



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Osteoporosis inducida por el tratamiento crónico con glucocorticoides

Helena Flórez Enrich

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Programa de doctorado de Medicina**

**Línea de investigación: hígado, sistema digestivo y metabolismo**

**Curso 2020-2021**

# **OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON GLUCOCORTICOIDES**

Factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas y  
técnicas avanzadas de imagen para el diagnóstico de  
estos pacientes

**Helena Flórez Enrich**

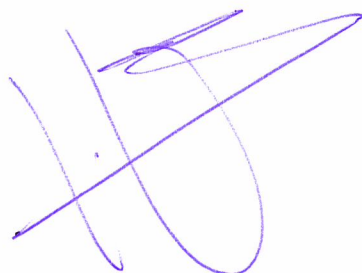
Directora de Tesis

Dra. Pilar Peris Bernal

Tutora de Tesis

Dra. Núria Guañabens Gay

La Dra. Pilar Peris Bernal, con DNI 38499659M, directora de la presente Tesis, autoriza su presentación.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the end.

La Dra. Núria Guañabens Gay, con DNI 37267644P, tutora de la presente Tesis, autoriza su presentación.

A handwritten signature in blue ink, featuring a large initial 'N' followed by a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

La vida no es fácil para ninguno de nosotros. Debemos tener perseverancia y, sobre todo, confianza en nosotros mismos. Debemos creer que estamos dotados para algo y que esto debe ser alcanzado.

*Marie Curie*

## Agradecimientos

La realización de esta Tesis Doctoral ha requerido esfuerzo y perseverancia y, sin duda, sin el apoyo de las personas más cercanas, no podría haberla llevado a cabo; por ello, quiero agradecerles a todas ellas su aportación. Sin embargo, por otro lado, en tiempos difíciles para la medicina y sociedad en general (era COVID), la redacción de esta Tesis ha sido como un ancla a un tema que me apasiona, permitiendo mantenerme a flote y motivada para continuar mejorando y avanzando en la medicina, concretamente en el campo del metabolismo óseo.

Para empezar, quiero agradecer a la Dra. Pilar Peris, Directora de esta Tesis, su ayuda, empeño, paciencia, tiempo y esfuerzo dedicados a la realización de este trabajo. Aunque para ser sinceros, le debo mucho más que esta Tesis, pues ya desde mis años de Residencia, cuando era mi tutora, ha ejercido como mentora y facilitadora. Persona cercana, optimista y con tanta ilusión por la vida; sus sabios consejos son célebres entre las que hemos sido sus becarias. Agradecerle su confianza en mí; sin su esfuerzo y motivación, esta Tesis no habría sido posible.

A la Dra. Núria Guañabens, Tutora de esta Tesis, quiero agradecerle su *savoir faire* y maestría, ayuda y dedicación a este proyecto. También quiero dejar constancia de mi reconocimiento a la Dra. Ana Monegal. Gracias a las dos por vuestros consejos, confianza y amistad.

A una de mis principales *influencers* dentro del metabolismo óseo, la Dra. Laia Gifre, que me ha facilitado el camino con sus consejos, y por su amistad y apoyo; para mí ha sido una *R mayor* y referente a seguir.

A Silvia, por todo su trabajo y ayuda incondicional prestada, esenciales para la realización de este proyecto. Y extendiendo mi agradecimiento al resto del Servicio de Reumatología, en especial a mi gran *co-R* Raúl, por todo su apoyo.

Agradecer al Servicio de Enfermedades Autoinmunes, sobre todo a los Dres. José Hernández (Pepe) y Sergio Prieto, su colaboración, implicación y ayuda, fundamentales para que este trabajo se haya podido realizar. En este sentido, también agradecer a la Dra. África Muxi, al Dr. José Manuel Mascaró y a los Dres. José Milisenda y Josep Maria Grau su colaboración.

A Josep Lluís Carrasco, por confiar en este proyecto y trabajar con nosotras. Sin su ayuda, estos resultados no habrían visto la luz.

A Fina y Sergi por su ayuda técnica y facilitarme el trabajo.

Y, cómo no, agradecer a los pacientes su participación en el estudio. Está claro que ellos han sido la clave del proyecto, y espero que con estos resultados podamos mejorar su asistencia.

Finalmente, agradecer a mi familia, en especial a mis padres, su interés, ánimos, y su colaboración y ayuda prestadas, no sólo en la parte más técnica de la realización de esta Tesis, sino también en la de facilitarme las tareas cotidianas para que yo pueda dedicarme a la redacción de la Tesis. Y, a Marc, además, gracias por haberme acompañado a lo largo del camino, por tu apoyo incondicional, comprensión y cariño.

# ÍNDICE

---

## Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	4
<b>Enumeración de los artículos que componen la tesis</b> .....	7
<b>Introducción</b> .....	9
Justificación del trabajo.....	9
Tejido óseo .....	11
Modelado y remodelado óseo .....	20
Osteoporosis y fracturas esqueléticas .....	29
Técnicas de estudio en enfermedades metabólicas óseas .....	37
Osteoporosis inducida por el tratamiento crónico con glucocorticoides .....	50
<b>Hipótesis del trabajo</b> .....	65
<b>Objetivos</b> .....	67
<b>Investigación y resultados</b> .....	69
TRABAJO 1.....	70
Resumen de los resultados .....	78
Conclusiones.....	81
TRABAJO 2.....	82
Resumen de los resultados .....	91
Conclusiones.....	93
<b>Discusión</b> .....	95
<b>Conclusiones generales</b> .....	104
<b>Conclusiones principales</b> .....	107
<b>Líneas de futuro</b> .....	109
<b>Presentaciones en congresos, becas y premios relacionadas con la presente tesis</b> .....	111
<b>Bibliografía</b> .....	114



# ABREVIATURAS

---

## Abreviaturas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AUC	Área bajo la curva (del inglés <i>Area under the curve</i> )
BMP	Proteínas morfogenéticas óseas
CAT K	Catepsina K
CMO	Cantidad de masa ósea
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos
CTx	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I
Dkk-1	Dickkopf-1
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría radiológica de doble energía
DE	Desviación estándar
FAO	Fosfatasa alcalina ósea
FEA	Análisis de elementos finitos (del inglés <i>Finite element analysis</i> )
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FRAX	<i>Fracture risk assessment tool</i>
FSH	Hormona foliculoestimulante
GC	Glucocorticoides
GH	Hormona de crecimiento (del inglés <i>Growing hormone</i> )
HRpQCT	Tomografía computarizada periférica de alta resolución (del inglés <i>High resolution peripheral quantitative computed tomography</i> )
IC	Intervalo de confianza
ICTP	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I producido por metaloproteasas
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo I
IMC	Índice de masa corporal
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
LH	Hormona luteinizante
NTx	Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPG	Osteoprotegerina

OPIG	Osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C reactiva
PDG-F	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PICP	Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I
PINP	Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I
PTH	Hormona paratiroidea
QCT	Tomografía computarizada cuantitativa
QUS	Ultrasonidos cuantitativos
RANK	Receptor del activador de factor nuclear kappa $\beta$
RANKL	Ligando del receptor del activador de factor nuclear kappa $\beta$
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RR	Riesgo relativo
RUNX2	Factor de transcripción relacionado con Runt
Rx	Radiografía
TBS	<i>Trabecular Bone Score</i>
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante- $\beta$
TNF	Factor de necrosis tumoral
TRAP	Fosfatasa ácida resistente al tartrato
TRAP5b	Fosfatasa ácida resistente al tartrato tipo 5b
VFA	<i>Vertebral fracture assessment</i>
VSG	Velocidad de sedimentación globular
25-OHD	25-hidroxivitamina D
$\mu$ CT	Micro tomografía computarizada

# ENUMERACION DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

---

## Enumeración de los artículos que componen la tesis

### Tesis en formato de compendio de artículos.

La presente Tesis consta de 3 objetivos y 2 artículos:

#### Trabajo 1

**Florez H**, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Cid MC, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1574-1580.

- doi: 10.1093/rheumatology/kez464.

- Impact factor 5.606

- Q1

- Área y categoría: farmacología (médica), reumatología.

#### Trabajo 2

**Florez H**, Hernández-Rodríguez J, Carrasco JL, Prieto-González S, Muxi A, Filella X, Ruiz-Gaspà S, Gómez-Puerta JA, Cid M, Espinosa G, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Vertebral fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis: the role of hypogonadism and corticosteroid boluses. *RMD Open*. 2020;6:e001355.

- doi: 10.1136/rmdopen-2020-001355.

- Q1

- Área y categoría: Medicina, reumatología.

# INTRODUCCIÓN

---

## Introducción

### Justificación del trabajo

Los glucocorticoides (GC) constituyen el tratamiento de elección y/o concomitante de una gran variedad de enfermedades autoinmunes sistémicas y de otros procesos, como el trasplante de órgano, enfermedades neoplásicas, respiratorias y hematológicas, entre otros. De hecho, se ha estimado que >1% de la población adulta sigue tratamiento con GC. Es bien conocido que su uso sistémico se asocia a una serie de efectos adversos, entre los que destaca el desarrollo de osteoporosis y fracturas. Así, la osteoporosis inducida por el tratamiento con GC (OPIG) es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y, además, la primera causa de osteoporosis en sujetos jóvenes; sin embargo, su valoración y tratamiento son claramente deficientes en la actualidad. La OPIG se caracteriza por el desarrollo de fracturas, especialmente vertebrales, con valores de densidad mineral ósea más alto de los esperables, frecuentemente al inicio del tratamiento y, además, en la mayoría de los casos, estas fracturas pasan desapercibidas. Todo ello justifica la necesidad de mejorar la identificación de los pacientes tratados con GC con un mayor riesgo de desarrollar fracturas en los que el tratamiento antiosteoporótico estaría claramente indicado. El reciente desarrollo de técnicas radiológicas que permiten una valoración indirecta de la calidad ósea, como el TBS, y de algoritmos diagnósticos para estimar el riesgo de fractura, como el FRAX, podrían mejorar la identificación de estos pacientes.

En este sentido, el desarrollo de este estudio ha permitido investigar y mejorar el conocimiento sobre el efecto de los GC en el metabolismo óseo, con la validación e incorporación del TBS en el diagnóstico de la OPIG, permitiendo, así, disponer de herramientas adicionales para analizar la fragilidad ósea en la práctica clínica habitual; asimismo, también se ha profundizado en la identificación de los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de osteoporosis y fracturas en estos pacientes.

Mi formación en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona como médico residente, y posteriormente en la Unidad de Patología Metabólica Ósea con las Dras. Pilar Peris, Núria Guañabens, Ana Monegal, Laia Gifre y Silvia Ruiz-Gaspà, que me transmitieron su interés y vocación en el metabolismo óseo, motivaron la realización de esta Tesis Doctoral. El tema seleccionado se debe a que los GC constituyen el tratamiento de base tanto en reumatología como en la mayoría de enfermedades inflamatorias y una causa frecuente de

osteoporosis y fracturas. Este nexo entre la patología inflamatoria y el metabolismo óseo, no solo me resultó de gran interés, sino también de gran utilidad clínica en la práctica asistencial ya que el diagnóstico y tratamiento de esta entidad continúan siendo muy deficientes.

La colaboración por parte de los Servicios de Enfermedades Autoinmunes, Medicina Nuclear y Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona, y la implicación del Dr. Josep Lluís Carrasco, del Departamento de de Fundamentos Clínicos de la Universitat de Barcelona, no solo han sido fundamentales para el desarrollo de este estudio, sino que también ha permitido estrechar lazos y relaciones. Por último, las becas concedidas por el Hospital Clínic de Barcelona y la *Societat Catalana de Reumatologia*, han permitido a hacer de este proyecto una realidad.

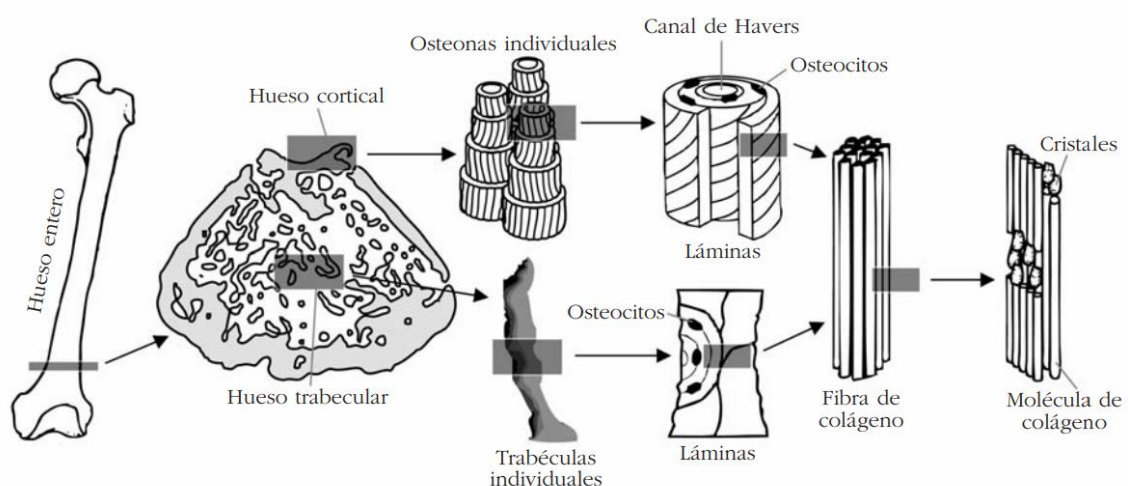


## Tejido óseo

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conectivo, de estructura porosa y mineralizada, que le proporciona la dureza característica del hueso. Está constituido por una matriz extracelular y un componente celular que regula la formación y la resorción de dicha matriz mineralizada. El tejido óseo desempeña diferentes funciones, entre ellas la de soporte o mecánica, protección de los órganos vitales y de la médula ósea, además, interviene en la regulación de la hematopoyesis y también es el principal reservorio de calcio y fosfato, ejerciendo, así, una función metabólica. El esqueleto del individuo adulto está formado por dos tipos de tejido óseo: hueso cortical y hueso trabecular o esponjoso. Del volumen total del hueso de un individuo, el hueso cortical constituye el 80% y es el principal responsable de la integridad mecánica; el 20% restante está constituido por hueso trabecular, que en su mayoría es el responsable de las demandas metabólicas del organismo (1).

Desde el punto de vista anatómico, los huesos están cubiertos por una membrana de tejido conectivo fibroso denominada periostio, por la que circulan las estructuras vasculares que nutren el hueso, así como las terminaciones nerviosas. A nivel microestructural, tanto el hueso trabecular como el cortical están compuestos por unidades estructurales básicas denominadas osteonas o sistemas de Havers, respectivamente (1-3) (Figura 1).

Figura 1. Esquema representativo de los distintos niveles de la estructuración jerárquica del hueso (3).



## Constituyentes del tejido óseo

### 1.1.1. Matriz ósea extracelular

La matriz ósea extracelular, que proporciona las características y propiedades específicas del hueso, está compuesta por material orgánico y por minerales (sales inorgánicas). La fracción orgánica (35%) está formada en su mayoría por fibras de colágeno tipo I (90%), glicosaminoglicanos, lípidos y proteínas óseas como la osteocalcina, la osteonectina, las fosfoproteínas, las sialoproteínas y los factores de crecimiento que se fijan a la matriz por su afinidad con la hidroxiapatita (4). La fracción inorgánica (65%), que se caracteriza por estar mineralizada, está formada fundamentalmente por cristales de hidroxiapatita, que se depositan sobre la retícula formada por las fibras de colágeno. Otros componentes inorgánicos de la matriz son el carbonato cálcico, el fluoruro cálcico y el fluoruro magnésico. El proceso de depósito y cristalinización de estas sales en la retícula se denomina mineralización (4).

### 1.1.2. Componente celular

Las células óseas constituyen menos del 2% del volumen total del hueso y son las encargadas del desarrollo y remodelado del esqueleto. En el hueso existen principalmente tres tipos de células: los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos; estos últimos son fruto de la diferenciación terminal de los osteoblastos. Además, también existen las células de revestimiento, que también derivan de los osteoblastos y se encuentran en las zonas donde no se está produciendo remodelado óseo (5).

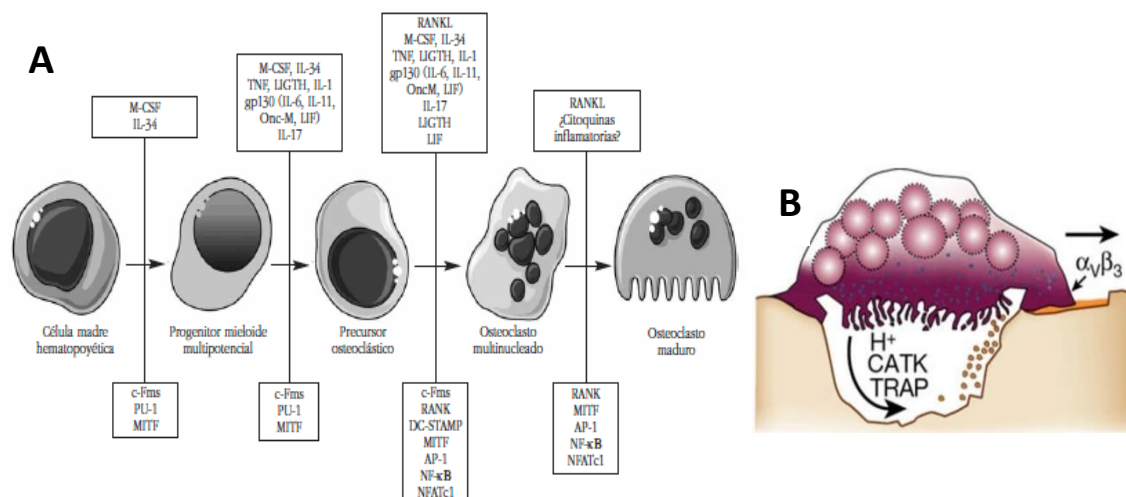
#### Osteoclastos

Son células multinucleadas derivadas de los precursores hematopoyéticos de estirpe monocito-macrófago y responsables de la degradación de la matriz ósea, disolviendo los cristales de fosfato cálcico y digiriendo el colágeno, a través de estructuras altamente especializadas (6,7). Los preosteoclastos se localizan en la superficie interna de túneles de Havers del hueso cortical, en trabéculas y bajo el periostio. Son reclutados por la acción del M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos) y RANKL (ligando del receptor del activador de factor nuclear kappa  $\beta$ ) (6-9) (Figura 2A).

La activación de los osteoclastos se produce en respuesta a la activación del receptor de membrana del osteoclasto RANK (receptor del activador de factor nuclear kappa  $\beta$ ) tras unirse a su ligando RANKL, e inicia una cascada intracelular que induce la polarización de la célula, el reordenamiento del citoesqueleto de actina y la formación de una unión estrecha entre la

superficie del hueso y la membrana basal para formar un compartimento sellado llamado *laguna de Howship*. Al mismo tiempo, el osteoclasto inicia la síntesis y secreción de protones ( $H^+$ ) y enzimas líticas, que se acumulan en una vacuola de resorción que es liberada al compartimento sellado. La acidificación de este compartimento por la secreción de protones conduce a la activación de fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) y la catepsina K (CAT K), que son las principales enzimas responsables de la degradación de la matriz ósea y del colágeno (*Figura 2B*). Los productos de degradación, entre los que destacan los fragmentos del colágeno y proteínas no colágenas, el fosfato y el calcio solubilizado, se procesan dentro de los osteoclastos y posteriormente son liberados a la circulación (6-8).

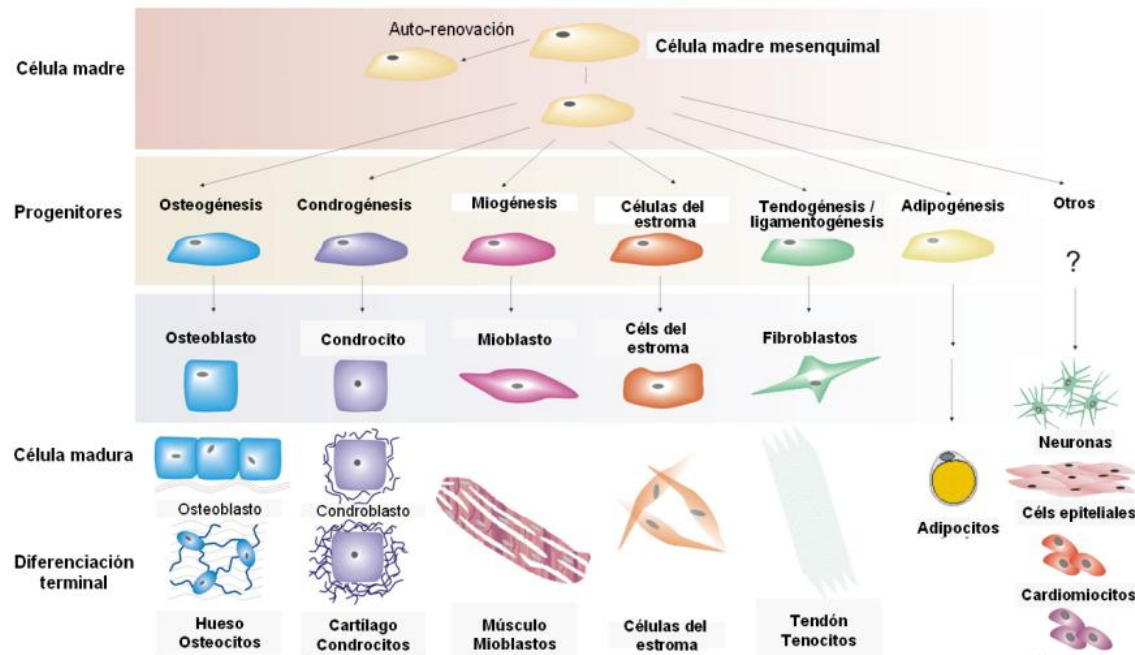
*Figura 2. A:* Etapas madurativas del osteoclasto. En la parte superior figuran las principales citocinas y reguladores de actividad celular implicadas, mientras que, en la parte inferior, los factores de transcripción y proteínas transmembrana (7). *B:* Creación del compartimento sellado o *laguna de Howship* y liberación de protones y enzimas líticas (8).



### Osteoblastos

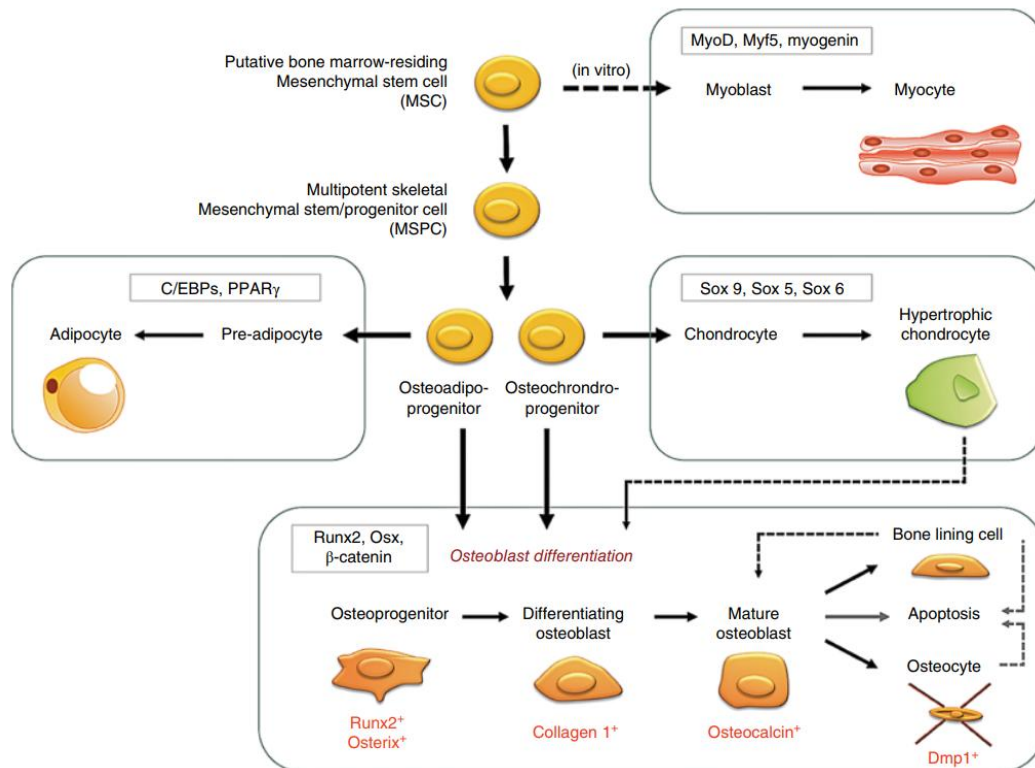
Los osteoblastos son los responsables de la síntesis de los constituyentes de la matriz ósea (colágeno y proteínas no colágenas), así como de su mineralización; se encargan del mantenimiento, crecimiento y reparación del hueso. Estas células proceden de células madre de estirpe mesenquimal, que son células pluripotentes capaces de diferenciarse a células de distintos linajes como adipocitos, condroblastos, mioblastos, fibroblastos, osteoblastos y/o células del estroma según el factor de transcripción que actúa sobre ellas (*Figura 3*) (10-12).

Figura 3. Diferenciación de la célula madre mesenquimal hacia los diferentes tipos celulares. Adaptado de Caplan *et al.* (10)



La diferenciación de la célula madre mesenquimal a osteoblasto está regulada por múltiples factores que regulan los diferentes pasos de la diferenciación celular: factores humorales, como los ligandos de la vía Wnt- $\beta$ -catenina, las SHH (Sonic hedgehog homolog), las BMP (proteínas morfogenéticas óseas) y el TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante- $\beta$ ), que transmiten sus señales a través de su unión con los receptores de membrana expresados por las células que se diferencian (11). Asimismo, los principales factores de transcripción de la diferenciación de los osteoblastos, que modulan la actividad transcripcional de las células y desempeñan un papel decisivo en el proceso de diferenciación, son el RUNX2 (factor de transcripción relacionado con Runt) y el osterix (Osx) (11,12) (Figura 4).

Figura 4. Reguladores de la diferenciación de las células madre de estirpe mesenquimal y principales reguladores y factores de transcripción que intervienen en la diferenciación osteoblástica (12).



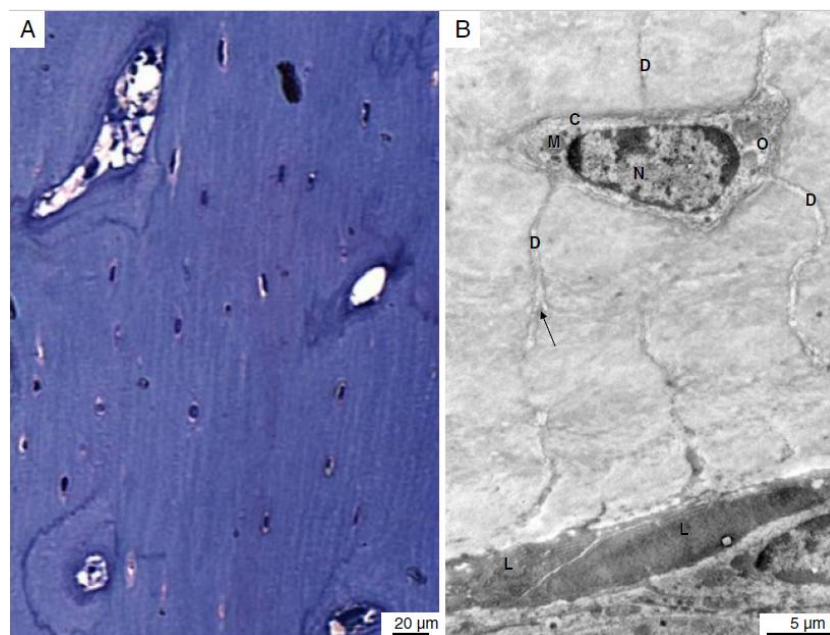
### Células de revestimiento

Las células de revestimiento son células de estirpe mesenquimal que derivan de los osteoblastos (2). Aproximadamente, un 50-70% de los osteoblastos muere por apoptosis (9) y/o autofagia (13), mientras que el resto se diferencia a células de revestimiento u osteocitos. Las células de revestimiento son osteoblastos maduros quiescentes (2), de morfología aplanada que recubren la superficie ósea en la que no tiene lugar remodelado óseo de forma activa (9). Las células de revestimiento óseo ubicadas en las superficies externas del hueso reciben el nombre de células del periostio, y las que tapizan las superficies internas, células del endostio. Estas células intervienen en el mantenimiento y soporte nutricional de los osteocitos de la matriz ósea subyacente y son capaces de transmitir señales para la activación del remodelado óseo mediante la síntesis de moduladores como la osteoprotegerina (OPG), el RANKL, la osteocalcina o el TGF- $\beta$  (2,9).

## Osteocito

Los osteocitos constituyen cerca del 95% de las células óseas (14,15), y al igual que las células de revestimiento derivan de los osteoblastos que han detenido la producción de matriz ósea, pero que en este caso han quedado incorporados dentro de lagunas en el interior del hueso recientemente formado (5,15-17) (Figura 5A). Cada osteocito ocupa una laguna ósea osteocitaria, y los osteocitos y el sistema de lagunas y canaliculos que los contienen forman una red sincitial de intercomunicación entre ellos: el *sistema lacuno-canalicular*. La célula se adapta a las nuevas condiciones y desarrolla prolongaciones dendríticas que le permiten la comunicación entre osteocitos, pero a la vez también con osteoblastos y células de revestimiento de la superficie ósea (15,14) (Figura 5B).

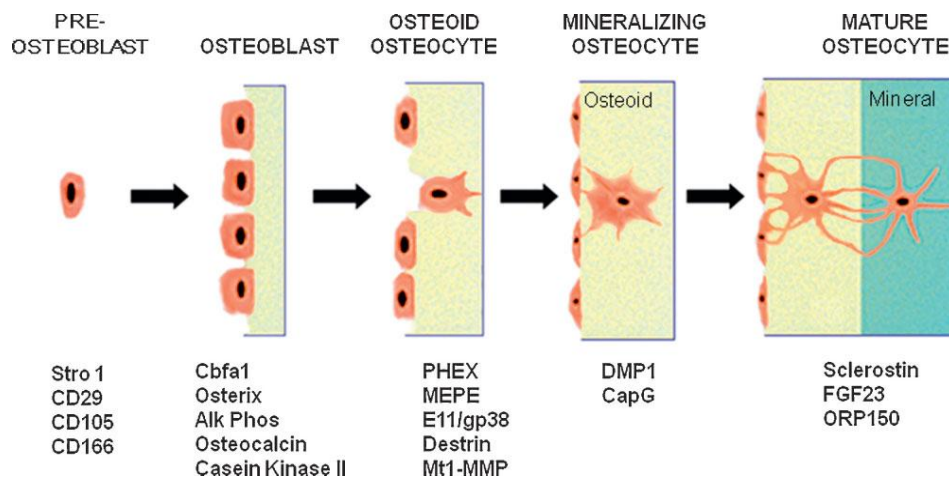
*Figura 5. A: Osteocitos rodeados de matriz ósea extracelular en el hueso cortical (Tinción con azul de toluidina). B: Imagen de un osteocito por microscopía electrónica, con sus estructuras celulares (O: osteocito; L: célula de revestimiento; M: mitocondria; N: núcleo; C: citoplasma; D: dendritas; flecha: prolongaciones dendríticas) (18).*



Los osteocitos comparten gran parte de la expresión de genes con los osteoblastos, incluyendo los factores de transcripción y proteínas específicas de esta estirpe celular, como el gen del colágeno tipo 1 y la osteocalcina, entre otros (5,14,18). Sin embargo, su expresión génica varía dependiendo del estadio de maduración del osteoblasto a osteocito (Figura 6). Así, en la fase precoz de diferenciación del osteocito, hay un aumento de expresión de genes implicados en el desarrollo del citoesqueleto y las prolongaciones dendríticas como el E11/gp38, CD44 y el

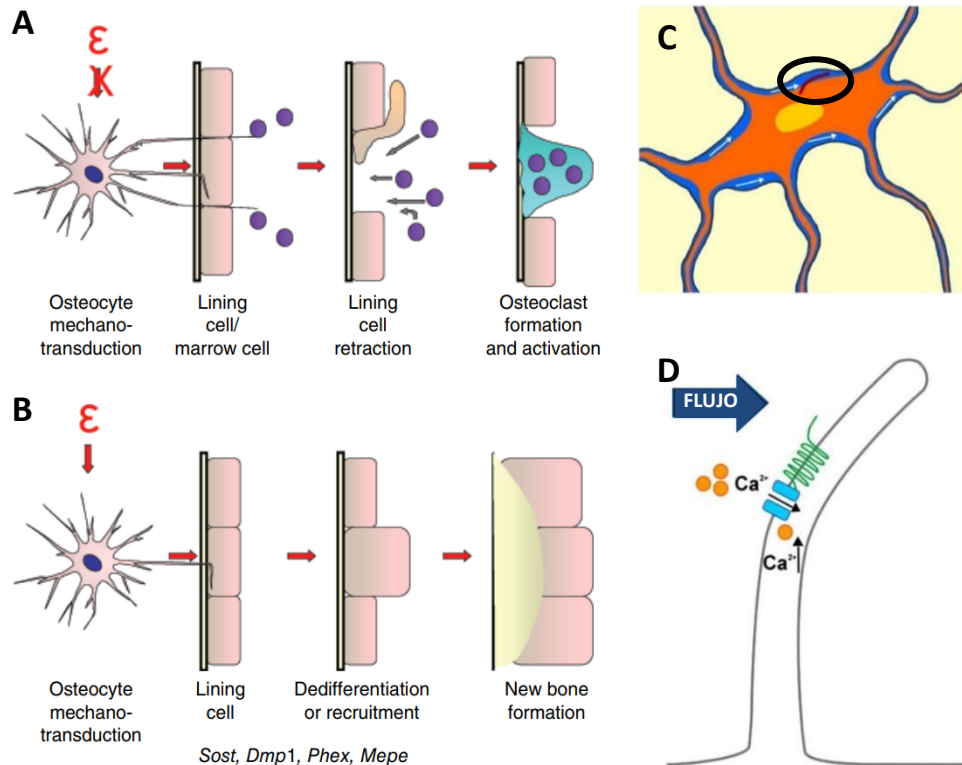
gen Fimbrin. Posteriormente, aumenta la expresión de genes implicados en el metabolismo del fosfato (PheX, FGF23, DMP1 y OF45/MEPE) y la mineralización ósea (DMP1). Finalmente, en el osteocito maduro aumenta de forma significativa la síntesis de esclerostina, un antagonista de la vía Wnt- $\beta$ -catenina (5,14,15,18-20).

Figura 6. Expresión de marcadores durante la diferenciación de osteoblasto a osteocito (20).



En cuanto a su función, los osteocitos actúan como una red de células sensoriales que detectan la necesidad de remodelación durante la adaptación funcional a la carga mecánica o cuando hay que reparar microfracturas, transmitiendo las señales a las células efectoras encargadas de la formación y/o resorción ósea (Figuras 7A y 7B). Así, el cilio primario del osteocito (Figura 7C), estructura celular presente en todas las células eucariotas, iniciaría la mecanotransducción de la señal al detectar los cambios en el fluido que ocupa el espacio lacuno-canalicular. Esto permitiría la entrada de calcio a través de canales iónicos de membrana (Figura 7D) y activaría la síntesis de AMP cíclico, iniciando una cascada de señalización intracelular mediada por la  $\beta$ -catenina y las proteínas de la vía Wnt (16,21). Además, al mismo tiempo que intervienen en la regulación del remodelado óseo respondiendo a la tensión mecánica, los osteocitos también participan en la homeostasis del fosfato; por ello, se considera que la red de osteocitos funciona como una glándula endocrina (15).

**Figura 7.** A: En ausencia de carga mecánica ( $\epsilon$ ), los osteocitos envían señales como RANKL a los osteoclastos y preosteoclastos de la superficie ósea para iniciar el proceso de resorción (15). B: Con carga, los osteocitos envían señales que inhiben la activación de los osteoclastos, con el consiguiente aumento de formación ósea (15). C: Representación de un osteocito y el cilio primario (marrón, señalado con redonda negra). Adaptación de Nguyen *et al.* (21). D: Activación del metabolismo mediado por calcio en el cilio primario en respuesta al movimiento. Adaptación de Nguyen *et al.* (21)



Asimismo, el osteocito también transmite señales a células adyacentes a través de su propia apoptosis y/o autofagia (13,15,20). Por un lado, la apoptosis o muerte programada del osteocito puede producirse en situaciones patológicas para la célula (tratamiento con GC, condiciones de hipoxia, déficit estrogénico, situaciones proinflamatorias asociadas con aumento de TNF y IL-1, sobrecarga mecánica intensa, o incluso en ausencia de carga [inmovilización o ingravidez]), aunque también puede observarse en situaciones fisiológicas, como es el caso del envejecimiento (20). Por otro lado, la autofagia es un estado celular relativamente frecuente en el osteocito que le permite adaptarse a las condiciones de estrés (22-24), en ocasiones incluso induciendo la apoptosis (25). En el osteocito, la autofagia disminuye con la edad (26) y puede aumentar en situaciones patológicas para la célula (13,27,28). Así, los osteocitos expuestos a bajas dosis de GC aumentan la autofagia, y si el estrés es continuo con el tratamiento con GC de forma prolongada o bien a dosis altas, las células presentan apoptosis o necrosis (29). De hecho, la autofagia en osteocitos inducida por



los GC protege del estrés oxidativo (30). Así, los osteocitos pueden tener un papel determinante en varias enfermedades o alteraciones propias del metabolismo óseo, como son la osteoporosis senil o la inducida por el tratamiento con GC, pero también pueden estar relacionados en la etiopatogenia de la insuficiencia renal crónica o en la afectación el músculo esquelético y/o cardíaco (sarcopenia, insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda, entre otras) (15).

## Modelado y remodelado óseo

El proceso de modelado y remodelado óseo son fundamentales para la adquisición del pico de masa ósea y para morfología definitiva del hueso. Una vez que el crecimiento cesa, la dinámica ósea continúa a través del remodelado óseo. El hueso es un tejido metabólicamente activo que experimenta un continuo proceso de remodelado, lo que confiere al esqueleto su capacidad regenerativa y de adaptación funcional. A continuación, se detallan ambas fases.

### 2.1. Modelado óseo

El modelado óseo es el proceso a partir del cual los huesos adquieren o modifican su forma. Este proceso se produce sobre todo durante el crecimiento o en edad adulta, para cambiar la forma del hueso en respuesta a cargas mecánicas (adaptación mecánica). A diferencia del proceso de remodelado (ver más adelante), la formación ósea del remodelado no es precedida necesariamente de una fase de resorción (1).

### 2.2. Remodelado óseo

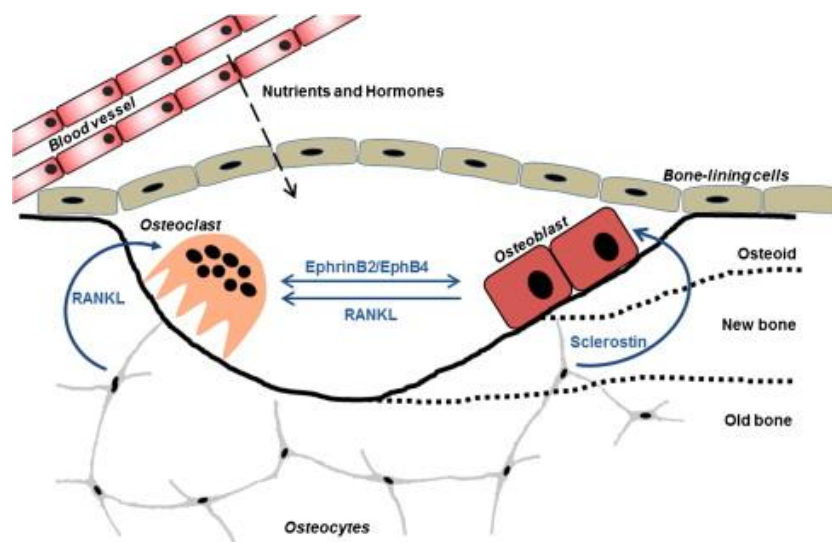
El esqueleto es un órgano de soporte, por lo que al igual que ocurre con todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas, está sometido a un proceso de deterioro continuo. Por ello, el hueso es un órgano dinámico en constante formación y resorción con tal de renovarse y poder mantener sus condiciones de resistencia. Este proceso de renovación se denomina remodelado óseo y se lleva a cabo en las *unidades de remodelado óseo*, que están formadas por un conjunto de células que inicialmente destruyen pequeñas porciones de hueso y las sustituyen por hueso nuevo. Las principales células encargadas del remodelado óseo son los osteoclastos (responsables de la resorción del hueso) y los osteoblastos (responsables de la formación), que actúan de forma sucesiva y combinada (acoplamiento) sobre una misma superficie ósea. Además, existen otras células de apoyo, como linfocitos, macrófagos, células endoteliales y neuronas, que también intervienen en este proceso (1).

Cuando se produce el remodelado óseo, el volumen total de hueso renovado por unidad de tiempo se denomina *recambio óseo*, y la diferencia entre el volumen de hueso formado y reabsorbido por unidad de tiempo, se denomina *balance óseo*. Así, si se forma menos hueso del que se destruye, el balance óseo es negativo y se produce una pérdida de masa ósea (31).

En el esqueleto adulto el remodelado óseo tiene lugar de forma continua, y se ha calculado que en un momento determinado hay más de un millón de unidades activas, que aparecen y desaparecen de forma asincrónica. El volumen renovado por cada unidad es aproximadamente de 0.025 mm, y la tasa de renovación anual del esqueleto es de alrededor de un 10%, siendo más alta en el hueso trabecular (del orden del 25-30%) que en hueso cortical (3-4%) (32). A partir de los 40 años, el balance óseo es negativo, y cada año a partir de esta edad se pierde aproximadamente un 0.6 - 0.7% de masa ósea. En los 5-10 años posteriores a la menopausia se produce un aumento de las unidades de remodelado óseo que, unido al balance óseo negativo, determina una pérdida de alrededor del 3% de masa ósea anual (31).

Si bien las principales funciones del remodelado óseo son las de mantener y adecuar las características biomecánicas del hueso y/o reparar el daño tisular, este proceso también interviene en muchos procesos biológicos, como en la regulación del metabolismo fosfocálcico, en la homeostasis del equilibrio ácido-base y en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas, entre otros (1). Todo ello explica que este proceso esté regulado por múltiples factores de transcripción y factores humorales que actúan de forma local, paracrina y sistémica (9), y también que los osteoblastos y osteoclastos permanezcan conectados a los osteocitos (2,32) (Figura 8).

*Figura 8.* Unidad básica de remodelado óseo formada por osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y células de revestimiento, en contacto con vasos sanguíneos (células endoteliales). Cada célula sintetiza factores que regulan las otras células de la unidad. (9).



### **2.3. Fases del remodelado óseo**

En el ciclo del remodelado óseo se han definido cuatro fases secuenciales: la activación, la resorción, la proliferación y la formación (1), que suceden de forma consecutiva con una duración aproximada de 6 meses.

#### **2.3.1. Fase de activación**

Es la fase inicial en la que una superficie ósea previamente inactiva se transforma en una que se está remodelando. Para ello, es necesario el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos a partir de células de la estirpe de los monocitos-macrófagos que se encuentran circulantes, su infiltración a través de la capa de células de revestimiento óseo y su fusión para formar preosteoclastos. Los preosteoclastos se fijan a la matriz ósea creando un sellado anular y así se crea la cavidad de resorción ósea (*Figura 2B*). Se desconoce el motivo de preselección de un punto óseo concreto para el inicio del remodelado, pero parece que la mayoría de unidades donde se inicia el remodelado es de forma aleatoria, si bien hay puntos específicos en los que el hueso debe repararse (1).

#### **2.3.2. Fase de resorción**

Es la fase de activación de la función osteoclástica, en la que el osteoclasto libera los iones de hidrógeno a la cavidad de resorción, acidificando su pH. Además, los osteoclastos también secretan varias enzimas lisosomales proteolíticas como la TRAP, la CAT K, o ciertas metaloproteinasas, que facilitan la degradación de la matriz ósea y del colágeno, creando las *lagunas de Howship* (*Figura 2B*). Esta fase termina cuando se produce la apoptosis de los osteoclastos (1).

#### **2.3.3. Fase de proliferación**

La *laguna de Howship* es ocupada por monocitos, osteocitos liberados del hueso por los osteoclastos y los preosteoblastos, que van siendo reclutados para iniciar la siguiente fase. Durante esta fase se envían señales de acoplamiento que atraen los osteoblastos con la finalidad de sustituir el hueso que ha sido eliminado. Los factores que regulan la comunicación entre osteoclasto y osteoblasto son denominados *factores de acoplamiento* (1).

#### **2.3.4. Fase de formación**

Finalmente, tiene lugar la fase de formación ósea, que, a su vez, puede dividirse en dos etapas: una inicial, en la que los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica, y una segunda fase, en la

que la matriz se mineraliza a los 10 días tras el depósito de osteoide. La mineralización del hueso recién formado se produce un 50-70% durante los 2-3 meses y se denomina mineralización primaria; la mineralización secundaria se produce durante años y completa el depósito mineral en la unidad básica de remodelado (33).

Así, los osteoblastos sintetizan proteínas de la matriz ósea, como el colágeno tipo I, la osteopontina o la osteocalcina, que se depositan en sucesivas capas de osteoide, y posteriormente se inicia la mineralización. Mientras tiene lugar la formación de hueso, un porcentaje de los osteoblastos queda atrapado en la matriz y acaban transformándose en osteocitos (*Figura 5A*), mientras que la superficie ósea queda tapizada por los osteoblastos inactivos que se han convertido en células de revestimiento (1).

## **2.4. Regulación del remodelado óseo**

El remodelado óseo está regulado por múltiples factores, tanto locales, incluyendo factores de crecimiento o moduladores sintetizados por las células óseas, como sistémicos, que incluyen nutrientes y hormonas que llegan a la unidad de remodelado óseo a través de la circulación sanguínea (34,35) (*Figuras 8 y 9*).

### **2.4.1. Factores locales reguladores del remodelado óseo**

Los osteocitos son las células que, una vez detectan la necesidad de renovación ósea, activan la unidad de remodelado óseo mediante la producción de RANKL, y junto el M-CSF, atraen a los precursores osteoclásticos y los estimulan para que se transformen en osteoclastos maduros y así, iniciar la resorción (36,37) (*Figura 9B*).

El RANKL es una proteína sintetizada mayoritariamente por osteoblastos y osteocitos, y cuando se une con el receptor de membrana RANK estimula la activación y diferenciación de los osteoclastos (8,37). Por otro lado, la OPG, que también está sintetizada por células de estirpe osteoblástica, es un factor contraregulador del sistema RANK/RANKL: actúa como receptor señuelo y al tener una gran afinidad por el RANKL evita su unión al receptor RANK. Así, la ratio RANKL/OPG es crítica en la regulación de la actividad de los osteoclastos y en la perpetuación del remodelado óseo, permitiendo que, una vez los osteoclastos hayan realizado su función en la fase de activación y resorción, su diferenciación y activación quede inhibida

(Figura 9) (36-39). A su vez, el sistema RANK/RANKL/OPG está regulado por múltiples factores sistémicos y locales (Tabla 1) (39).

Figura 9. A: La producción relativa de RANKL y OPG cambia a medida que madura el precursor de los osteoblastos. B: El RANKL se une a RANK, expresado por células precursoras de los osteoclastos, induciendo la diferenciación y maduración de los osteoclastos. C: OPG se une al RANKL y bloquea la unión de RANK/RANKL, inhibiendo la osteoclastogénesis. Adaptación de Rogers *et al.* (39).

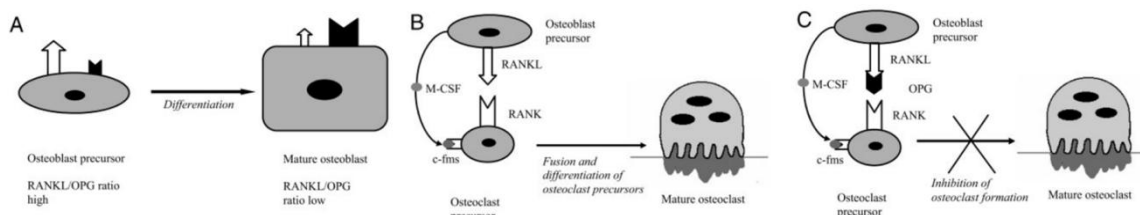


Tabla 1. Factores que actúan sobre OPG y RANKL séricos. Adaptación de Rogers *et al.* (39).

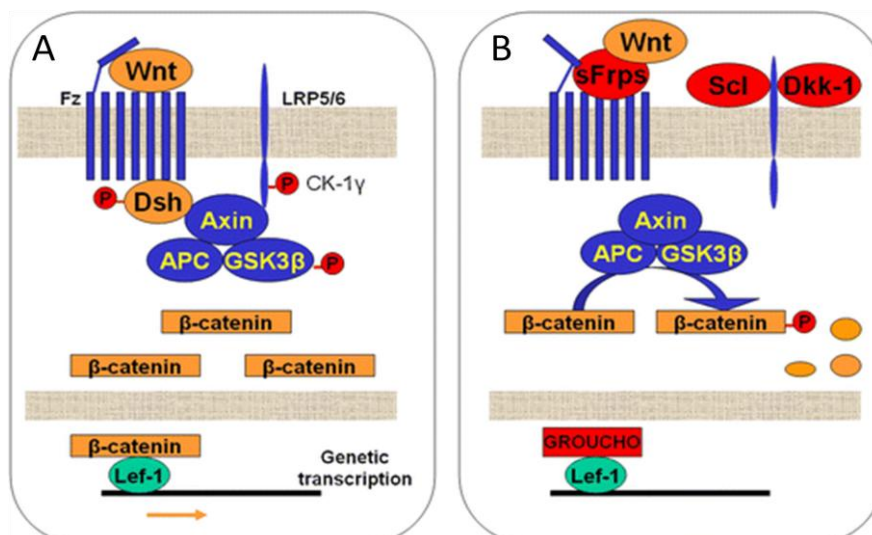
Parámetro	OPG	RANKL
Edad	↑	↓
Artritis	↑	↓
Bisfosfonatos	↓↔	↔
Estrógenos	↑↓	↓↔
Consolidación de fracturas	↓	↓
GC	↓	↑
Mieloma múltiple	↓	↑
Enfermedad ósea de Paget	↑	↔
PTH	↓	↑
Paratiroidectomía	↔	↓
Fitoestrógenos	↔	↓
Osteoporosis posmenopáusica	↑↓	↑↓
Embarazo	↑	↑
Colangitis biliar primaria	↑	↓
Cáncer de próstata	↑	↑
Enfermedad renal	↑	↑
Riesgo de fractura osteoporótica	↑↓	↑↓
Enfermedad vascular	↑	↑

↑: aumento; ↓: disminución; ↑↓: tanto aumento como disminución;  
↔ sin cambios significativos en la concentración sérica.

Posteriormente, el TGF- $\beta$  y diversas moléculas producidas por los osteoclastos, entre ellas las proteínas Wnt, inhiben la acción de los osteoclastos y se encargan de activar a los osteoblastos en el proceso de acoplamiento (34,36,37), y al finalizar la fase de formación ósea, los osteoblastos son inhibidos por diferentes moléculas, destacando entre ellas la esclerostina, una proteína antagonista de la vía Wnt sintetizada por los osteocitos (36).

En cuanto a la vía Wnt, es una vía de señalización celular que participa en la modulación de la actividad osteoblástica. La activación de esta vía induce diversas señales intracelulares que en conjunto se dividen en dos grandes grupos: la *vía canónica* o clásica y la *vía no canónica*, siendo la primera la más conocida. El acontecimiento clave en la cascada canónica es la acumulación de la  $\beta$ -catenina en el citoplasma y su posterior translocación al núcleo celular, donde modula la transcripción de diferentes genes (*Figura 10*). En condiciones basales, cuando no se encuentra estimulada la vía Wnt, existe en la célula un complejo formado por varias proteínas, que incluye la axina, la proteína de la poliposis adenomatosa de colon (APC) y la glucógeno sintasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ). Esta última fosforila la  $\beta$ -catenina, lo que la hace susceptible de unirse a la ubiquitina y ser posteriormente degradada en los proteasomas. De esta manera, los niveles intracelulares de  $\beta$ -catenina se mantienen relativamente bajos (*Figura 10*) (40-42).

*Figura 10.* Vía Wnt canónica. *A:* Cuando los ligandos Wnt se unen a sus receptores de membrana (Fz y LRP) se activa la vía y disminuye la degradación de  $\beta$ -catenina, ésta se acumula en el citoplasma desde donde puede entrar a núcleo y activar los factores de transcripción. *B:* En ausencia de unión de los ligandos Wnt a su receptor por la acción de los antagonistas de esta vía (esclerostina, Dkk-1 o las sFrp) (derecha), la  $\beta$ -catenina se degrada y los genes no se transcriben. (42).



Sin embargo, cuando se activa la vía Wnt, por la unión de los ligandos Wnt a su receptor, se descompone el complejo axina-APC-GSK3, lo que disminuye la actividad fosforilativa de la GSK3. A su vez, ello disminuye la fosforilación de la  $\beta$ -catenina y en consecuencia su degradación en los proteasomas. La  $\beta$ -catenina hipofosforilada se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde regula la expresión genética través de la activación de diversos factores de transcripción (*Figura 10*) (40-42).

Los ligandos Wnt actúan a través de la unión a receptores situados en la membrana celular. Estos tienen dos componentes principales: por un lado, una proteína *frizzled* (Fz) (familia de receptores transmembrana serpenteados con 7 dominios), y, por otro, un co-receptor relacionado con el de las LDL (*lipoprotein receptor related peptide* o LRP). Hay dos formas principales de la LRP: la 5 y la 6. Es la unión de los ligandos Wnt a este complejo *frizzled*-LRP5/6 lo que desencadena la inhibición del complejo axina-APC-GSK3, con el consiguiente aumento de los niveles  $\beta$ -catenina (*Figura 10*) (40-42).

Así, de forma resumida, los componentes de la *vía Wnt canónica* pueden agruparse de la siguiente forma: ligandos Wnt (glicoproteínas capaces de fijarse al receptor e iniciar la activación de la vía [existiendo 19 glicoproteínas Wnt]), receptores de membrana (proteínas *frizzled* y los co-receptores LRP5 y LRP6), efectores intracelulares (axina, APC, GSK3,  $\beta$ -catenina, entre otros) y antagonistas (proteínas solubles tipo *frizzled* que son segregadas al medio extracelular [sFrp], la esclerostina y Dickkopf-1 [Dkk-1]) (40-42).

En este sentido, se ha descrito que la principal característica patogénica en la OPIG es una disminución de la formación ósea debido a una disminución de la diferenciación y maduración de los osteoblastos por parte de los GC a través de su interferencia en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Así, los GC incrementan la expresión de esclerostina y Dkk-1, los principales antagonistas de esta vía (42).

#### **2.4.2. Factores sistémicos reguladores del remodelado óseo**

Los principales reguladores sistémicos del remodelado óseo son de carácter hormonal, como la hormona paratiroidea (PTH), las hormonas sexuales, la hormona del crecimiento (GH), los glucocorticoides (GC), las hormonas tiroideas, la calcitonina y la vitamina D. Asimismo, factores de crecimiento como el TGF- $\beta$  o el factor de crecimiento insulínico (IGF-1), ciertas prostaglandinas o citocinas también intervienen en la regulación del remodelado óseo (36-38) (*Tabla 2*).



Tabla 2. Factores implicados en la regulación del remodelado óseo (origen, fuente y efecto sobre las células óseas: el osteoclasto y el osteoblasto) (36-38,43,44).

Factor	Origen	Tipo	Efecto sobre las células óseas	
			Osteoclasto	Osteoblasto
PTH	Sistémica	Hormona		Activa reclutamiento
				Activa función
GH	Sistémica	Hormona		Activa función
Estrógenos	Sistémica	Hormona	Disminuye diferenciación	Activa diferenciación
			Disminuye RANKL	Inhibición apoptosis
Glucocorticoides	Sistémica	Hormona	Activa diferenciación Aumenta RANKL	Disminuye número Disminuye función Activa apoptosis Disminuye OPG
Hormonas tiroideas	Sistémica	Hormona	Exceso: Activa función	
Citocinas proinflamatorias	Sistémica	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	
Prostaglandinas	Sistémica	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	
Leucotrienos	Sistémica	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	
TGF- $\beta$	Matriz ósea	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	Quimioatracción
			Aumenta número	Activa diferenciación
IGF-1	Matriz ósea	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	Activa función
BMP	Matriz ósea	Pequeñas moléculas	Inhibe diferenciación	Activa función
			Inhibe función	
FGF	Matriz ósea	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	Activa proliferación
			Aumenta RANKL	
PDG-F	Matriz ósea	Pequeñas moléculas	Activa diferenciación	Quimioatracción
				Activa proliferación

Así, la GH, la PTH intermitente y los estrógenos tienen un efecto anabólico, promoviendo la diferenciación de los osteoblastos, mientras que el aumento persistente de PTH, produce el efecto contrario. Además, los estrógenos y la vitamina D contribuyen a la inhibición de los osteoclastos, esta última aumentando la absorción intestinal de calcio, disminuyendo su excreción renal e inhibiendo también la PTH. Por el contrario, los GC inducen la apoptosis de

osteoblastos y osteocitos, y activan transitoriamente a los osteoclastos mediante el aumento de la expresión de M-CSF y RANKL.

Asimismo, factores como el TGF- $\beta$ , el IGF, ciertas BMP, el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDG-F) activan la osteoclastogénesis cuando son liberados de forma sistémica. Sin embargo, tal y como se ha mencionado previamente, cuando éstos son liberados por los osteoclastos durante la resorción ósea de la matriz, activan los precursores osteoblásticos, desempeñando un papel clave en el acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos durante el remodelado óseo (36).

Finalmente, el papel de la carga mecánica también puede considerarse un regulador sistémico del remodelado. Así, mientras la carga mecánica estimula a los osteocitos y conduce a un aumento de la masa ósea, la inmovilización prolongada, al contrario, contribuye a su pérdida (31).

## Osteoporosis y fracturas esqueléticas

### 3.1. Concepto de osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética generalizada o sistémica caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas. El concepto “resistencia ósea” engloba factores relacionados tanto con la cantidad (densidad mineral ósea [DMO]) como con la calidad del tejido óseo (45-47). La masa ósea puede evaluarse de forma objetiva mediante técnicas de densitometría, que justifica alrededor del 70% de la resistencia del hueso; por otra parte, la calidad ósea hace referencia a otros factores esqueléticos que también contribuyen a su resistencia, como son la macro y microarquitectura del hueso, anomalías en el colágeno (matriz), la mineralización, el daño acumulado (microfracturas) y el grado de remodelado, entre otros (45-47).

### 3.2. Epidemiología

La osteoporosis es una enfermedad altamente prevalente en nuestra población, generalmente asociada a la edad y al sexo femenino. Se ha estimado que un ≈20-35% de las mujeres españolas de edad superior a 50 años presentan osteoporosis (31,48-51), prevalencia que aumenta hasta el ≈50% en mujeres de edad >75 años (51). En varones, sin embargo, la prevalencia estimada de osteoporosis es menor, del orden del 6% en individuos de edad superior a 50 años, y alrededor del 10% si son mayores de 75 años (52). En la *Tabla 3* se recogen las prevalencias de osteoporosis en las diferentes cohortes españolas y su comparación con varias cohortes extranjeras.

*Tabla 3.* Prevalencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y varones de edad superior a 50 años.

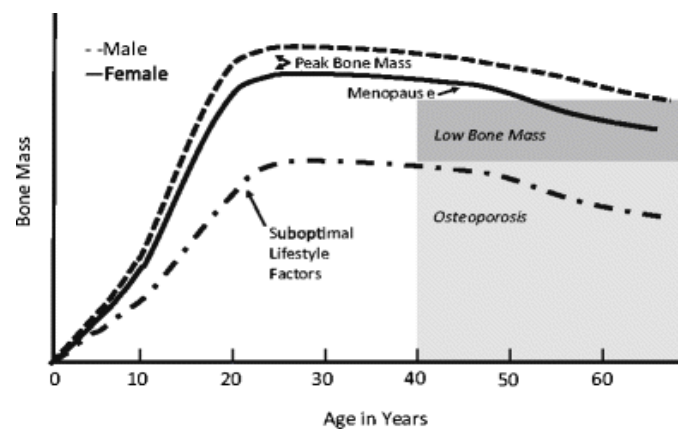
Prevalencia de osteoporosis en las distintas cohortes(%)	Mujer	Varón
Cohorte FRODOS, Osona (49,50)	26	-
Estudio Multicéntrico, España (48,54)	26	4.15*
Cohorte Camargo, Cantabria (55)	-	13
Cohorte FRAVO, Valencia (51)	31.8	-
Cohorte ESOSVAL, Valencia (52,53)	30.5	6.3
Cohorte CaMos, Canadá (56)	15.8	6.6
Cohorte Framingham, Estados Unidos (57)	22.4	3.5
Revisión sistemática, Suecia (58)	21.2	6.3

\* Datos extraídos de un estudio poblacional que incluye varones entre 20 y 80 años.

### 3.3. Densidad mineral ósea

El desarrollo e incremento de la masa ósea de un individuo se produce especialmente durante el crecimiento, hasta alcanzar un valor máximo de densidad mineral ósea o *pico de masa ósea* a los 25-30 años. El pico de masa ósea alcanzado viene determinado por factores genéticos y ambientales; entre estos últimos, el ejercicio físico parece tener un papel importante (Figura 10). Posteriormente, se produce una pérdida progresiva de la masa ósea a lo largo de la vida, que en la mujer es más marcado a partir de los 45 años, coincidiendo con la menopausia, debido al déficit estrogénico, alcanzando una pérdida total a lo largo de la vida del 20-30% en hueso cortical y trabecular (59,60).

Figura 10. Progresión de la masa ósea a lo largo de la vida, en función del sexo y estilo de vida (59).



Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de osteoporosis y fracturas se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Principales factores de riesgo de desarrollar osteoporosis y/o fracturas esqueléticas por fragilidad. Adaptación de Poursmaeili *et al.* (61).

Factores de mayor riesgo de osteoporosis y fractura	
Edad > 65 años, sexo femenino, raza blanca	IMC < 19 Kg/m <sup>2</sup>
Fractura previa (y más si es reciente [2 años])	Baja ingesta de calcio
Fractura por fragilidad > 40 años	Tabaquismo
Antecedentes de fractura de cadera en padres	Ingesta excesiva de alcohol
Menopausia precoz (< 45 años)	Inactividad física prolongada
Hipogonadismo	Caídas frecuentes
Enfermedades (osteoporosis secundaria): hiperparatiroidismo primario, síndrome de malabsorción, artritis reumatoide, hipertiroidismo	Fármacos (osteoporosis secundaria): GC, anticomociales, inhibidores de la aromatasa, heparina

### 3.4. Diagnóstico de osteoporosis

La definición de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) está basada únicamente en los valores de la DMO medida por DXA (absorciometría radiológica de doble energía). Así, un valor de DMO en columna lumbar, cuello femoral o fémur total igual o inferior a -2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo del valor normal de la población joven del mismo sexo (escala T  $\leq$  -2.5 DE), se considera indicativo de una osteoporosis. En este sentido, la OMS estableció cuatro categorías diagnósticas a partir de los valores de la DMO (61), recogidos en la *Tabla 5*.

*Tabla 5.* Categorías diagnósticas basadas en los criterios de la OMS (61).

Categorías densitométricas	
Normal	Escala T > -1 DE
Osteopenia	Escala T entre -1 y -2.5 DE
Osteoporosis	Escala T $\leq$ -2.5 DE
Osteoporosis establecida o grave	Escala T $\leq$ -2.5 DE con fracturas por fragilidad

*DE: Desviación estándar. Escala T: número de DE con respecto al valor medio de la población de 20 a 30 años del mismo sexo (población sana de referencia).*

Sin embargo, es importante remarcar que en la práctica clínica habitual muchas fracturas por fragilidad se producen en individuos con una escala T  $\leq$  -2,5 DE (62). Por ello, la *National Bone Health Alliance* también recomendó considerar el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones >50 años cuando existen criterios adicionales, como son la presencia de una fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, o bien, una fractura por fragilidad a nivel vertebral, húmero proximal o pelvis, si se acompaña de osteopenia en la DMO (63). Hay dudas respecto a la fractura del antebrazo distal, que en algunos casos también podría incluirse según la edad o el mecanismo de la fractura (64).

### 3.5. Osteoporosis secundaria

Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, la pérdida de masa ósea se asocia al proceso de envejecimiento. El término *osteoporosis primaria* se refiere a la osteoporosis que resulta de las pérdidas involutivas asociadas con el envejecimiento y, en las mujeres, pérdidas adicionales relacionadas con la menopausia (65). La osteoporosis causada o agravada por otros trastornos o exposición a medicamentos se denomina *osteoporosis secundaria*, definiéndose

como una pérdida de masa ósea, alteraciones en la microarquitectura y/o fracturas por fragilidad debido a una enfermedad subyacente o medicación concurrente (66). Esta entidad puede representar en ocasiones un desafío diagnóstico, especialmente en mujeres premenopáusicas o varones jóvenes. Se calcula que más del 50% de las mujeres premenopáusicas, 30% de las posmenopáusicas y 30-60% de los varones con osteoporosis, pueden presentar una osteoporosis secundaria (65). Así, la presencia de fracturas por fragilidad con DMO baja en estos grupos de población nos debe hacer sospechar su diagnóstico. Las principales causas de osteoporosis secundaria se resumen en la *Tabla 6*.

*Tabla 6.* Principales causas de osteoporosis secundaria (66-67).

<b>Enfermedades</b>	
<b>De causa endocrina</b>	<b>De causa hematológica</b>
Diabetes Mellitus	Mieloma múltiple
Hiperparatiroidismo	Gammapatía monoclonal de significado incierto
Hipertiroidismo	Linfoma o leucemia
Menopausia precoz	Mastocitosis sistémica
Hipogonadismo en varones	<b>Enfermedades reumatológicas</b>
Síndrome de Cushing	Artritis reumatoide
Insuficiencia adrenal	Espondilitis anquilosante
Déficit de GH	Lupus eritematoso sistémico
Acromegalia	<b>Enfermedades del tejido conectivo</b>
<b>De causa gastrointestinal</b>	Osteogénesis imperfecta
Gastrectomía o cirugía bariátrica	Síndrome de Marfan
Celiaquía o síndrome malabsortivo	Síndrome de Ehlers–Danlos
Enfermedad de Crohn	Pseudoxantoma elástico
Colitis Ulcerosa	<b>Otros</b>
Cirrosis hepática	Anorexia nerviosa
Colangitis biliar primaria	Osteoporosis del embarazo y/o lactancia
<b>Fármacos</b>	
GC	Medicamentos antirretrovirales (tenofovir)
Tiazolidinedionas	Inhibidores de la calcineurina
Anticonvulsiantes (ácido valproico)	Inhibidor de la bomba de protones
Inhibidores de la aromatasa	Tiroxina en dosis suprafisiológicas
Análogos de la GnRH o fármacos antiandrogénicos	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

Paralelamente, si bien en la posmenopausia la pérdida de masa ósea habitualmente se considera asociada al déficit estrogénico, las mujeres posmenopáusicas también pueden presentar otros procesos asociados a la pérdida ósea, como son el déficit de vitamina D, la hipercalciuria o el aumento de PTH, entre otros (68).

### 3.6. Fracturas esqueléticas

La osteoporosis es una enfermedad silente y su principal manifestación clínica es la aparición de fracturas óseas por fragilidad o de baja energía, ya que en su mayoría se producen por traumatismos de bajo impacto, o incluso, en ocasiones, de manera espontánea. Las fracturas osteoporóticas más frecuentemente se producen a nivel vertebral, cadera, antebrazo distal y húmero proximal, y por ello, las fracturas en estas localizaciones se consideran una *fractura mayor osteoporótica* (Figura 11) (31,69,70). Otras localizaciones menos frecuentes son el anillo pélvico, las costillas, el fémur distal y la tibia. (31,71). De hecho, se estima que alrededor de un 40% de las mujeres de edad superior a 50 años y un 20% de los hombres desarrollarán una fractura osteoporótica clínica a lo largo de la vida (31,69,72).

*Figura 11.* Localización más frecuente de las fracturas osteoporóticas: radio distal, columna dorso-lumbar, cadera y húmero proximal.



Las fracturas vertebrales son las fracturas osteoporóticas más frecuentes; sin embargo, con frecuencia pasan inadvertidas, puesto que más del 60% de las fracturas vertebrales son

asintomáticas o bien no son diagnosticadas si no se realiza una prueba de imagen dirigida a su valoración (73,74). En nuestra población, la incidencia de fracturas varía según la edad, el género y los criterios diagnósticos utilizados en la definición de fractura, con una prevalencia del 25% y 21% en mujeres y varones de más de 50 años, respectivamente, cuando se utilizan criterios radiológicos morfométricos de Genant (75,76); esta cifra asciende al 55% y 31%, respectivamente, en población de edad avanzada (>75 años) (77). Esta incidencia, sin embargo, es menor cuando se utilizan otras técnicas de detección como la morfometría vertebral por DXA (*vertebral fracture assessment [VFA]*), describiéndose en este caso una prevalencia de fracturas vertebrales del 4.3% en mujeres posmenopáusicas entre los 59 y 70 años de edad (78), si bien cuando se valoran las deformidades leves/moderadas con esta misma técnica, la prevalencia es del 17%, y este tipo de deformidades también se ha asociado a un aumento del riesgo de fractura incidente (79).

En cuanto a la fractura de fémur en España, su incidencia es muy variable dependiendo de la comunidad analizada, reportándose incidencias de entre 104 hasta 897 casos por 100.000 habitantes, que suponen entre 45.000 y 50.000 fracturas de cadera al año, con un claro aumento de su incidencia con la edad (72,80-82). Este tipo de fractura tiene especial relevancia por su gravedad, el elevado coste socioeconómico y la importante morbimortalidad que conlleva (31,70,72,82-85). Así, tras una fractura de fémur se ha estimado una mortalidad del 3–8% en la fase aguda durante su hospitalización, que aumenta hasta el 21–36% en el primer año tras la misma, siendo más elevada en el varón (82,83,86). Es importante destacar que tras una fractura de fémur se produce, además, un marcado deterioro en la calidad de vida de los pacientes, con el desarrollo de discapacidad residual y dependencia en la mayoría de ellos. De hecho, solo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura lo hacen seis meses después (82,84).

Numerosos factores inciden en el desarrollo de una fractura por fragilidad, como la DMO, la edad avanzada o el antecedente de una fractura previa (31,69, 84,87-90) (*Tabla 7*). En este sentido, el hecho de haber sufrido una fractura por fragilidad previa es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar nuevas fracturas. Así, estudios poblacionales indican que alrededor del 50% de individuos >60 años que presentan una fractura incidente, desarrollarán una nueva fractura en los siguientes 10 años, especialmente en los dos primeros años tras la fractura incidente (91). Igualmente, la presencia de una fractura vertebral también conlleva un aumento del riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales, y éste a su vez, se incrementa dependiendo del número, severidad y tipo de deformidad vertebral (89). Por otro lado, la disminución de la DMO también conlleva un aumento del riesgo de fractura. Se ha estimado



que por cada descenso de 1 DE en la DMO en cuello femoral, el riesgo de desarrollar una fractura de cadera aumenta 2.6 veces, con datos similares en relación a la DMO lumbar y el riesgo de fractura vertebral (69,92). Este riesgo, además, puede verse incrementado hasta 10 veces en función de la edad del paciente (93), o en individuos con mayor tendencia a las caídas (93,94).

Tabla 7. Principales factores de riesgo para desarrollar una fractura por fragilidad. (31,70,94).

	Riesgo elevado *	Riesgo moderado **
<b>Factores mixtos (DMO + componente independiente)</b>	Edad avanzada Antecedente personal de fractura Antecedente de fractura de fémur en madre y/o padre IMC <20 kg/m <sup>2</sup> Tratamiento con GC Recambio óseo elevado	Diabetes mellitus Tabaquismo
<b>Asociados con DMO baja</b>	Hipogonadismo en el varón Hiperparatiroidismo primario Anorexia nerviosa Inmovilización prolongada Anticonvulsivos Síndrome de malabsorción	Sexo femenino Menopausia <45 años Amenorrea 1ª o 2ª Artritis reumatoide Hipertiroidismo Déficit de vitamina D Baja ingesta de calcio

\*Riesgo elevado: riesgo relativo >2. \*\*Riesgo moderado: riesgo relativo >1 y <2

Este hecho ha fomentado el desarrollo de herramientas de cálculo del riesgo de fractura con capacidad para integrar los diversos factores de riesgo de fractura. Entre ellas, la más popular y ampliamente utilizada es el *fracture risk assessment tool* (FRAX). El FRAX, es un algoritmo disponible en internet que calcula la probabilidad de presentar una fractura mayor osteoporótica y una fractura de cadera en los siguientes 10 años, asociada o no a la medición de la DMO, aunque cuando se incluye la DMO en la herramienta FRAX la predicción del riesgo de fractura es más exacta y fiable (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>). Esta herramienta ha sido elaborada a partir de datos poblacionales mediante cohortes de pacientes y se ha calibrado para ajustarlo a los datos epidemiológicos de cada país (95). Sin embargo, la versión actual de FRAX para las mujeres españolas ha mostrado una eficiencia baja en la

predicción de fracturas osteoporóticas, con una infraestimación de las fracturas, especialmente en fractura mayor osteoporótica (31,64,94,96-98). A fecha de hoy, son precisos estudios para la validación de esta herramienta en la población española.

## Técnicas de estudio en enfermedades metabólicas óseas

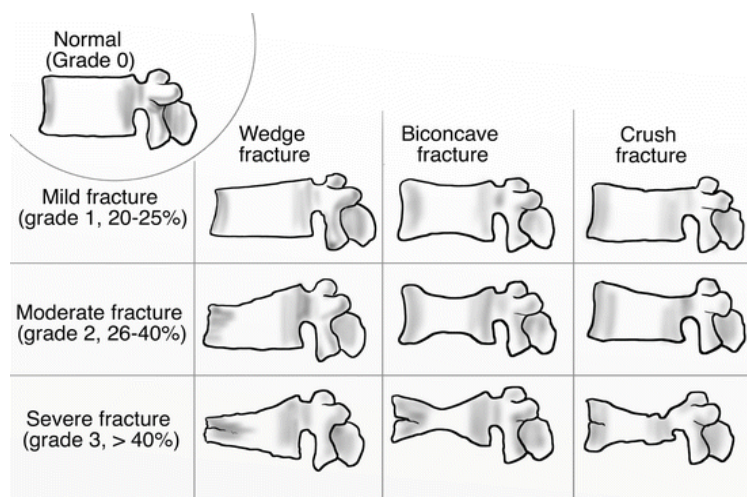
### 4.1. Técnicas de imagen

#### 4.1.1. Radiología simple

Si bien es cierto que en la radiografía (Rx) convencional se puede sospechar una disminución de la densidad ósea, esta técnica presenta una baja sensibilidad y especificidad a la hora de detectar de forma precoz la pérdida de masa ósea, ya que se requiere una pérdida de hasta el 25-30% para que la osteopenia pueda ser evidente (99). Además, la densidad ósea aparente en la Rx convencional puede estar influenciada por otros factores independientes, como la intensidad y penetración del rayo, la calidad de la imagen, la variabilidad entre observadores o las características propias del paciente (99,100).

Actualmente el papel de la Rx en osteoporosis se reserva al diagnóstico de fractura, constituyendo el método de elección, especialmente para la fractura vertebral, donde se utilizan los criterios de Genant (75) (Figura 12).

Figura 12. Criterios radiológicos morfométricos para el diagnóstico de fracturas vertebrales. Adaptación de Genant *et al.* (75).



Por ello, la realización de Rx de columna dorsal y lumbar (suele ser suficiente una proyección lateral, con tal de minimizar la radiación que recibe el paciente) está indicada en la evaluación inicial de todo paciente diagnosticado de osteoporosis, especialmente si se trata de mujeres mayores de 65 años, también cuando se objetiva una pérdida significativa de altura ( $\geq 2$  cm

respecto a la talla previa o  $\geq 4$  cm respecto a la talla histórica), una alteración de la estática relevante (especialmente cifosis torácica) y/o ante un dolor dorsolumbar de inicio reciente, con o sin antecedente de traumático, en un paciente con riesgo de osteoporosis o de fractura (64,101).

#### 4.1.2. Densitometría

La técnica de elección para cuantificar la DMO y, por tanto, establecer el diagnóstico de osteoporosis es la densitometría ósea (45,63). La DXA, que tiene una alta especificidad, pero baja sensibilidad en la predicción del riesgo de fractura (31,64), en la práctica clínica se utiliza para el diagnóstico de osteoporosis, la valoración del riesgo de fractura y la monitorización de los cambios de masa ósea durante el tratamiento. La baja sensibilidad es la razón por la que no se recomienda realizar una DXA a todas las mujeres en la menopausia. Así, tal y como se ha comentado previamente, la DMO se considera un importante factor de riesgo para desarrollar una fractura osteoporótica, junto con la edad avanzada o el antecedente de una fractura previa, especialmente si ésta es reciente (31,69,84,87-90), y el riesgo aumenta de manera exponencial a medida que desciende la DMO (92).

La *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomienda realizar la determinación de la DMO en columna lumbar y fémur proximal (cuello femoral y fémur total), reservándose la medición del tercio distal del antebrazo cuando no sea factible la medición en las previas localizaciones y/o en patologías concretas, como el hiperparatiroidismo (102,103). Los criterios para solicitar una densitometría varían ampliamente entre guías y países, y no existen criterios universalmente aceptados respecto a su indicación, pero en general, debe plantearse cuando existen factores de riesgo que se asocian con osteoporosis o fracturas (64,94,104) (Tabla 8).

Tabla 8. Criterios de recomendación para la solicitud de densitometría (94).

Factores de riesgo de osteoporosis y fractura
Enfermedades y tratamientos frecuentemente asociados con osteoporosis: artritis reumatoide, menopausia precoz, hiperparatiroidismo, glucocorticoides, inhibidores de aromatasa, antiandrógenos...
Enfermedades asociadas a osteoporosis secundaria y cuya asociación con la osteoporosis o la fractura osteoporótica depende de su gravedad: diabetes Mellitus tipo 1 e hipertiroidismo mal controlados, malabsorción...
Otros aspectos, especialmente si coinciden 2 de ellos: edad $>65$ años, IMC $<20$ kg/m <sup>2</sup> , componente hereditario, alcoholismo/tabaquismo...
Adultos que presenten fractura por fragilidad
FRAX para fractura mayor osteoporótica $\geq 5\%$ (64)
Varones $\geq 70$ años (104)
Control y seguimiento del tratamiento antiosteoporótico

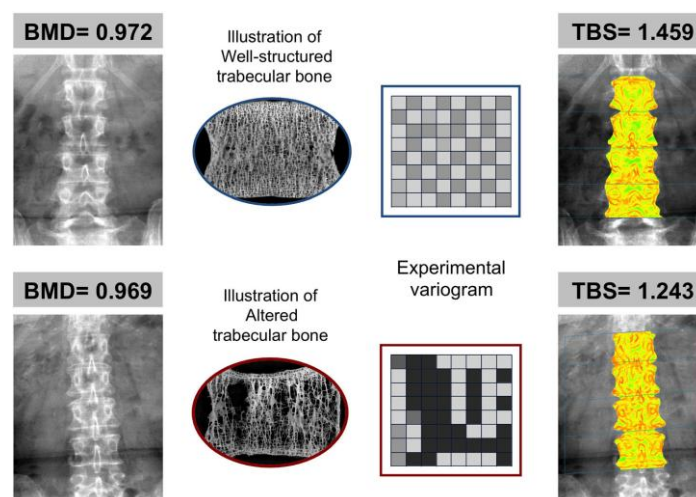
Los resultados de la DMO se expresan en  $\text{g}/\text{cm}^2$ , y de acuerdo con las categorías densitométricas establecidas para el diagnóstico de osteoporosis por la OMS (Tabla 5) (61), basadas en el número de DE que los separa del valor de referencia, el diagnóstico se realiza con la escala T y escala Z. Así, en mujeres posmenopáusicas y varones  $\geq 50$  años se valora la escala T, donde el resultado de la DMO del paciente es comparado con el valor de referencia estándar, obtenido a partir de un grupo de población sana del mismo sexo y edad comprendida entre los 20-29 años (61,102). Por otro lado, la ISCD recomienda utilizar la escala Z en mujeres premenopáusicas y/o varones de  $< 50$  años (valores referenciados con individuos de la misma edad y sexo). En este grupo de población se considera una masa ósea baja para la edad y sexo del paciente cuando la escala Z es inferior a -2 DE (102).

La DXA, además, permite realizar la medición de la cantidad de masa ósea (CMO) y la densidad mineral ósea del esqueleto en su totalidad (densitometría corporal total), así como el análisis de la composición corporal total, que incluye los distintos compartimentos de masa ósea, masa grasa y masa magra.

#### 4.1.3. Trabecular Bone Score

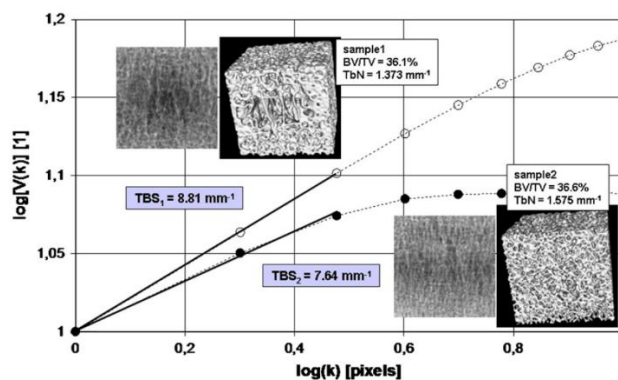
En los últimos años, se ha desarrollado una nueva técnica de imagen, el *trabecular bone score* (TBS), que se obtiene a partir de la medición de una escala de grises de la textura ósea de la imagen bidimensional de la DXA en columna lumbar (hueso trabecular) (Figura 13). A pesar de que el TBS se calcula a partir de las imágenes obtenidas por DXA a nivel lumbar, sus valores son independientes a la DMO (105-107).

Figura 13. Análisis del TBS en columna lumbar a partir de la medición de la textura en una escala de grises de las imágenes obtenidas por DXA de una paciente sana (valores de arriba) y de otra con osteoporosis (valores de abajo) (106).



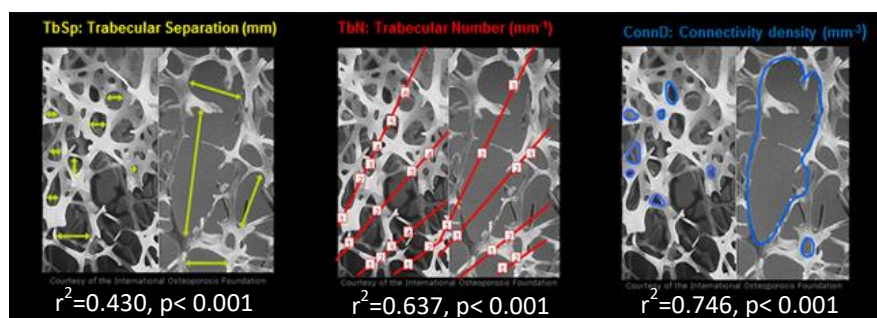
Esta técnica ha demostrado una buena correlación con parámetros de microestructura ósea obtenidos por tomografía computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT) (Figura 14) (105,108,109), por lo que se ha indicado que el TBS podría ser un buen método para valorar otros parámetros determinantes de la calidad ósea, especialmente aquellos relacionados con su microestructura.

Figura 14. Cuanto más espacio hay entre las trabéculas en la imagen 3D (microarquitectura ósea medida por HRpQCT), mayores son las variaciones de grises en la imagen de proyección 2D (TBS) (108).



En este sentido, se ha observado una buena correlación entre los valores de TBS $\mu$ CT (TBS obtenido a partir de la medición de  $\mu$ CT) y parámetros de microarquitectura ósea en 3D evaluados con  $\mu$ CT, independientemente de la resolución (110) (Figura 15). Así, se ha descrito una correlación moderada/fuertemente positiva para la densidad de conectividad ( $0.711 \leq r^2 \leq 0.752$ ) y el número de trabéculas ( $0.584 \leq r^2 \leq 0.648$ ), y de forma negativa para el espacio trabecular ( $-0.407 \leq r^2 \leq -0.491$ ) (con píxeles de hasta 1023  $\mu$ m) (110).

Figura 15. Correlaciones entre valores de TBS y parámetros de microarquitectura ósea (evaluados con  $\mu$ CT). Un valor elevado del TBS se correlaciona con poca separación trabecular, mayor número de trabéculas y alta conectividad entre ellas. Por el contrario, valores bajos del TBS se correlacionan con un aumento de la separación entre trabéculas, una disminución en el número de trabéculas y menor conectividad. Adaptación de Winzenrieth *et al.* (110).



Al igual que ocurre con la DMO, inicialmente se sugirieron unos umbrales de riesgo para los valores del TBS en mujeres posmenopáusicas, obtenidos a partir de estudios poblacionales en distintos países. De esta forma, valores de TBS  $\geq 1.350$  se consideraron dentro de la normalidad, valores de TBS situados entre 1.200 y 1.350 se definieron como microarquitectura parcialmente degradada, y un TBS  $\leq 1.200$  era indicativo de microarquitectura degradada (106). Un metaanálisis posterior que incluyó 17809 individuos procedentes de 14 cohortes de estudios prospectivos poblacionales y analizaba la utilidad del TBS en la población con riesgo de fractura, obtuvo un resultado similar, siendo los valores inferiores a 1.230 indicativos de mayor riesgo de fractura (111).

En este sentido, diversos estudios poblacionales, tanto transversales como longitudinales, sugieren que valores bajos del TBS en columna lumbar se relacionan con un aumento del riesgo de fractura (106-108,111,112) y, además, la combinación del TBS y la DMO lumbar parece incrementar la predicción del riesgo de fractura hasta en un 25% (105). Además, algunos autores sugieren que el TBS permite una mejor identificación del riesgo de fractura en determinados grupos de población, como en diabéticos, pacientes con hiperparatiroidismo o tratados con GC (106,107,112-118), en donde la calidad ósea se ve especialmente comprometida y el TBS podría ser incluso más sensible que la DMO. De ahí que el TBS se esté posicionando como una herramienta adicional para el diagnóstico y valoración del riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis, e incluso sea posible incluirlo en el algoritmo de predicción de fracturas FRAX (119). Por otro lado, así como los cambios degenerativos en columna lumbar representan un artefacto a la hora de medir la DMO a este nivel, aumentando falsamente sus resultados (120), una ventaja del TBS es que sus valores no parecen verse afectados por la espondiloartrosis o la presencia de fracturas vertebrales lumbares (112,121,122).

Sin embargo, conviene subrayar que los cambios en el TBS debidos al tratamiento antiosteoporótico tienden a ser mucho menores que los observados en la DMO, por lo que la utilidad del TBS en la monitorización de la respuesta terapéutica es limitada (106,107).

#### **4.1.4. Vertebral fracture assessment (VFA)**

Las fracturas a nivel vertebral dorsal y/o lumbar son las más frecuentes en pacientes con osteoporosis, y si bien el examen más indicado para su diagnóstico es la Rx, actualmente también es posible su identificación mediante el *vertebral fracture assessment* (VFA). Esta

técnica permite la identificación de fracturas vertebrales mediante una imagen de columna dorsal y lumbar lateral obtenida por DXA (123) (*Figura 16*).

*Figura 16.* Fractura vertebral de L3 evidenciada por VFA (123).



El VFA ha demostrado una buena correlación con la Rx convencional en la detección de fracturas vertebrales, especialmente si las deformidades son moderadas y/o severas y por debajo de la sexta vértebra dorsal (78,124,125). Las ventajas de esta técnica son su buena sensibilidad, ya que permite identificar más del 80% de fracturas vertebrales, su alto valor predictivo negativo (>90%) para distinguir sujetos con y sin fracturas vertebrales, su baja irradiación (muchísimo menor que una Rx simple), su bajo coste, su buena reproducibilidad y que, además, puede realizarse en el mismo momento en el que se realiza la densitometría ósea (125,126). Asimismo, la obtención de una imagen morfométrica, permite controlar y cuantificar la evolución de las fracturas vertebrales con el tiempo, y la información proporcionada por el VFA puede incorporarse en el cálculo del FRAX para mejorar su predicción (127). Como desventajas se encuentran su menor resolución y la mala visualización de la columna dorsal alta en comparación con la Rx, y hay que tener en cuenta que no está disponible en la cartera de servicios de muchos servicios de salud (128). Las indicaciones para la realización del VFA de la ISCD se recogen en la *Tabla 9* (129).



Tabla 9. Indicaciones para la realización del VFA de la ISCD.

Indicaciones de la ISCD para la realización de VFA
Escala T por debajo de $-1.0$ y más de una de las siguientes características:
- Mujer $\geq 70$ años
- Varón $\geq 80$ años
- Pérdida de altura histórica $> 4$ cm
- Antecedente de fractura previa no documentada
- Tratamiento con glucocorticoides $\geq 5$ mg o equivalente por día durante $\geq 3$ meses

#### 4.1.5. Tomografía computarizada cuantitativa (QCT)

Es una técnica que permite la cuantificación de la DMO de forma tridimensional en distintas localizaciones esqueléticas: columna, fémur proximal, tibia (proximal y distal) y antebrazo. La QCT permite diferenciar los distintos tipos de tejido óseo (hueso cortical y hueso trabecular) y determinar parámetros tridimensionales de la estructura ósea. Los resultados de la QCT no están interferidos por artefactos, artrodesis y/o osteofitos. La densidad mineral ósea que proporciona es de carácter volumétrico y se expresa en  $\text{g}/\text{cm}^3$  (130,131).

Si bien se ha demostrado la utilidad de esta técnica tanto en la predicción de fracturas como en la monitorización terapéutica (102), actualmente su uso está restringido a investigación clínica, sobre todo por su elevado coste y radiación.

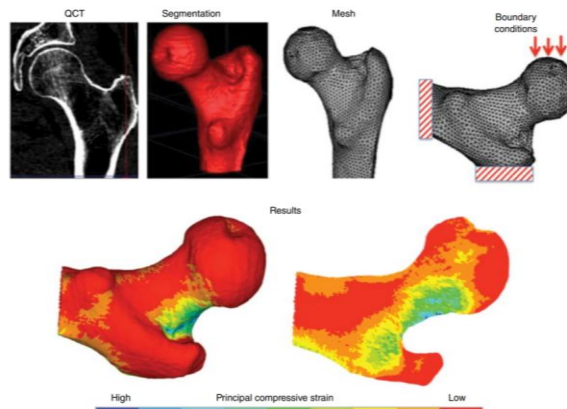
#### 4.1.6. Tomografía computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT)

Es una técnica especial de QCT para evaluar la densidad mineral ósea y la estructura del hueso trabecular en regiones periféricas, como el radio distal y la tibia. Las imágenes de HRpQCT se obtienen a partir de escáneres periféricos, y tienen mayor resolución que la QCT, pero su gran limitación es que solo puede realizarse en estas localizaciones distales (131). Asimismo, es una técnica que también se reserva a la investigación clínica.

#### 4.1.7. Análisis de elementos finitos (FEA)

El análisis de elementos finitos (FEA) es una técnica que permite estimar la resistencia ósea a partir de las imágenes tridimensionales obtenidas a partir de la QCT o HRpQCT. Así, mediante el FEA se pueden estimar las propiedades mecánicas óseas específicas de un sujeto de forma no invasiva (131) (Figura 17).

*Figura 17.* Proceso del cálculo del FEA basado en la QCT del fémur proximal. La aplicación de una fuerza de compresión (*boundary conditions*) simula una caída sobre el fémur proximal. Las gráficas de color representan la distribución de las deformaciones sufridas por la compresión en el modelo 3D (abajo a la izquierda) y en una sección frontal (abajo a la derecha). Imágenes cedidas por M. Qasim, Instituto INSIGNEO de Medicina In Silico, Universidad de Sheffield (131).

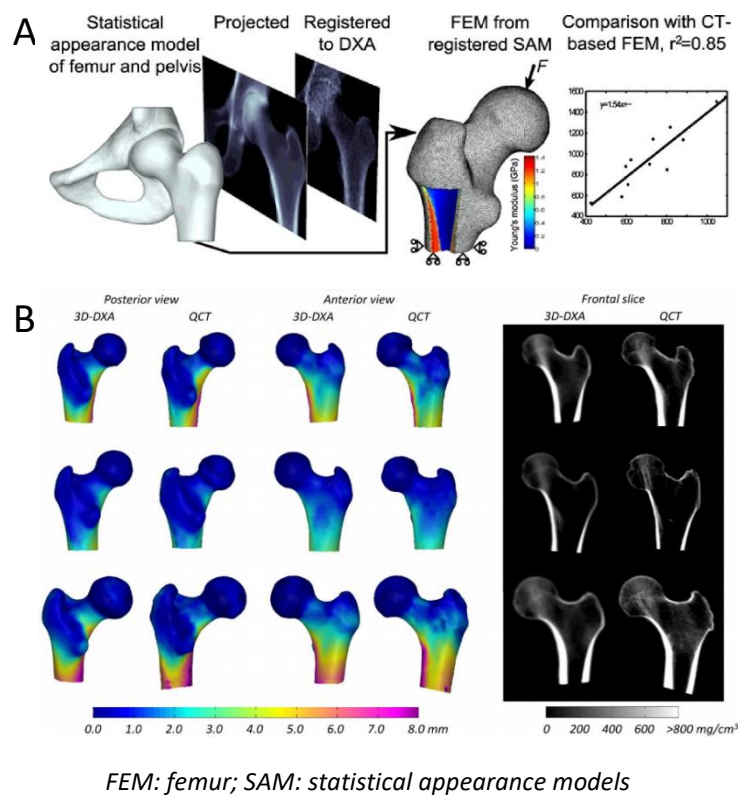


Estudios *ex vivo* han demostrado que el FEA predice la resistencia ósea con mayor precisión que la DMO medida por la QCT o DXA, tanto en fémur como a nivel vertebral (132); sin embargo, la predicción del riesgo de fractura *in vivo* es mucho más compleja. De hecho, en diferentes estudios transversales o prospectivos *in vivo*, no se ha podido demostrar que el FEA en cadera sea superior a la cuantificación de la DMO en la identificación de pacientes con fracturas y/o en la predicción de fracturas (133). Sin embargo, sí que parece que esta técnica tiene mayor capacidad discriminativa que la DMO a nivel lumbar en la predicción del riesgo de fractura vertebral (134).

#### **4.1.8. DXA-3D**

La DXA, a diferencia de la QCT, se limita a la evaluación en 2D de la DMO y no permite diferenciar entre hueso trabecular y cortical. Sin embargo, la radiación, el elevado coste y el acceso limitado de la QCT, restringen su aplicación a la investigación clínica. En los últimos años se han diseñado nuevas técnicas para captar la distribución de la densidad y la forma ósea, y así poder analizar el hueso cortical y trabecular en 3D a partir de imágenes obtenidas por DXA (DXA-3D) (*Figura 18*) (135,136). Esta novedosa técnica aporta información de la resistencia ósea mediante el FEA de las imágenes obtenidas de la DXA; no obstante, son necesarios más estudios que analicen su utilidad en la práctica clínica habitual.

Figura 18. A: Proceso a partir del cual se calcula la DXA-3D (136). B: Comparación entre la forma femoral y la distribución del espesor cortical (izquierda) y la densidad ósea (derecha) obtenidos por 3D-DXA y QCT (135).



#### 4.1.9. Quantitative Ultrasound (QUS)

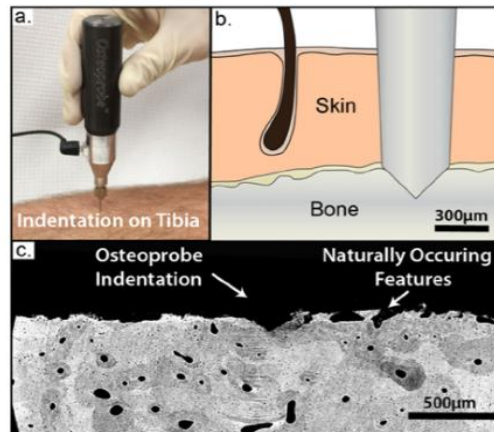
Es una técnica que cuantifica diferentes parámetros derivados de la aplicación de ultrasonidos al atravesar el hueso, como son la velocidad de los ultrasonidos, su atenuación y la resistencia ósea. La localización anatómica más utilizada es el hueso calcáneo. El QUS aporta información diferente a la DMO, por ello no es infrecuente observar una discordancia entre los valores de DMO y QUS (102). Si bien esta técnica ha demostrado ser útil en la estimación del riesgo de fractura, el QUS no ha sido validado para el diagnóstico de la osteoporosis, toma de decisiones terapéuticas ni para la monitorización del tratamiento antiosteoporótico (102).

#### 4.1.10. Microindentación

Se trata de una técnica mínimamente invasiva que, a partir de un impacto de una profundidad de  $200\mu m$  aplicada en la cara anterior de tibia, permite analizar la resistencia ósea *in vivo* valorando las características mecánicas del hueso cortical (Figura 19), incluso en los pacientes que siguen tratamiento con GC, en los que se ha evidenciado una disminución de la resistencia

ósea ya desde el inicio del tratamiento (137,138). Sin embargo, su limitada disponibilidad reduce su aplicación al ámbito de la investigación clínica en la actualidad.

*Figura 19.* A: Indentación realizada en la diáfisis media tibial de un paciente para medir la resistencia ósea. B: Esquema que ilustra la profundidad de la indentación en el hueso. C: Sección transversal de una hendidura en un hueso de cadáver (Berkeley, CA, EE. UU.; cortesía de John Jameson). El tamaño de la muesca realizado con la indentación es comparable a las irregularidades naturales de la superficie ósea (137).



#### 4.2. Marcadores bioquímicos del recambio óseo

Tal y como se ha descrito previamente, el 90% de la matriz ósea está constituida por fibras de colágeno tipo I. Durante la resorción ósea, la disolución de minerales y el catabolismo de la matriz ósea conducen a la liberación de parte de estos componentes a la circulación. Posteriormente, durante la fase de formación ósea, los osteoblastos sintetizan la nueva matriz ósea que se acabará mineralizando. Los marcadores bioquímicos del recambio óseo son pruebas de laboratorio que, de forma indirecta, permiten estimar la actividad osteoformadora y resorptiva de las células óseas. Se basan en la cuantificación de la actividad enzimática de dichas células, o bien, de los productos generados durante la formación y degradación de la matriz ósea que son liberados a la circulación. Su determinación, en sangre y/o orina, permite su análisis dinámico y global del recambio óseo en el esqueleto, que complementa el análisis de la DMO. La automatización y estandarización en las técnicas de cuantificación ha disminuido la variabilidad en sus determinaciones, mejorando en gran medida su sensibilidad y especificidad. Existen varios marcadores del recambio óseo, agrupados entre marcadores de formación o de resorción ósea.

Los principales marcadores de formación incluyen: la fosfatasa alcalina total (FAT), la fosfatasa alcalina ósea (FAO), la osteocalcina (OC) y los propéptidos amino y carboxiterminal del procolágeno tipo I (PINP, PICP) (*Tabla 10*). Por otro lado, durante la resorción ósea, los osteoclastos secretan varias enzimas, como la fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b (TRAP5b), la catepsina K y las metaloproteasas, que degradan la matriz ósea en fragmentos moleculares de distintos tamaños; estos fragmentos son liberados a la circulación, pudiéndose determinar en sangre y/o orina. Ello explica la existencia de varios marcadores de resorción ósea y su relación con distintos aspectos de la dinámica ósea. Los principales marcadores de resorción incluyen: la TRAP5b sérica, los telopéptidos amino y carboxiterminal del colágeno I (NTX, CTX) y el telopéptido carboxiterminal del colágeno I generado por metaloproteasas (ICTP o CTX-MMP), la hidroxiprolina y las piridinolinas en orina (*Tabla 10*).

*Tabla 10.* Principales marcadores bioquímicos de remodelado óseo (139,140,142).

	Marcadores de formación	Marcadores de resorción
<b>Suero o plasma</b>	Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) Fosfatasa alcalina ósea (FAO) Osteocalcina (OC) Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP)	Telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX) Telopéptido carboxiterminal del colágeno I generado por metaloproteasas (ICTP o CTX-MMP) Fosfatasa ácida resistente al tartrato tipo 5 (TRAP5b) Catepsina K
<b>Orina</b>		Telopéptido aminoterminal del colágeno I (NTX) Hidroxiprolina Piridinolina Deoxipiridinolina

En los últimos años, con el fin de poder comparar los resultados de distintos estudios y estandarizar los resultados, diferentes organizaciones internacionales han recomendado el uso de PINP y CTX como marcadores de referencia de formación y resorción, respectivamente. Sin embargo, debe recordarse que existen varios factores que aumentan la variabilidad de los marcadores y que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar su determinación y valoración, como son: el ritmo circadiano (muy marcado en el CTX), la ingesta (especialmente en los marcadores de resorción, por lo que deben realizarse en ayunas), la variación estacional, el tipo de muestra analizado (mayor variabilidad en marcadores urinarios), la técnica utilizada

(menor variabilidad con técnicas automatizadas), así como la presencia de varios procesos intercurrentes que pueden alterar sus resultados, como, por ejemplo, las fracturas, la insuficiencia renal o la hepatopatía crónica, entre otros (139-142).

Su análisis es de gran utilidad en la valoración de la adherencia terapéutica y, de forma precoz, en la respuesta al tratamiento, así como en la toma de decisiones con respecto a las *vacaciones terapéuticas* o tras la discontinuación de algunos tratamientos antiosteoporóticos (139-142). Asimismo, es recomendable utilizar unos valores de referencia obtenidos de la población sana (*Tabla 11*) (141).

*Tabla 11.* Valores de referencia de los principales marcadores de recambio óseo en la población española (141).

Marcador	Método de determinación	Intervalos de referencia
<b>Formación</b>		
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	ELISA (Immunodiagnostic Systems, Boldon, England)	6 - 13.6 µg/L
Osteocalcina (OC)	IRMA (Cis Bio, Sorgues, France)	8 - 23 µg/L
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP - Roche)	Electroquimioluminiscencia Inmunoensayo automatizado (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)	22.7 - 63.1 µg/L
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP - IDS)	Quimioluminiscencia Inmunoensayo automatizado (IDS-ISYS, Immunodiagnostic Systems, Boldon, England)	21.8 - 65.5 µg/L
<b>Resorción</b>		
Telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX-Roche)	Electroquimioluminiscencia Inmunoensayo automatizado (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)	137 - 484 ng/L
Telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX-IDS)	Quimioluminiscencia Inmunoensayo automatizado (IDS-ISYS, Immunodiagnostic Systems, Boldon, England)	109 - 544 ng/L
Telopéptido aminoterminal del colágeno I (NTX)	ELISA (Ostemark® NTX-I, Alere, Scarborough, ME, USA)	19.6 - 68.9 nM/mM

### 4.3. Biopsia ósea. Histomorfometría.

La biopsia ósea procesada sin descalcificar ha sido uno de los mejores métodos para estudiar las alteraciones del remodelado óseo. Aunque sus indicaciones se han ido limitando a lo largo de los años debido al desarrollo de técnicas menos invasivas, actualmente todavía constituye la técnica de elección para poder estudiar las alteraciones de la mineralización ósea y

establecer el diagnóstico de certeza de osteomalacia o de los distintos tipos de osteodistrofia renal (143).

La técnica más recomendable es la biopsia transilíaca, siendo preciso, además, el marcaje previo con tetraciclinas. Las tetraciclinas se acumulan en los frentes de mineralización ósea y emiten fluorescencia con la luz ultravioleta, por lo que permiten evaluar la actividad metabólica ósea (los parámetros dinámicos del remodelado óseo). Tras la obtención de la biopsia, ésta se fija en alcohol para evitar la descalcificación y posteriormente se incluye en plástico (normalmente en metilmetacrilato) (143).

El estudio histológico de la biopsia transilíaca permite realizar un análisis cualitativo de las estructuras del tejido óseo, que suele ser suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, cuando se pretenden estudiar alteraciones del remodelado óseo, entonces se utilizan técnicas de análisis cuantitativo de los diversos componentes que integran el tejido óseo (histomorfometría ósea). La histomorfometría ósea incluye contajes celulares y mediciones de áreas, volúmenes, longitudes y distancias de una serie de parámetros estáticos y dinámicos óseos que se relacionan con las características estructurales del hueso y con su actividad metabólica (143).

## Osteoporosis inducida por el tratamiento crónico con glucocorticoides

### 5.1. Introducción

Los GC constituyen uno de los principales tratamientos de las enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes sistémicas, así como también de otros procesos, como el trasplante de órgano, enfermedades neoplásicas, respiratorias o hematológicas, entre otras. El uso sistémico de GC se asocia a diferentes efectos adversos, entre los que destaca el desarrollo de osteoporosis y fracturas por fragilidad. De hecho, la OPIG es una de las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria y de osteoporosis en individuos jóvenes (144-150).

### 5.2. Epidemiología

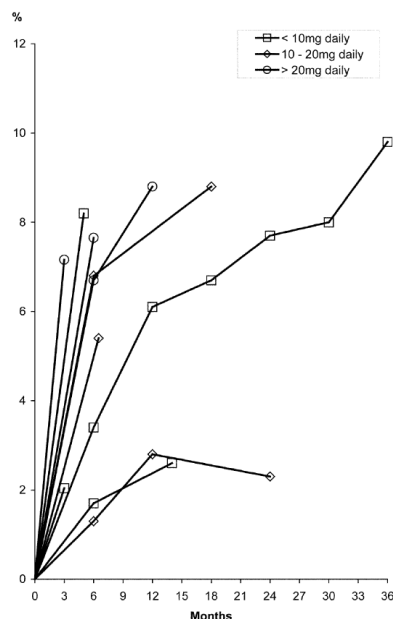
Se ha estimado que >1% de la población adulta recibe tratamiento con GC y hasta un 30-50% de los pacientes pueden desarrollar osteoporosis y fracturas (144-147,149). Aunque la OPIG es una complicación frecuente, su valoración y abordaje terapéutico son claramente insuficientes, especialmente en varones y en pacientes jóvenes; de hecho, se estima que menos del 25% de los pacientes que reciben GC siguen un tratamiento antiosteoporótico, y que a menos del 10% se les realiza un estudio densitométrico, incluso cuando han sufrido fracturas (144,145,147,151,152). Este hecho podría explicarse, en parte, por las particularidades de esta entidad, que se desarrollan a continuación.

La pérdida de masa ósea en la OPIG se puede dividir en dos fases: una primera etapa durante el primer año de tratamiento caracterizada por una rápida disminución de la densidad mineral ósea (que puede alcanzar el 6-12%), y una segunda fase más tardía donde la pérdida es menos acentuada ( $\approx$ 3% anual) (*Figura 20*) (145-148,153).

Esta pérdida ósea se asocia a un aumento del riesgo de fractura que es especialmente elevado al inicio del tratamiento cuando las dosis utilizadas de GC son altas. La fractura vertebral es la más frecuente en esta entidad y puede presentarse hasta en el 50% de los pacientes (riesgo relativo [RR] 2.86, IC 95% 2.56–3.16). Asimismo, el riesgo de fractura de cadera también es 2 veces más alto en esta población (RR 2.01, IC 95% 1.74–2.29) (153). La edad avanzada, menopausia, dosis diarias y/o acumuladas elevadas de GC y un tiempo prolongado de tratamiento son algunos de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas en la OPIG.



Figura 20. Porcentaje de pérdida de masa ósea medida por DXA a nivel de columna lumbar tras el inicio del tratamiento con GC en diferentes estudios longitudinales (153).



En un meta-análisis realizado en individuos tratados con GC, la incidencia de fractura en pacientes que iniciaban tratamiento ( $\leq 6$  meses de tratamiento) fue del 5.1% (IC 95% 2.8–8.2%) para fractura vertebral y del 2.5% (IC 95% 1.2–4.2%) para fractura no-vertebral, mientras que el riesgo en pacientes crónicos ( $> 6$  meses de GC) fue del 3.2% (IC 95% 1.8–5.0%) y del 3.0% (IC 95% 0.8–5.9%), respectivamente (154). Además, se calcula que la incidencia de fracturas en pacientes que reciben una dosis de prednisona  $< 5$  mg/día es de 9.0 (IC 95% 5.7–13.7) por 1.000 años-persona, mientras que la tasa aumenta a 16.0 (IC 95% 11.0–22.6) si la dosis es  $\geq 5$  mg/día (155). El riesgo de fractura permanece aumentado durante el tratamiento con GC y disminuye tras su discontinuación, especialmente en sujetos jóvenes (144,145,147,155). Es importante destacar que a pesar de que la fractura vertebral es muy frecuente en la OPIG, la mayoría de estas fracturas ( $\approx 60\%$ ) pasan desapercibidas, por lo que es necesario la realización de pruebas de imagen dirigidas a su identificación (156-158).

Si bien la mayoría de estudios se han realizado en pacientes en tratamiento con GC orales o endovenosos, el efecto de los GC inhalados o tópicos en el riesgo de fractura está menos documentado. En este aspecto, hay trabajos que sugieren que dosis elevadas de GC inhalados podrían estar asociadas a un mayor riesgo de fractura, especialmente vertebral, aunque el uso concomitante de GC orales y/o endovenosos en estos pacientes es a menudo un factor de confusión (144-146,149,150). El tratamiento con GC tópicos, incluso a dosis altas, tampoco se ha asociado a un aumento del riesgo de fractura (159).

Hasta la fecha se han descrito diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas en pacientes tratados con GC que se podrían agrupar en relacionados con el uso de GC, a la enfermedad de base, ya que ciertas enfermedades confieren *per se* un factor de riesgo independiente al desarrollo de fracturas, o a aquellos factores clásicos asociados a la osteoporosis, entre los que destaca el antecedente de fractura, la edad avanzada y los años de menopausia (Tabla 12) (144,145,160). Sin embargo, si bien la menopausia en las mujeres se ha relacionado con una pérdida de DMO y desarrollo de fracturas, el rol del hipogonadismo en los varones con OPIG ha sido poco estudiado.

Tabla 12: Principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas en pacientes tratados con glucocorticoides. Adaptación de Buckley *et al.* (160).

Relacionados con el tratamiento con GC	Relacionados con la enfermedad de base	Relacionados con el riesgo de osteoporosis <i>per se</i>
Dosis elevadas de GC	Artritis reumatoide	Edad > 55 años
Dosis acumulada de GC >5g	Espondilitis anquilosante	Raza blanca
Tratamiento actual o reciente (<3 meses) con GC	Enfermedad inflamatoria intestinal	Sexo femenino
Miopatía esteroidea (riesgo de caídas)	Colangitis biliar primaria	Menopausia
Hipogonadismo		Tabaco
		Hábito enólico (>2 unidades/día)
		DMO con escala T < -1.5 DE
		Caídas frecuentes
		Trastornos hormonales (hipogonadismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo...)
		Síndrome de malabsorción
		IMC < 18.5
		Fracturas previas

Aunque la presencia de estos factores de riesgo puede ser de utilidad a la hora de identificar los pacientes con mayor riesgo de fractura, no existen herramientas que valoren el riesgo de fractura específicamente en pacientes que reciben GC. El índice FRAX, previamente descrito, puede aplicarse en pacientes tratados con GC, pero debe ajustarse el resultado multiplicándolo por un factor de corrección para mejorar su rendimiento predictivo (incrementar un 15% para el riesgo de fractura mayor osteoporótica y un 20% para fractura de cadera) (127,160); *este punto será evaluado con más detalle más adelante en el apartado 5.4.3.*

Asimismo, existe una variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta y severidad de los efectos adversos de la corticoterapia. Algunos autores sugieren que parte de estas diferencias podrían explicarse por las 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 $\beta$ HSD), una familia de enzimas que catalizan la conversión del cortisol activo a cortisona inactiva y viceversa, modulando así la actividad de los GC sobre las citocinas proinflamatorias (144-146); asimismo, se ha sugerido que los diferentes polimorfismos del gen del receptor de los GC también podrían jugar un papel en la susceptibilidad a los GC de cada individuo (144-146).

### **5.3. Etiopatogenia**

El tratamiento prolongado con GC cursa con pérdida de masa ósea, disminución de la resistencia ósea y fracturas. Asimismo, los GC pueden disminuir el flujo sanguíneo en el tejido óseo y un aumento de la apoptosis de los osteocitos, favoreciendo el desarrollo de necrosis avascular u osteonecrosis (148). Igualmente, el efecto deletéreo de los GC puede extenderse al músculo, en donde contribuye una disminución de la masa y fuerza muscular (161).

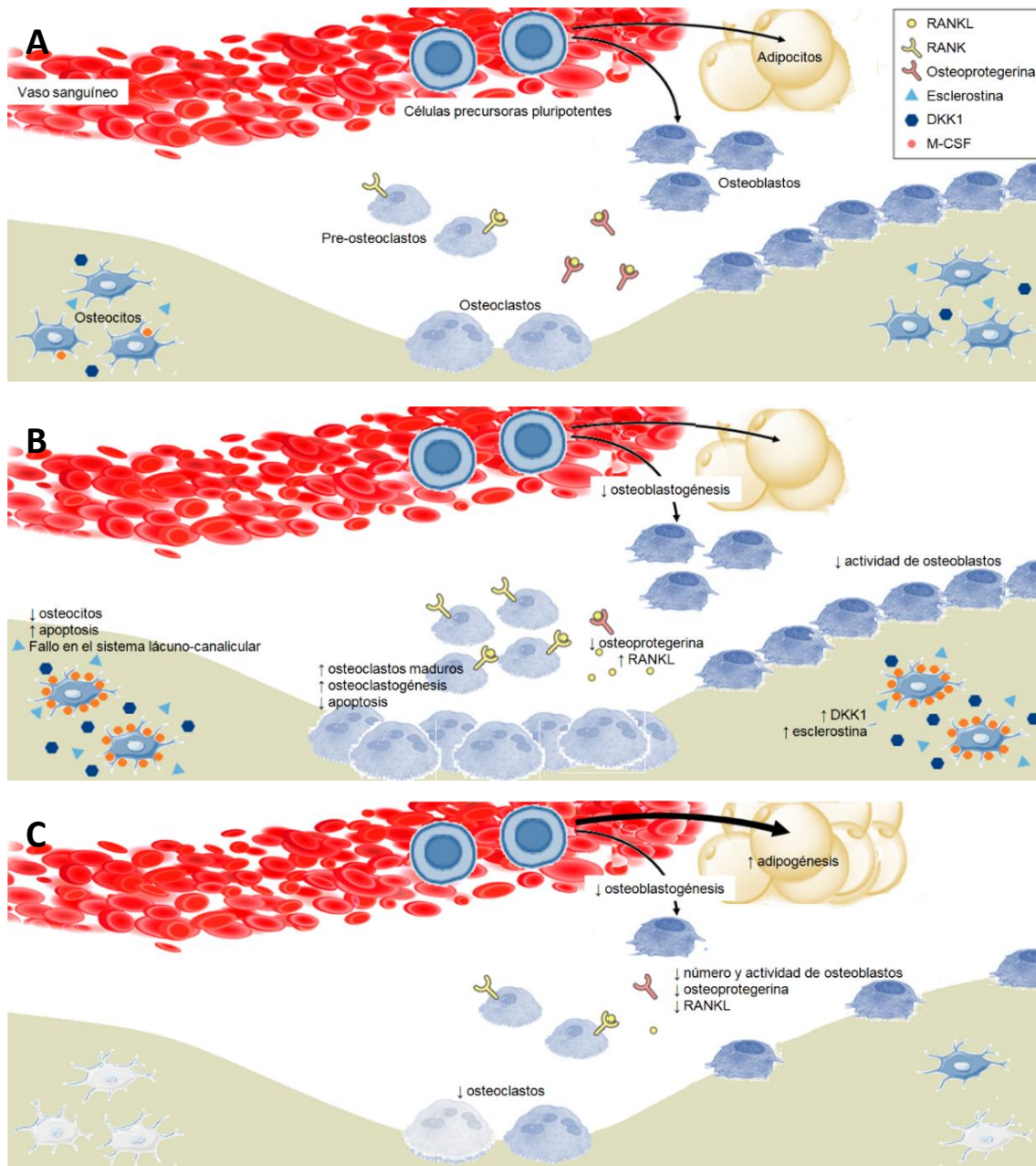
#### **5.3.1. Efecto directo sobre el hueso**

La OPIG se caracteriza principalmente por una disminución de la formación ósea que, junto al aumento transitorio de la resorción de los primeros meses, explicaría la rápida y marcada disminución de masa ósea, especialmente al inicio de la corticoterapia. Este hecho se debe al efecto inhibitorio de los GC sobre la osteoblastogénesis y la estimulación de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos, a la vez que promueven la supervivencia de los osteoclastos transitoriamente durante los primeros meses (144,146) (*Figura 21*).

#### Disminución de la formación ósea

El efecto inhibitorio de los GC sobre la formación ósea es principalmente a nivel de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina estimulando en los osteocitos la producción de esclerostina y Dkk-1, que inhiben la señalización de Wnt y, en consecuencia, se produce una disminución de la maduración de osteoblastos y un aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (*Figura 21B*). Asimismo, los GC regulan positivamente el receptor  $\gamma$ 2 activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR $\gamma$ 2), que favorece la diferenciación de las células precursoras pluripotentes hacia adipocitos en vez de hacia linaje osteoblástico (*Figura 21B*) (144-146,149,162).

**Figura 21. A:** Ilustración del proceso de remodelado óseo en condiciones fisiológicas. En el proceso de remodelado óseo normal hay un balance entre el RANKL y la OPG. La actividad de los osteoblastos está regulada por los inhibidores de la vía Wnt (esclerostina y Dkk-1). Las células precursoras de los osteoblastos también pueden diferenciarse hacia adipocitos. **B:** Ilustración del remodelado óseo en la fase inicial (primeros meses) de la OPIG. El aumento de RANKL y M-CSF estimula el número y actividad de los osteoclastos, conllevando, así, a un incremento de la resorción ósea. Paralelamente, esclerostina y Dkk-1 disminuyen el número y actividad de los osteoblastos. **C:** Ilustración del remodelado óseo en la fase tardía de la OPIG. La disminución de los osteoblastos y osteocitos conduce a un descenso de la formación y también resorción ósea a la larga. Adaptación de Chotiyarnwong, *et al.* (145).



### Aumento de la resorción ósea

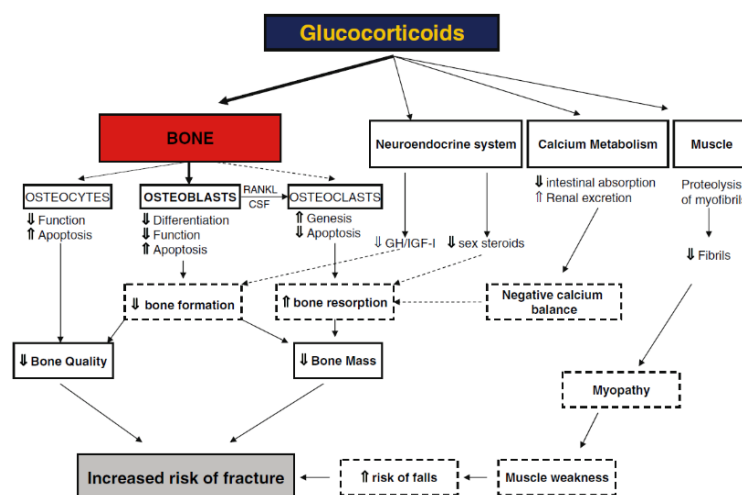
Los GC potencian la producción del M-CSF y RANKL sintetizado por osteoblastos y osteocitos, a la vez que disminuyen la producción de OPG (Figura 21C). Este hecho conlleva a un aumento de la osteoclastogénesis y consiguiente resorción ósea. Sin embargo, este efecto es limitado en el tiempo, en parte por la reducción del número de osteoblastos y osteocitos, y también por el efecto nocivo de los GC en el citoesqueleto de los osteoclastos a largo plazo (144-146,149).

### 5.3.2. Efecto indirecto sobre el hueso y fracturas

Se han descrito una serie de mecanismos mediados por los GC que indirectamente contribuyen a la pérdida de masa ósea y fracturas (Figura 22), como sería su efecto a nivel del sistema neuroendocrino, disminuyendo la producción de la GH, IGF1 y de su proteína de unión (IGF-BP). Asimismo, la secreción de gonadotropinas puede verse alterada por el tratamiento esteroideo, conllevando a una disminución de la producción de estrógenos y/o testosterona a nivel gonadal. Igualmente, los GC también pueden interferir en la homeostasis del calcio disminuyendo su absorción a nivel intestinal y favoreciendo su excreción renal, contribuyendo así a un hiperparatiroidismo secundario.

Además, a nivel muscular, el tratamiento prologado con GC reduce de forma marcada las vías de señalización anabólicas, a la vez que aumenta la degradación de proteínas, resultando en atrofia muscular. Así, la miopatía esteroidea junto con la reducción de la actividad física habitual en estos pacientes aumenta el riesgo de caídas que, a su vez, pueden estar propiciadas por la disminución de la agudeza visual secundaria al desarrollo de cataratas por el mismo tratamiento (144-147,161,163).

Figura 22. Diagrama de los efectos directos e indirectos de los GC sobre el hueso, conllevando a la OPIG y fracturas (163).



Por otro lado, hay que tener en cuenta que, en el caso de enfermedades inflamatorias o autoinmunes, las citocinas proinflamatorias producidas por la enfermedad de base estimulan la resorción ósea y contribuyen a la pérdida ósea (144,147). Por ello, sin embargo, algunos autores han sugerido que el tratamiento con GC a dosis bajas podría contribuir a la disminución de la actividad inflamatoria, y, por tanto, tener un efecto preventivo en la pérdida ósea en algunos pacientes (147).

## 5.4. Diagnóstico y evaluación

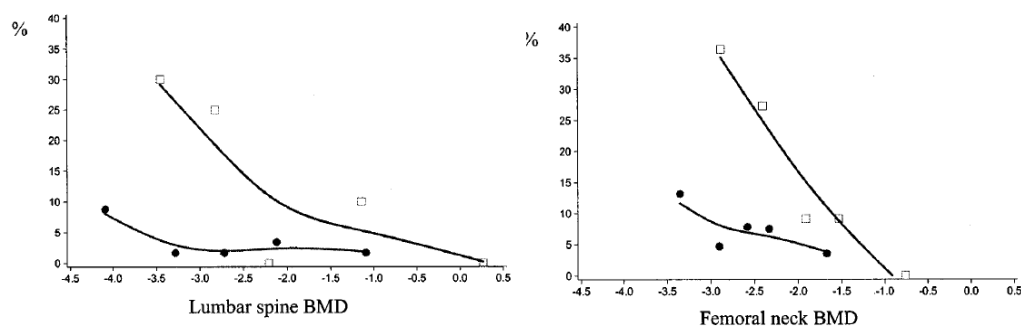
### 5.4.1. Pruebas de imagen

Los GC tienen especial apetencia por el hueso trabecular o esponjoso, y por ello, la mayor pérdida de masa ósea puede evidenciarse a nivel de columna lumbar. Esto explica, además, que la fractura más frecuente en la OPIG sea la vertebral (145,147).

#### Densitometría ósea

Si bien el diagnóstico de osteoporosis se basa en la valoración de la densidad mineral ósea mediante DXA (DMO), la utilidad de esta técnica en la OPIG es limitada, pues ante valores similares de DMO, los individuos que reciben GC tienen mayor riesgo de fractura que aquellos sujetos que no lo reciben (153,164) (*Figura 23*). Asimismo, los pacientes tratados con GC sufren fracturas con valores de DMO más altos de lo esperado (165). Todo ello sugiere que probablemente existen otros factores relacionados con la calidad ósea que son independientes de la DMO y que pueden resultar determinantes en la OPIG, y el análisis de aspectos de la calidad ósea en esta entidad podría mejorar la identificación de los pacientes con aumento del riesgo de fractura en la práctica clínica habitual (144,145).

*Figura 23.* Incidencia de fracturas vertebrales en pacientes que reciben tratamiento con GC (□) en comparación con pacientes que no reciben GC (●), en función de la DMO a nivel lumbar y de cuello femoral (165).



#### Trabecular bone score

Tal y como se ha mencionado previamente, el TBS es una herramienta desarrollada en los últimos años que se obtiene con la medición en una escala de grises de la textura ósea determinada por la DXA a nivel de columna lumbar (106,111,144) (Figura 13). Al presentar una buena correlación con parámetros de microestructura ósea obtenidos por HRpQCT (Figura 14) (108), se ha indicado que el TBS podría aportar información indirecta sobre la calidad ósea, en concreto sobre parámetros relacionados con la microestructura, que resulta especialmente afectada por el efecto de los GC. Así, el TBS ha demostrado ser capaz de identificar sujetos con fractura, no solo en la población general (106,112), sino también en pacientes tratados con GC (106,112-118), siendo incluso más sensible que la densitometría ósea a la hora de identificar los sujetos con mayor riesgo de fractura. Por ello, el TBS podría resultar particularmente indicado en la valoración de pacientes con OPIG en la práctica clínica habitual.

#### Tomografía computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT)

El tratamiento crónico con GC parece ejercer un efecto deletéreo sobre todo a nivel de la microarquitectura y resistencia ósea, disminuyendo, así, la calidad del hueso. Aunque hay pocos estudios realizados con HRpQCT en sujetos con OPIG, se ha descrito una disminución de la DMO volumétrica total, cortical y trabecular, así como del grosor cortical y del número de trabéculas, y un aumento de la separación intertrabecular, tanto en radio distal como en tibia (166). Asimismo, también se ha evidenciado una disminución de la resistencia ósea mediante el FEA (166). Sin embargo, actualmente el uso de esta técnica está restringido a la investigación clínica.

#### Microindentación

La microindentación, una técnica que permite analizar la resistencia ósea *in vivo*, ha identificado de manera precoz alteraciones en la calidad ósea en los pacientes que inician tratamiento con GC (137). Sin embargo, su limitada disponibilidad reduce su aplicación al ámbito de la investigación clínica.

#### **5.4.2. Marcadores bioquímicos del recambio óseo**

El tratamiento con GC produce una marcada disminución de los marcadores de formación ósea, especialmente de osteocalcina, y al inicio del tratamiento suele observarse un discreto aumento de los marcadores de resorción, como CTX y NTX. De hecho, los marcadores del

recambio óseo han demostrado ser útiles en la predicción precoz de los cambios en la DMO inducidos por el tratamiento antiosteoporótico, sin embargo, la dosis o duración del tratamiento con GC o la sensibilidad interindividual a éstos, pueden interferir en las características del recambio óseo y, por consiguiente, en los niveles de los marcadores óseos (140).

#### **5.4.3. Evaluación del riesgo de fractura**

La presencia de ciertos factores de riesgo comentados previamente puede ser de utilidad en la identificación de los pacientes con mayor riesgo de fractura, pero desafortunadamente no existen herramientas que valoren el riesgo de fractura específicamente en pacientes que reciben GC. Diferentes sociedades científicas recomiendan el cálculo de la herramienta FRAX para la estratificación del riesgo de fractura y decisión terapéutica; sin embargo, se trata de una variable dicotómica (tratamiento con GC si/no), que no distingue entre dosis, dosis acumulada, duración del tratamiento, si el tratamiento es actual o previo, o tiempo desde la discontinuación (144,146). Además, el índice FRAX utiliza como referencia el valor de la DMO a nivel de cuello femoral, y no de columna lumbar, a pesar de que en la OPIG la columna lumbar es la localización más afectada en relación a la DMO. Con todo, parece que el cálculo del riesgo de fractura podría estar infraestimado, por lo que se recomienda ajustar el resultado en función de la dosis de GC para mejorar su rendimiento predictivo (127,160); así, en aquellos sujetos que reciban  $\geq 7.5$  mg/día de prednisona, la estimación del riesgo FRAX se debería incrementar un 15% y un 20% para el riesgo de fractura mayor osteoporótica y de cadera, respectivamente.

Del mismo modo, la existencia de una fractura por fragilidad reciente ( $\leq 2$  años) también modifica el riesgo de fractura obtenido por esta escala, produciendo un marcado incremento del mismo (88), un hallazgo frecuente en este tipo de pacientes.

Otro punto a tener en consideración es que FRAX es aplicable en pacientes  $\geq 40$  años. En niños y adultos jóvenes la evaluación del riesgo de fractura se debe realizar utilizando los valores de la DMO y teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo, especialmente si hay antecedentes de fractura.



## 5.5. Tratamiento

### 5.5.1. Medidas generales

Se recomienda el uso de GC durante el menor tiempo posible y a la mínima dosis efectiva que permita el control de la enfermedad de base (145-147). Además, en la medida de lo posible, es preferible el uso de corticoides inhalados o tópicos a sistémicos, así como el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de GC (fármacos modificadores de la enfermedad [FAME] sintéticos y/o biológicos) (144,145).

La suplementación con calcio y/o vitamina D en pacientes que reciben GC tiene cierta acción preventiva sobre la pérdida de masa ósea, sin embargo, por sí mismos, no son suficientes en la prevención de fracturas (94,144,145). Asimismo, es aconsejable un estilo de vida saludable, que incluya una dieta equilibrada, mantener un peso adecuado, dejar de fumar, evitar un consumo excesivo de alcohol y hacer ejercicio adaptado a cada paciente de manera regular; igualmente, debe evaluarse el riesgo de caídas y tomar medidas preventivas cuando sea conveniente (144-146).

### 5.5.2. Tratamiento farmacológico

La indicación de tratamiento antiosteoporótico durante la corticoterapia varía entre las diferentes guías de recomendación, políticas de salud, recursos, disponibilidad de tratamiento y costes en cada país. Así, mientras las guías de la American College of Rheumatology (ACR), Reino Unido (guías NOGG) y la International Osteoporosis Foundation (IOF) se basan en el uso del índice FRAX, hay otros parámetros que pueden tenerse en cuenta a la hora de identificar a los pacientes con mayor riesgo de fractura: la edad (especialmente  $\geq 70$  años), la dosis diaria y acumulada de GC ( $\geq 5$  o  $7.5$  mg/día de prednisona o equivalente durante  $\geq 3$  meses), tener una DMO baja al inicio del tratamiento con GC o el antecedente de fractura previa (144,145). El objetivo del tratamiento antiosteoporótico es la reducción del riesgo de fractura. No obstante, se puede valorar discontinuar en aquellos pacientes que hayan podido interrumpir el tratamiento con GC, siempre y cuando la evolución clínica y de las pruebas complementarias sean favorables (145).

La aprobación de los diferentes fármacos para la prevención y/o tratamiento de la OPIG se basa en datos obtenidos de estudios en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, donde el objetivo primario es el aumento de la DMO, no la fractura; sin embargo, tal y como se ha comentado previamente, en la OPIG la DMO tiene una utilidad limitada como marcador subrogado del riesgo de fractura (144-146,167). En consecuencia, la evidencia antifracturaria

de los tratamientos disponibles en la OPIG es menos sólida que la de la osteoporosis posmenopáusica (144,145). En la *Tabla 13* se resumen los diferentes tratamientos que se han ensayado en la OPIG.

*Tabla 13.* Resumen de los diferentes fármacos disponibles en la OPIG y su efecto sobre la masa ósea y las fracturas. Adaptación de Chiodini *et al.* (146).

Fármaco	Mecanismo de acción	Efecto en la DMO	Efecto en prevención de FV	Efecto en prevención de Fx no-V
Alendronato	Antirresortivo	↑	↓	↓*
Risedronato	Antirresortivo	↑	↓	↓*
Ibandronato	Antirresortivo	↑	n.d.	n.d.
Zoledronato	Antirresortivo	↑↑	n.d.	n.d.
Teriparatida	Osteoformador	↑↑	↓↓	n.d.
Denosumab	Antirresortivo	↑↑	n.d.	n.d.
Terapia hormonal (estrógenos en mujeres)	Antirresortivo	↑	n.d.	n.d.
Testosterona (en varones)	Antirresortivo	↑	n.d.	n.d.
Raloxifeno	Antirresortivo	↑	n.d.	n.d.

*DMO: densidad mineral ósea; FV: fractura vertebral; Fx no-V: fractura no vertebral; n.d.: no hay datos; \*: datos extraídos de estudios de cohorte, no de los ensayos clínicos aleatorizados.*

Brevemente, existen varios ensayos aleatorizados realizados en pacientes tratados con GC, entre los que destacan los estudios que comparan alendronato, risedronato e ibandronato vs. placebo (168-171), teriparatida con alendronato (172), zoledronato con risedronato (173) y denosumab con risedronato (174).

### Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos constituyen uno de los tratamientos de primera línea en la OPIG, debido a su coste-eficacia y buen perfil de seguridad. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la resorción ósea a través de la inducción de apoptosis y/o disfunción de los osteoclastos; sin embargo, contrarrestan el efecto de disminución de la formación ósea de los GC ya que por otro lado también inhiben la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos (175), lo que conduce a un aumento de la DMO y de la resistencia ósea (176).

Alendronato (5 o 10 mg al día o 70 mg semanales vía oral), risedronato (5 mg al día o 35 mg semanales vía oral) y zoledronato (infusión endovenosa anual de 5 mg) son los bisfosfonatos que han demostrado una mejoría en la DMO a nivel lumbar y fémur proximal en pacientes

tratados con GC (168-170,173,177-180), y alendronato y risedronato, además, una reducción del riesgo de fractura vertebral (179,180). En el estudio de no-inferioridad comparativo de zoledronato con risedronato, el grupo tratado con zoledronato presentó un mayor aumento de la DMO; sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de fracturas entre ambos grupos tras 12 meses de tratamiento (173). Asimismo, en los diferentes ensayos realizados con bisfosfonatos, la incidencia de fracturas no-vertebrales y de cadera es tan bajo que dificulta evaluar su impacto, aunque estudios poblacionales posteriores demuestran su efecto en la reducción de fractura tanto a nivel vertebral como no-vertebral (181-185).

En cuanto a la seguridad, se ha reportado que los pacientes en tratamiento crónico con GC parecen más susceptibles al desarrollo de osteonecrosis mandibular y de fractura atípica de fémur (144-146,186). El efecto adverso más frecuente tras la primera infusión de zoledronato es un cuadro pseudogripal a las 12-24h de la administración (187), no obstante, se desconoce el efecto de los GC en esta reacción de fase aguda.

#### Teriparatida

Teniendo en cuenta que en la OPIG hay un claro predominio en la disminución de la formación ósea y que la fractura vertebral es la más frecuente, el uso de teriparatida, un fármaco osteoformador que actúa principalmente en hueso trabecular, parece que podría estar especialmente indicado en esta entidad. De hecho, en el ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó teriparatida vs. alendronato durante 18 meses en 428 mujeres y varones con OPIG (172), teriparatida demostró un mayor aumento en la DMO, tanto a nivel lumbar como en fémur proximal, y aunque la reducción del riesgo de fractura no era un objetivo primario del estudio, hubo una menor incidencia de fracturas vertebrales en el grupo tratado con teriparatida. La incidencia de fracturas no-vertebrales fue similar en ambos grupos. En el estudio de extensión a 36 meses se obtuvieron resultados similares (188). Además, se determinó el TBS en una subpoblación de esta cohorte, y, curiosamente, el tratamiento con teriparatida durante 36 meses demostró un aumento significativo del TBS, no siendo así en el grupo tratado con alendronato (189). En esta línea, en el EuroGIOPs Trial, un ensayo aleatorizado que comparó el tratamiento con teriparatida (n= 45) vs. risedronato (n= 47) durante 18 meses en varones que recibían tratamiento con GC  $\geq 3$  meses (190), el grupo tratado con teriparatida alcanzó un mayor aumento en la DMO lumbar, así como mejores resultados en cuanto a microestructura y resistencia ósea que el grupo tratado con risedronato. Estos datos coinciden con los resultados del análisis de un subgrupo de pacientes

tratados con GC del estudio VERO (que compara teriparatida vs. risedronato) (191), en el que se observó una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral en el grupo tratado con teriparatida.

Con respecto al perfil de seguridad, al igual que en la osteoporosis posmenopáusia, también se han reportado casos aislados de hipercalcemia, sin embargo, ésta no suele ser una complicación grave en la práctica clínica habitual. No obstante, las principales limitaciones de teriparatida son su elevado coste y su limitación a máximo 2 años de tiempo de administración, situando, así, este tratamiento como una alternativa de primera línea en la OPIG, aunque se recomienda reservar su uso especialmente en pacientes con osteoporosis grave (94).

#### Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor del RANKL que actúa como un potente fármaco antirresortivo. Un estudio que analiza la eficacia de denosumab en la OPIG (174), este fármaco fue comparado con risedronato a lo largo de 24 meses, y los 795 participantes fueron divididos en dos grandes subgrupos en función de si iniciaban o continuaban el tratamiento con GC (<3 o ≥3 meses, respectivamente). Tanto el *grupo iniciador* como el *grupo continuador* tratados con denosumab presentaron un mayor incremento de la DMO a nivel lumbar y en fémur total; no obstante, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disminución del número de fracturas entre ambos grupos. Por otra parte, un pequeño estudio aleatorizado de 12 meses de duración demostró que el cambio de bisfosfonatos orales a denosumab incrementa de manera significativa la DMO lumbar y consigue una mayor disminución de los marcadores del recambio óseo en comparación con la continuación del tratamiento con bisfosfonatos orales (192).

Denosumab es un fármaco bien tolerado, indicado en aquellos pacientes que no hayan tolerado o no respondan al tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento con denosumab hay que tener en cuenta el riesgo de hipocalcemia, especialmente en pacientes con déficit de vitamina D o insuficiencia renal crónica avanzada. Además, tras su discontinuación, se produce una rápida y marcada pérdida ósea y ocasional desarrollo de múltiples fracturas vertebrales si no es seguido por un tratamiento antirresortivo posterior. Por otro lado, el riesgo de osteonecrosis mandibular y de fractura atípica de fémur con denosumab parece ser similar al de los bisfosfonatos (145,146,186,193).

### Romosozumab

El fármaco de más reciente aprobación para el tratamiento de la osteoporosis es Romosozumab (aprobado por la FDA [*Food and drug administration*] y la EMA [*European medicines agency*], pero pendiente de aprobación en nuestro país actualmente), un anticuerpo monoclonal dirigido contra la esclerostina, que tal y como se ha indicado previamente, es una proteína que inhibe la actividad de los osteoblastos (194), y de ahí que se trate de un fármaco alentador en la OPIG. Romosozumab actúa como un potente estimulador de la formación ósea a la vez que disminuye la resorción ósea, y aunque hasta el momento solo ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, estudios experimentales demuestran la relevancia del papel de esta proteína en la OPIG. Así, un estudio con ratones knock-out para esclerostina demostró el mantenimiento de la masa ósea a pesar del tratamiento con GC (195), y en este mismo sentido, el tratamiento con un anticuerpo antiesclerostina en modelos de OPIG en ratones parece que podría prevenir el deterioro de la microestructura y resistencia óseas asociados a esta entidad (196,197). Sin embargo, a día de hoy, son necesarios estudios en humanos que demuestren la seguridad (especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular) y eficacia de romosozumab en la OPIG.

### Terapia hormonal, moduladores selectivos del receptor de estrógenos y testosterona.

Los datos del tratamiento hormonal en la OPIG son escasos, por lo que teniendo en cuenta el aumento del riesgo tromboembólico en estos pacientes debido a su enfermedad de base, especialmente en las enfermedades autoinmunes, el uso de terapia hormonal o de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) como el raloxifeno, debería reservarse en mujeres con menopausia precoz y OPIG que tengan contraindicadas las demás opciones terapéuticas (146). Del mismo modo, si bien el tratamiento con testosterona en varones con OPIG aumenta la DMO, se desconoce su papel en la prevención de fracturas, no solo en pacientes que siguen tratamiento con GC (198,199), sino también en varones con osteoporosis que siguen este tipo de tratamiento.

# HIPÓTESIS DEL TRABAJO

---

## Hipótesis del trabajo

El tratamiento crónico con GC se asocia a un aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas, una complicación frecuentemente infradiagnosticada y tratada. Las fracturas en la OPIG ocurren frecuentemente al inicio del tratamiento y con valores de DMO más altos de lo esperable, dificultando, así, la identificación de los sujetos con mayor riesgo de desarrollar fracturas.

Si bien la cuantificación de la DMO mediante la densitometría ósea constituye el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis, en los pacientes tratados con GC esta técnica es poco sensible para identificar a los individuos con mayor riesgo de fractura. El TBS, una nueva técnica de imagen aplicable a las imágenes obtenidas por DXA en columna lumbar, puede aportar información adicional sobre la calidad ósea en la OPIG y, por tanto, mejorar la identificación de los pacientes tratados con GC con alto riesgo de fractura.

Asimismo, la cuantificación de la DMO y el TBS junto al análisis de los principales factores de riesgo de fractura y de la aplicación de los algoritmos o herramienta FRAX de cálculo corregida para el uso de GC, permitirá identificar los individuos con alto riesgo de fractura en los que está claramente indicado el tratamiento antiosteoporótico.

## OBJETIVOS

---



## Objetivos

1. Analizar la prevalencia de osteoporosis y fracturas en los pacientes que siguen tratamiento crónico con GC.
2. Analizar la utilidad del TBS en la estimación del riesgo de fracturas en pacientes que siguen tratamiento con GC y compararla con la técnica de evaluación estándar, la DMO.
3. Analizar los factores de riesgo (demográficos, antropométricos, clínicos, densitométricos y de laboratorio) relacionados con el desarrollo de fracturas en pacientes tratados con GC.

# INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

---

## Investigación y resultados

Los trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral son los siguientes:

### Trabajo 1

**Título:** Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis.

**Revista:** Rheumatology (Oxford). 2020;59(7):1574-1580.

doi: 10.1093/rheumatology/kez464.

### Trabajo 2

**Título:** Vertebral fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis. The role of hypogonadism and corticosteroid boluses.

**Revista:** RMD Open. 2020;6:e001355.

doi: 10.1136/rmdopen-2020-001355.

A continuación, se presentan los trabajos incluidos con los objetivos, un resumen de los resultados y las principales conclusiones de los mismos.

## TRABAJO 1

Capacidad diagnóstica del TBS y la DMO en la identificación de sujetos con fracturas tratados con GC.


**Título: “El TBS mejora la evaluación del riesgo de fractura en la osteoporosis inducida por glucocorticoides”.**

*(Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(7):1574-1580.*

**Objetivo: Analizar la utilidad del TBS en la estimación del riesgo de fractura en pacientes que siguen tratamiento con GC y compararla con la utilidad de la técnica de estimación estándar, la DMO. Asimismo, analizar la prevalencia de osteoporosis y fracturas en los pacientes que siguen tratamiento crónico con GC.**

## Original article

**Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis**

Helena Florez <sup>1</sup>, José Hernández-Rodríguez<sup>2</sup>, Africa Muxi<sup>3</sup>, Josep Lluís Carrasco<sup>4</sup>, Sergio Prieto-González<sup>2</sup>, Maria C. Cid<sup>2</sup>, Gerard Espinosa<sup>2</sup>, Jose A. Gómez-Puerta<sup>5</sup>, Ana Monegal<sup>1</sup>, Núria Guañabens<sup>1</sup> and Pilar Peris<sup>1</sup>

**Abstract**

**Objective.** To analyse the clinical utility of trabecular bone score (TBS) evaluation for fracture risk assessment in glucocorticoid (GC)-treated patients compared with BMD assessment.

**Methods.** One hundred and twenty-seven patients on GC treatment were included [mean age 62 (18) years, 63% women] in this cross-sectional study. The medical history, anthropometric data, lumbar and femoral BMD (DXA) [considering osteoporosis (OP): T-score  $\leq -2.5$ ], TBS (considering degraded microarchitecture:  $<1.230$ ) and dorsolumbar X-ray [to assess vertebral fractures (VF)] were evaluated. BMD and TBS sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values (PPV, NPV) were evaluated to determine the diagnostic accuracy of the two methods.

**Results.** All patients were receiving GC treatment for autoimmune diseases during 47.7 (68.9) months at a mean daily dose of 14.5 mg; 17% had VF, 28% any type of fragility fracture (VF + non-VF), 29% OP and 52% degraded microarchitecture. Degraded microarchitecture was significantly more frequent than densitometric OP in patients with VF (76% vs 38%) and with any fragility fracture (69% vs 36%). For VF, TBS and BMD sensitivity, specificity, PPV, and NPV were 0.76, 0.53, 0.25 and 0.92, and 0.38, 0.72, 0.22 and 0.85, respectively. Specificity increased to 0.89 for VF and 0.9 for any fragility fracture on combining BMD+TBS. TBS had better ability than BMD to discriminate between patients with fracture, especially VF (area under the curve = 0.73).

**Conclusion.** TBS seems to have greater discriminative power than BMD for fracture risk assessment in GC-treated patients, confirming the utility of this method as a complementary tool in the diagnosis of GC-induced OP.

**Key words:** Glucocorticoid-induced osteoporosis, fracture risk, vertebral fractures, trabecular bone score, bone mineral density, autoimmune diseases, bone microarchitecture, discriminatory ability

**Rheumatology key messages**

- Trabecular bone score apparently has greater discriminative power than BMD for fracture risk assessment in GC-treated patients.
- Trabecular bone score has a high negative predictive value for fractures, identifying GC-treated subjects with low fracture risk.
- Trabecular bone score is a complementary tool to DXA in the diagnosis of GC-induced OP.

**Introduction**

Glucocorticoids (GC) are the cornerstone treatment of most autoimmune diseases as well as of several medical disorders, with around 1–2% of the adult population being under GC treatment [1–5]. Treatment with GC is also associated with adverse effects, especially bone loss

and fractures, and is one of the most common causes of secondary osteoporosis [1, 4–6], with up to 30–50% of GC-treated patients developing osteoporosis and/or fractures [3–6]. The risk of fracture becomes apparent early, within the first 3 months after initiation of treatment, and although its magnitude is related to the daily dose of GC [1–5], very low doses ( $<2.5$  mg/day of prednisolone)

<sup>1</sup>Metabolic Bone Diseases Unit, Department of Rheumatology, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, <sup>2</sup>Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Hospital Clinic, University of Barcelona, <sup>4</sup>Biostatistics, Department of Basic Clinical Practice, University of Barcelona and <sup>5</sup>Department of Rheumatology, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Submitted 8 May 2019; accepted 6 September 2019

Correspondence to: Helena Florez, Department of Rheumatology, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: hflorez@clinic.cat

have also shown an increased risk of skeletal fractures in treated subjects [7].

Besides the magnitude of this side effect, the under-diagnosis and under-treatment of GC-induced osteoporosis (GIOP) are a widely recognized problem, with <30% of GC-treated subjects at high-risk for fracture receiving antiosteoporotic therapy [1, 5]. The particular characteristics of GIOP including the development of fractures with relatively 'normal' BMD values together with the frequent under-diagnosis of vertebral fractures (VF) (the most common fracture related to GIOP) could partly explain this underestimation. Determination of BMD values is the reference method for the diagnosis of osteoporosis. However, in GC-treated patients fractures frequently occur with non-osteoporotic T-score values, which can probably be explained by the effects of GC on bone quality that are not well captured with BMD measurement [1, 2, 4–6]. Therefore, analysis of other aspects of bone quality is needed in these patients to identify subjects with a high risk of fracture.

The trabecular bone score (TBS) is a texture parameter obtained from lumbar spine DXA images that provides additional skeletal information to BMD values [1, 8–20]. TBS values have shown a good correlation with the 3D characteristics of trabecular bone microarchitecture (evaluated using micro-CT reconstruction) and also with bone histomorphometric parameters and vertebral strength [10, 11, 17–20]. In addition, TBS has a good predictive value for fragility fractures, regardless of BMD values, both in cross-sectional and longitudinal studies [10, 12]. This latter finding has not only been observed in the general population but also in other clinical situations such as diabetes mellitus and in GC treatment [9–16], in which it seems to even be more sensitive than DXA, and could thus improve the identification of GC-treated patients at high risk of fracture. Indeed, Paggiosi *et al.* [13] reported that TBS has a greater ability to discriminate GC-treated women compared with BMD, but no specific TBS thresholds for evaluating the risk of fracture in these subjects were provided in their study. A recent meta-analysis on TBS in fracture risk prediction including 14 population-based cohorts provided a high risk threshold fracture of TBS after tertile analysis [8]. It remains unknown whether this threshold may be useful for identifying GC-treated patients at risk for fractures.

The aim of this study was to analyse the diagnostic ability of TBS, especially considering the degraded microarchitecture (DMA) threshold, in the identification of GC-treated subjects with fractures and to compare it with BMD assessment, the most commonly used diagnostic test.

## Methods

### Study design

We conducted a cross-sectional study including consecutive adult patients on chronic GC treatment ( $\geq 5$  mg/day of prednisone or equivalent for >3 months) for an autoimmune disease. Patients were referred to our unit from

August 2017 to April 2018 for bone metabolism assessment. All patients provided written informed consent to participate, and the study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínic (Reg. HCB/2017/0457).

### Assessments

Clinical assessment included medical history focusing on osteoporosis risk factors, menopause status, self-reported history of low-impact trauma fractures (including location), disease duration, GC doses (daily current dose, duration and cumulative dose of prednisone equivalent), and the use of additional immunosuppressant agents. Anthropometric data [height, weight, BMI (kg/m<sup>2</sup>)] were also collected.

BMD (g/cm<sup>2</sup>) of the lumbar spine and proximal femur (femoral neck and total hip) was assessed by DXA (Lunar Prodigy, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The coefficients of variations for total femur and lumbar spine in our centre are 0.6 and 0.8, respectively. Densitometric osteoporosis was defined according to the WHO criteria with T-score values  $\leq -2.5$  (in subjects >50 years) or Z-score values  $< -2$  (in subjects <50 years) [21–23].

The TBS was calculated using TBS iNsight software (version 3.0.2.0) (Medimaps Group, Geneva, Switzerland) on the DXA lumbar spine images. A TBS value  $< 1.230$  was considered as DMA. This value corresponds to the high-risk threshold obtained from an extensive meta-analysis of 14 population-based cohorts [8].

Standard radiographs of the thoracic and lumbar spine were obtained to analyse the presence of VF. According to the Genant criteria, a VF was defined as a reduction of 20% or more in the anterior, middle or posterior height of the vertebral body compared with adjacent, undeformed vertebrae [24]. Doubtful cases of vertebral deformities were discussed in a consensus meeting.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R v3.5.3 [25]. Quantitative variables were described using means and standard deviations whereas frequencies and percentages were reported for qualitative variables. Associations between variables were assessed using the  $\chi^2$  test when variables were qualitative, and the *t*-test and Pearson's correlation coefficient for quantitative variables. When assessing associations that involved BMD and TBS, a linear regression model was applied, and the results were adjusted for age and BMI. The diagnostic ability of BMD and TBS measurements was evaluated by estimating the sensitivity, specificity and predictive values using the ThresholdROC package [26] and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve using the pROC package [27]. The difference among the areas under the curve (AUC) was evaluated by a permutations test. Additionally, a score test was applied to test whether AUCs were  $> 0.5$  in order to assess if BMD and TBS had diagnostic ability. Results were considered significant if  $P < 0.05$ .

## Results

A total of 127 patients (63% women) with a mean (s.d.) age of 61.5 (17.9) years (range 18–89 years) on chronic treatment with GC were included. The mean duration and doses of GC treatment were 47.7 (68.9) months and 14.5 (14.1) mg/day, respectively, and the main autoimmune-associated diseases were vasculitis (43%), polymyalgia rheumatica (19%), inflammatory myopathies (12%) and systemic lupus erythematosus (8%), with other miscellaneous disorders in the remaining patients (18%); 22 patients (17.3%) had type II diabetes. The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Twenty-four patients (19%) reported fragility fractures, specifically: VF ( $n=6$ ), humerus ( $n=3$ ), radius ( $n=13$ ), tibia ( $n=6$ ), ankle ( $n=2$ ), navicular ( $n=1$ ), calcaneus ( $n=1$ ), metatarsal ( $n=6$ ), pelvis ( $n=1$ ) and rib ( $n=1$ ) (the metatarsal, navicular and calcaneal fractures were all stress insufficiency fractures). In the X-Ray assessment 31 VF in

21 patients were identified (one VF  $n=12$ , two VF  $n=5$ ,  $\geq 3$  VF  $n=4$ ), most being localized between T11 and L1 vertebrae. Only 6 out of 21 VF were clinical VF [with the remaining VF (71%) not being previously diagnosed].

Thirty-seven patients (29%) had densitometric osteoporosis and 66 (52%) had DMA in the TBS measurement (TBS  $<1.230$ ).

When comparing patients with and without VF, those with VF were older and had lower BMD and TBS values (Table 2). Patients with VF significantly more frequently presented DMA values in TBS; however, no significant differences were observed in the presence of densitometric osteoporosis between the two groups of patients. Indeed, whereas most patients with VF (76%) had TBS values  $<1.230$  (indicative of DMA) only a minority (38%) had densitometric osteoporosis (T-score  $\leq -2.5$ ). In addition, there were no differences in mean current GC doses, cumulative doses or GC treatment duration (Table 2); neither were differences observed in the TBS and BMD values (at the lumbar spine and femur) when these parameters were grouped by medians and evaluated using a linear regression model adjusted for age and BMI (data not shown).

When all fragility fractures were analysed (VF and non-VF), patients with any fragility fracture showed similar TBS results to those observed in subjects with VF (69% had DMA), and the proportion of subjects with osteoporosis was 36%.

No significant differences were observed between diabetic and non-diabetic patients with regard to TBS (1.180 vs 1.220,  $P=0.26$ ), lumbar spine, femoral neck or total hip BMD values (1.120 vs 1.070,  $P=0.47$ ; 0.840 vs 0.840,  $P=0.97$ ; 0.900 vs 0.900,  $P=0.94$ ; respectively). Furthermore, diabetic patients did not present a higher risk for vertebral fractures (OR 1.22; 95% CI 0.36, 4.07;  $P=0.75$ ) or fragility fractures (OR 1.22; 95% CI 0.45, 3.3;  $P=0.89$ ) compared with the non-diabetic group.

TBS values correlated negatively with age ( $P < 0.0001$ ,  $r = -0.516$ ) and BMI ( $P < 0.0001$ ,  $r = -0.474$ ) and positively with femoral neck and total hip BMD ( $P=0.001$ ,  $r=0.283$ ;  $P=0.02$ ,  $r=0.203$ ; respectively). No correlation was observed between TBS and BMD at lumbar spine ( $P=0.52$ ,  $r=0.057$ ) or with daily ( $P=0.63$ ,  $r=0.043$ ) or cumulative GC doses ( $P=0.66$ ,  $r=0.039$ ).

### Fracture discrimination using TBS and/or BMD

As shown in Table 3, having DMA in TBS was more sensitive than having BMD osteoporotic values for identifying subjects with fractures, including VF and any type of fragility fracture (VF + non-VF), showing a sensitivity for VF of 0.76 and 0.38, respectively. Conversely, the specificity was slightly higher for osteoporosis in BMD, with values of 0.72 compared with 0.53 for DMA identification. Remarkably, the negative predictive value (NPV) for TBS (DMA) was high, with values of 0.92 and 0.82 for VF and any type of fragility fracture (VF + non-VF), respectively. When both values were combined (osteoporosis + DMA) the specificity increased, but the sensitivity remained low, similar to that observed with BMD results (Table 3). Subjects with osteopenia (T-score  $< -1$ ) and DMA combined presented a similar sensitivity and specificity (0.71

**TABLE 1** Clinical characteristics of the patients

Characteristic	Value ( $n=127$ )
Age, mean (s.d.), years	61.5 (17.9)
Gender, F/M, $n$	80/47
Ethnic group, Caucasian/Latin/ Asiatic, $n$	119/6/2
Menopause (in women), $n$ (%)	58 (72.5)
Age at menopause, mean (s.d.), years	47.5 (7.0)
BMI, mean (s.d.), $\text{kg}/\text{m}^2$	26.7 (4.6)
Autoimmune disease duration, mean (s.d.), months	61.9 (98.8)
Osteoporosis risk factors	
Current smoker, $n$ (%)	14 (11.02)
Alcohol $\geq 3$ units/day, $n$ (%)	1 (0.79)
Fractured hip in parents, $n$ (%)	16 (12.80)
Type II diabetes, $n$ (%)	22 (17.32)
Treatment	
Current GC dose, mean (s.d.), mg/ day	14.5 (14.1)
GC treatment duration, mean (s.d.), months	47.7 (68.9)
Cumulative GC dose, mean (s.d.), g	12.7 (14.8)
Immunosuppressant agents, $n$ (%)	51 (40.2)
BMD	
Lumbar spine T-score, mean (s.d.)	-0.84 (1.73)
Femoral neck T-score, mean (s.d.)	-1.38 (0.99)
Total hip T-score, mean (s.d.)	-1.10 (1.05)
Densitometric osteoporosis, $n$ (%)	37 (29.1)
TBS	
TBS, mean (s.d.)	1.220 (0.18)
Degraded microarchitecture, $n$ (%)	66 (52)
Fractures	
Patients with vertebral fractures, $n$ (%)	21 (16.5)
Patients with fragility fractures (VF + non-VF), $n$ (%)	36 (28.3)

F: female; GC: glucocorticoids; M: male; TBS: trabecular bone score; VF: vertebral fractures.

**TABLE 2** Comparison of patients with and without vertebral fractures

	With VF (n = 21)	Without VF (n = 105)	P
Age, mean (s.d.), years	<b>67.9 (12.7)</b>	<b>60.1 (18.6)</b>	<b>0.02</b>
Sex, women, n (%)	13 (61)	67 (63)	1
BMI, mean (s.d.), kg/m <sup>2</sup>	27.4 (3.9)	26.6 (4.8)	0.45
Age at menopause, mean (s.d.), years	45.2 (7.2)	48.2 (6.9)	0.19
Autoimmune disease duration, mean (s.d.), months	63.4 (84.1)	62.0 (102.1)	0.95
Type II diabetes, n (%)	4 (19)	17 (16)	0.75
GC treatment			
Current GC dose, mean (s.d.), mg/day	14.9 (16.3)	14.4 (13.8)	0.89
GC treatment duration, mean (s.d.), months	55.4 (81.8)	46.4 (66.5)	0.60
Cumulative GC dose, median (s.d.), g	7.8 (12.9)	6.5 (15.2)	0.17
BMD			
Lumbar spine BMD, mean (s.d.), g/cm <sup>2a</sup>	<b>0.997 (0.046)</b>	<b>1.109 (0.020)</b>	<b>0.03</b>
T-score lumbar spine, mean (s.d.), g <sup>a</sup>	<b>-1.62 (0.37)</b>	<b>-0.67 (0.16)</b>	<b>0.02</b>
Femoral neck BMD, mean (s.d.), g/cm <sup>2a</sup>	0.804 (0.027)	0.853 (0.012)	0.11
T-score femoral neck, mean (s.d.) <sup>a</sup>	-1.75 (0.21)	-1.30 (0.09)	0.05
Total hip BMD, mean (s.d.), g/cm <sup>2a</sup>	<b>0.843 (0.029)</b>	<b>0.908 (0.013)</b>	<b>0.04</b>
T-score total hip, mean (s.d.) <sup>a</sup>	<b>-1.51 (0.22)</b>	<b>-1.02 (0.10)</b>	<b>0.04</b>
Densitometric osteoporosis, n (%)	8 (38)	29 (28)	0.48
TBS			
TBS, mean (s.d.) <sup>a</sup>	<b>1.119 (0.030)</b>	<b>1.237 (0.013)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Degraded microarchitecture, n (%)	<b>16 (76)</b>	<b>49 (47)</b>	<b>0.02</b>
Fractures			
Patients with non-vertebral fractures, n (%)	6 (29)	15 (14)	—

<sup>a</sup>Age and BMI adjusted values. Values in bold indicate significant differences with  $P < 0.05$ . GC: glucocorticoids; TBS: trabecular bone score; VF: vertebral fractures.

**TABLE 3** Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of TBS and BMD

		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
DMA in TBS	VF	0.76	0.53	0.25	0.92
	Fragility fracture	0.69	0.55	0.38	0.82
Osteoporosis in BMD	VF	0.38	0.72	0.22	0.85
	Fragility fracture	0.36	0.74	0.35	0.74
DMA in TBS + osteoporosis in BMD	VF	0.38	0.89	0.40	0.88
	Fragility fracture	0.31	0.90	0.55	0.77

Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of TBS and BMD according to the presence of DMA or osteoporosis for identifying VF and fragility fractures (VF + non-VF). DMA: degraded microarchitecture; NPV: negative predictive value; TBS: trabecular bone score; PPV: positive predictive value; VF: vertebral fractures.

and 0.62, respectively) resulting in PPV and NPV values comparable (0.27 and 0.92, respectively) to those obtained using TBS (DMA) alone (Table 3), and also showed a significantly increased risk of VF (OR 4.06; 95% CI 1.46, 11.33;  $P = 0.01$ ).

When comparing the diagnostic accuracy of TBS (DMA) and BMD (osteoporosis) for identifying VF, having DMA in TBS showed the greatest AUC in ROC plots for VF, with a value of 0.73 compared with 0.64, 0.63 and 0.63 for lumbar spine, femoral neck and total hip BMD, respectively. However, no significant differences, were observed between the AUCs ( $P = 0.7$ ) (Fig. 1). It should be noted that all AUCs confirmed their discriminative values for VF (all

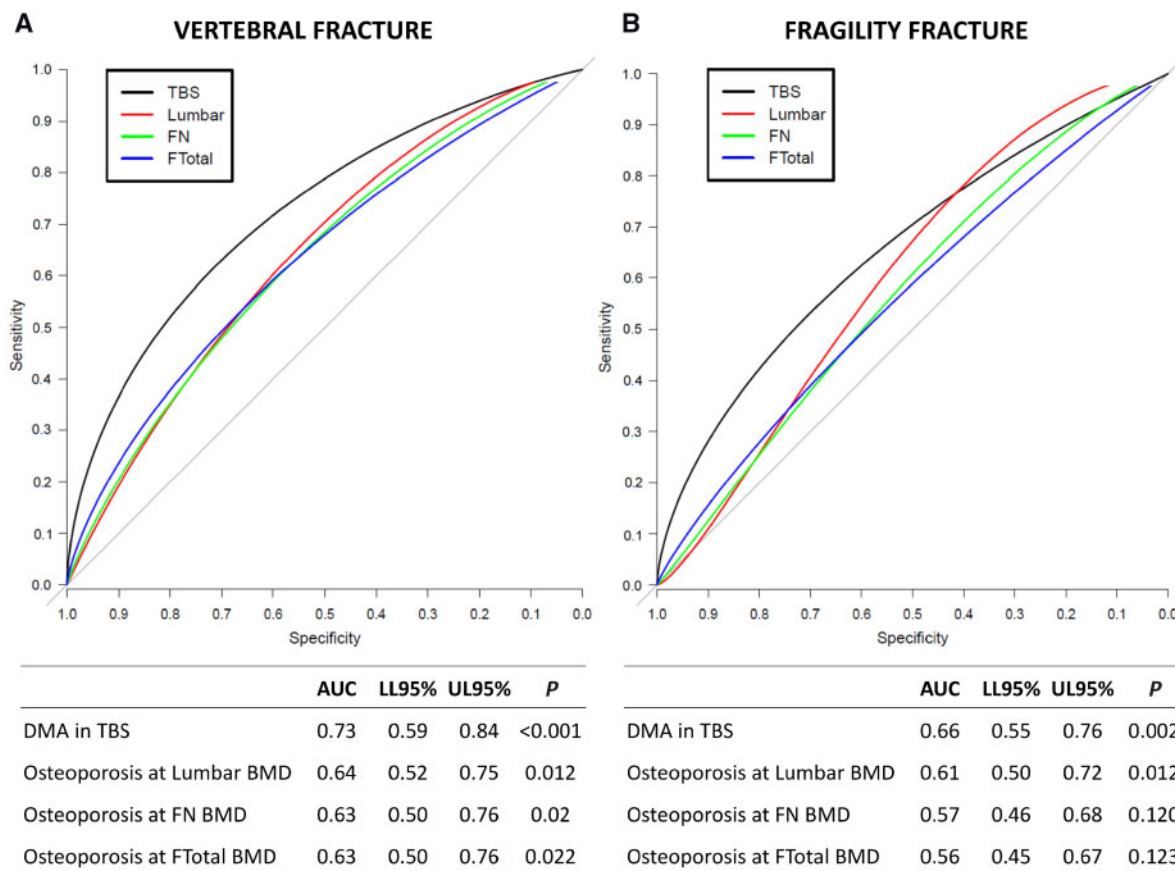
were significantly different from 0.5) (Fig. 1). Among patients with any fragility fracture (VF + non-VF), TBS (DMA) again showed the highest discriminative values. In this case, the AUCs were 0.66, 0.61, 0.57 and 0.56 for TBS, lumbar spine, femoral neck and total hip BMD, respectively (Fig. 1), with no significant differences between them ( $P = 0.63$ ). Only TBS and lumbar BMD were significantly different from 0.5 when evaluating fragility fractures (Fig. 1).

## Discussion

The present study confirms the high frequency of fragility fractures in GC-treated patients as well as the low



**Fig. 1** Area under the curves of TBS and BMD for VF and fragility fractures



ROC curves showing the AUC of DMA in TBS and osteoporosis at lumbar spine, femoral neck and total hip based on BMD for VF ( $P=0.7$ ) (A) and fragility fractures (VF + non-VF) ( $P=0.63$ ) (B). The tables below the figures show the AUC values, the 95% upper and lower confidence limits and the  $P$ -value. A  $P$ -value  $<0.05$  indicates that the AUC is significantly different from 0.5 (confirming its discriminative value). AUC: area under the curve; DMA: degraded microarchitecture; FN: femoral neck; FTotal: total hip; LL: lower confidence limit; Lumbar: lumbar spine; ROC: receiver operating characteristic; TBS: trabecular bone score; UL: upper confidence limit; VF: vertebral fractures.

sensitivity of BMD for identifying these subjects. Our results provide additional information regarding the value of TBS in evaluating bone quality in GIOP, with TBS showing higher diagnostic accuracy than BMD for identifying GC-treated patients with fractures, especially those with VF.

In our series nearly 30% of patients presented fragility fractures. However, in the subgroup of VF, most were unnoticed. Thus, 71% of patients with VF in our study had not been previously diagnosed with these fractures. This finding constitutes a common problem in clinical practice, not only in subjects treated with GC [4, 28–30] but also in the general population, in which nearly 60% of VF may be overlooked [31, 32]. The present results clearly reflect the need for evaluating the presence of VF in subjects treated with GC, since this type of fracture not only constitutes the most common fracture associated with GIOP but is also a recognized cause of morbidity and mortality, constituting a clear indication for antiosteoporotic treatment.

It should be noted that in the present study most patients with VF did not have osteoporotic BMD. Indeed, only 38% of patients with VF had a T-score  $\leq -2.5$  at the lumbar spine and/or the proximal femur, reflecting the poor diagnostic accuracy of BMD values in this context. This finding has also been reported in previous studies and is related to the alteration of other aspects of bone quality produced by GC exposure, which are not well captured by BMD, but could apparently be evaluated with TBS [9–16]. Accordingly, in our study TBS was highly sensitive in evaluating subjects with VF, with 76% of these subjects presenting DMA in the TBS.

In addition, DMA in TBS showed the highest, albeit not significant, diagnostic discriminative value for VF when compared with BMD osteoporotic values at any location, i.e. lumbar spine, femoral neck and/or total hip, with an AUC of 0.73, 0.64 and 0.63, respectively. Conversely, the specificity of TBS (DMA) for VF was lower than that

observed with osteoporotic BMD values, with values of 0.53 and 0.72, respectively. Although this resulted in a low PPV, the NPV for DMA was high at 0.92, making TBS very useful for identifying subjects on GC treatment with low risk for VF. It should be noted that although the combination of having osteopenic BMD and low TBS (DMA) in our patients significantly increased the risk of VF, the changes in the sensitivity and specificity values of this combination were low and resulted in similar PPV and NPV values to those obtained using TBS (DMA) alone.

In our study BMD and TBS values at lumbar spine were not correlated, further suggesting that the two methods measure different aspects of bone parameters. Nonetheless, we cannot totally rule out an artefactual effect in lumbar BMD in relation to this latter finding. It is well known that the presence of degenerative changes in the lumbar spine may artefactually increase BMD values at this site [33]. On the other hand, several studies indicated that TBS values seem to be scarcely affected by the presence of spondyloarthritis and/or VF [34, 35].

DMA in TBS was also more sensitive than osteoporosis in BMD for identifying any type of fracture (VF + non-VF), with sensitivities of 0.69 and 0.36, respectively. The combination of both TBS and BMD increased the specificity for identifying either VF or any type of fracture but did not improve the sensitivity.

Previous reports have confirmed the predictive value for fracture of TBS independently of BMD values [10, 12], and the special role of TBS in secondary causes of osteoporosis, particularly in GIOP and diabetes [9–16]. In both entities skeletal fractures commonly occur with higher than expected BMD values, suggesting that in these situations there is an alteration in bone quality that is insufficiently assessed by BMD. Confirming our results, recent reports have also shown TBS to have a higher diagnostic accuracy compared with BMD for identifying not only GC-treated subjects but also those with GC-associated VF, indicating better discriminatory ability than BMD alone in this process. In this sense, Paggiosi *et al.* [13] showed a significantly higher discriminative value of TBS in GC-treated subjects (with an AUC for the ROC curve of 0.721) when compared with the lumbar BMD (in that case the AUC value was 0.572). Similarly, TBS was able to discriminate patients with rheumatoid arthritis (91% receiving GC) with associated VF [14, 35]. Of interest was the reported high specificity of TBS (88%) for excluding fractures in patients with incidentalomas and subclinical hypercortisolism [36], a finding that coincides with the high NPV (0.92) of DMA for VF observed in our study and further confirming the potential value of TBS in evaluating GC-treated subjects at risk for fracture. Of note, in our series, diabetic subjects did not present adjusted lower TBS or BMD values or have a higher prevalence of skeletal fractures. However, the small number of diabetic patients (17% of the sample) included in this series may partly explain these results.

Although the mechanism underlying the alteration in bone quality in GIOP is not fully elucidated, the TBS probably captures the architectural changes in the trabecular

bone microarchitecture produced by GC treatment. Indeed, patients with GIOP and VF have also shown alterations in bone strength estimated by high-resolution peripheral QCT that, similar to our results, were independent of BMD values [37]. This finding could explain the higher diagnostic accuracy of TBS in this process, since it has shown a good correlation with several micro-structural parameters of bone assessed by micro-CT [10, 11, 19, 20] and also with histomorphometric trabecular parameters of transiliac bone biopsies [17, 18].

Our study has, however, some limitations, such as those linked to the characteristics of the study, i.e. a cross-sectional study that could partly limit the predictive value of BMD and TBS for fracture development, as well as the absence of a control group. Nevertheless, the detailed evaluation of fragility fractures, and particularly VF, in all the subjects included in the study, and the homogeneous group of patients (all on chronic GC treatment with a dose  $\geq 5$  mg/day) constitute some of the strengths of the study.

In conclusion, TBS is more sensitive than BMD for the detection of GC-related fracture, showing a high NPV for VF in these subjects. Our results confirm the utility of adding TBS measurement to DXA images as a complementary tool in routine clinical evaluation of GC-treated patients.

## Acknowledgements

We are thankful to Marc Balcells, Mercè Enrich and Luis Flórez for their technical support.

*Funding:* This work was supported in part by a grant from the Societat Catalana de Reumatologia.

*Disclosure statement:* The authors have declared no conflicts of interest.

## References

- 1 Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018;61:7–16.
- 2 Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018;379:2547–56.
- 3 Buckley L, Guyatt G, Fink HA *et al.* 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1095–110.
- 4 Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014.
- 5 Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:98–109.
- 6 Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62–70.
- 7 Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- 8 McCloskey EV, Odén A, Harvey NC *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.

- 9 Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P, Kanterewicz E. Usefulness of the trabecular bone score for assessing the risk of osteoporotic fracture. *Rev Clin Esp* 2018;218:121-7.
- 10 Silva BC, Leslie WD, Resch H *et al.* Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29:518-30.
- 11 Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F *et al.* Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014;47:435-48.
- 12 Harvey NC, Glüer 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.
- 13 Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int* 2015;26:1773-80.
- 14 Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8661.
- 15 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.
- 16 Xue Y, Baker AL, Nader S *et al.* Lumbar Spine Trabecular Bone Score (TBS) reflects diminished bone quality in patients with diabetes mellitus and oral glucocorticoid therapy. *J Clin Densitom* 2018;21:185-92.
- 17 Muschitz C, Kocijan R, Haschka J *et al.* TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone* 2015;79:259-66.
- 18 Ramalho J, Marques IDB, Hans D *et al.* The trabecular bone score: relationships with trabecular and cortical microarchitecture measured by HR-pQCT and histomorphometry in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2018;116:215-20.
- 19 Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S *et al.* The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int* 2013;24:2455-60.
- 20 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.
- 21 Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR *et al.* Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651-5.
- 22 Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone* 2008;43:1115-21.
- 23 Cohen A, Shane E. Evaluation and management of the premenopausal woman with low BMD. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:276-85.
- 24 Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E *et al.* Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine* 2009;76:241-7.
- 25 R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/> (2 October 2019, date last accessed).
- 26 Perez-Jaume S, Skaltsa K, Pallarès N, Carrasco JL. ThresholdROC: optimum threshold estimation tools for continuous diagnostic tests in R. *J Stat Softw* 2017;82:1-21.
- 27 Robin X, Turck N, Hainard A *et al.* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77.
- 28 Angeli A, Guglielmi G, Dovio A *et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
- 29 Rentero ML, Amigo E, Chozas N *et al.* Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:300.
- 30 Okano T, Inui K, Tada M *et al.* High frequency of vertebral fracture and low bone quality in patients with rheumatoid arthritis-Results from TOMORROW study. *Mod Rheumatol* 2017;27:398-404.
- 31 Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M *et al.* Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
- 32 Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997;103:30S-42S.
- 33 O'Gradaigh D, Debram I, Love S, Richards HK, Compston JE. A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporos Int* 2003;14:13-8.
- 34 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.
- 35 Bréban S, Briot K, Kolta S *et al.* Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom* 2012;15:260-6.
- 36 Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM *et al.* Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res* 2012;27:2223-30.
- 37 Shen J, Griffith JF, Zhu TY *et al.* Bone mass, microstructure, and strength can discriminate vertebral fracture in patients on long-term steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3340-9.

## Resumen de los resultados

- Estudio transversal en una cohorte de pacientes en tratamiento crónico con GC (definido como  $\geq 5$  mg/día de prednisona o equivalente durante  $>3$  meses) por una enfermedad autoinmune. En total se incluyeron 127 pacientes adultos (80 mujeres [72.5% de las cuales eran posmenopáusicas] y 47 varones) con una edad media de 62 años. Los pacientes fueron derivados a nuestra Unidad de Patología Metabólica Ósea desde agosto de 2017 a abril de 2018 para la valoración de OPIG.
- La mayoría de pacientes seguía tratamiento con GC por una vasculitis (43%), polimialgia reumática (19%), miopatías inflamatorias (12%) o lupus eritematoso sistémico (8%), siendo el resto de patologías otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias u overlaps (19%). La media de duración del tratamiento con GC en el momento de la inclusión era de 47.7 meses y con una dosis media diaria de 14.5mg/día de prednisona (o equivalente).
- 21 pacientes (17%) presentaban al menos una fractura vertebral en el momento de la valoración, y 36 (28%) fracturas por fragilidad en cualquier localización (fracturas vertebrales y/o no vertebrales). Asimismo, 37 pacientes (29%) tenían una osteoporosis densitométrica y el 52% (n=66) una microarquitectura degradada en el TBS.
- De los 21 pacientes con fractura vertebral constatada en el estudio radiológico, tan solo 6 reportaron fracturas vertebrales, por lo que el 71.4% de los pacientes no habían sido previamente diagnosticados de este tipo de fractura. La mayoría de las fracturas fueron localizadas a nivel de las vértebras D11- L1.
- Al comparar las características de los pacientes con y sin fractura vertebral, los pacientes con fractura vertebral presentaron con mayor frecuencia un microarquitectura degradada en el TBS (valores  $<1.230$ ) que una osteoporosis densitométrica (escala T  $\leq -2.5$  DE) (76%,  $p=0.03$  vs. 38%,  $p=n.s.$ ). Los resultados fueron similares cuando se valoraron todas las fracturas por fragilidad (69%,  $p=0.02$  vs. 36%,  $p=n.s.$ ).
- La capacidad diagnóstica del TBS fue superior a la DMO en la valoración de sujetos con fracturas, mostrando una mayor sensibilidad tanto para fractura vertebral (0.76 vs. 0.38) como para fractura por fragilidad en cualquier localización (0.69 vs. 0.36). Por el contrario, la especificidad fue ligeramente mayor para la DMO, y ésta aumentó a 0.89 para fractura vertebral y a 0.9 para fractura por fragilidad cuando se utilizaron ambos criterios (osteoporosis densitométrica y una microarquitectura degradada por TBS) de forma aditiva (*Tabla 14*).

- El valor predictivo negativo del TBS resultó ser alto, con valores de 0.92 y 0.82 para fractura vertebral y fractura por fragilidad, respectivamente (*Tabla 14*).

*Tabla 14.* Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN, respectivamente) del TBS (para microarquitectura degradada) y la DMO (para osteoporosis densitométrica) en la detección de pacientes con fractura vertebral (FV) o fractura por fragilidad en cualquier localización (FF [fractura vertebral y/o no vertebral]).

		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>TBS*</b>	FV	0.76	0.53	0.25	0.92
	FF	0.69	0.55	0.38	0.82
<b>DMO#</b>	FV	0.38	0.72	0.22	0.85
	FF	0.36	0.74	0.35	0.74
<b>TBS + DMO</b>	FV	0.38	0.89	0.40	0.88
	FF	0.31	0.90	0.55	0.77

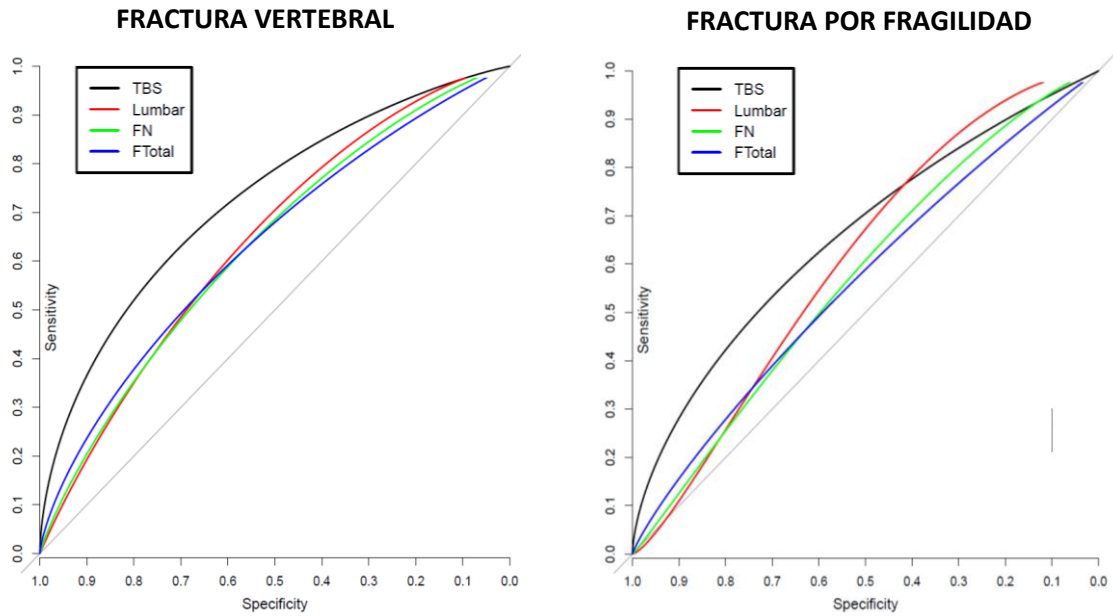
\*TBS: para el valor de microarquitectura degradada (<1.230). #DMO: para valor de osteoporosis densitométrica (escala T ≤ 2.5 DE)

- Al comparar la precisión diagnóstica del TBS y la DMO a la hora de identificar pacientes con fractura vertebral, el TBS mostró mayor área bajo la curva (AUC) que la DMO en las curvas ROC, con un valor de 0.73 en comparación con el 0.64, 0.63 y 0.63 de la DMO a nivel lumbar, cuello femoral y fémur total, respectivamente (*Figura 24*).

- Asimismo, en los pacientes con fractura por fragilidad en cualquier localización, el TBS nuevamente mostró los valores discriminativos más altos (las AUC fueron de 0.66, 0.61, 0.57 y 0.56 para el TBS, la DMO a nivel lumbar, cuello femoral y fémur total, respectivamente) (*Figura 24*).

- Los valores de TBS se correlacionaron negativamente con la edad ( $r = -0.516$ ,  $p < 0.0001$ ) y el IMC ( $r = -0.474$ ,  $p < 0.0001$ ), y positivamente con la DMO a nivel de cuello femoral y fémur total ( $r = 0.283$ ,  $p = 0.001$ ;  $r = 0.203$ ,  $p = 0.02$ ; respectivamente). No se observó correlación entre el TBS y la DMO en columna lumbar ( $r = 0.057$ ,  $p = 0.52$ ) o con la dosis diaria ( $r = 0.043$ ,  $p = 0.63$ ) o acumulada de GC ( $r = 0.039$ ,  $p = 0.66$ ).

Figura 24. AUC del TBS (para microarquitectura degradada) y la DMO (para osteoporosis densitométrica) para fractura vertebral y fracturas por fragilidad en cualquier localización.



	AUC	LI95%	LS95%
TBS*	0.73	0.59	0.84
DMO# lumbar	0.64	0.52	0.75
DMO# cuello femoral	0.63	0.50	0.76
DMO# fémur total	0.63	0.50	0.76

	AUC	LI95%	LS95%
TBS*	0.66	0.55	0.76
DMO# lumbar	0.61	0.50	0.72
DMO# cuello femoral	0.57	0.46	0.68
DMO# fémur total	0.56	0.45	0.67

\*TBS: para el valor de microarquitectura degradada (<1.230). #DMO: para valor de osteoporosis densitométrica (escala  $T \leq 2.5$  DE). AUC: área bajo la curva; LI95%: límite inferior del intervalo de confianza del 95%; LS95%: límite superior del intervalo de confianza del 95%; Lumbar: DMO lumbar; FN: DMO en cuello femoral; FTot: DMO en fémur total.

## Conclusiones

- La incidencia de OPIG y fracturas en pacientes tratados con GC es una complicación frecuente. Alrededor del 30% de los sujetos en tratamiento crónico con GC presenta fracturas por fragilidad, siendo la fractura vertebral la localización más frecuente.
- La mayoría de fracturas vertebrales en la OPIG pasan desapercibidas (>70% de los pacientes) si no se realiza una prueba de imagen dirigida a su diagnóstico.
- El TBS (con valor de microarquitectura degradada) tiene mayor capacidad diagnóstica que la DMO para identificar sujetos en tratamiento con GC y fracturas, especialmente con fractura vertebral.
- La DMO (con valor de osteoporosis densitométrica) presenta baja sensibilidad en la detección de pacientes tratados con GC y fracturas (0.36), si bien su especificidad es más alta (0.72 para fracturas vertebrales y 0.74 para fracturas por fragilidad en cualquier localización).
- El TBS tiene un alto valor predictivo negativo (0.92) en los pacientes con fracturas asociadas al tratamiento con GC, siendo la probabilidad de presentar fracturas en individuos con valores de TBS >1.230 muy baja.

## TRABAJO 2

**Características clínicas y factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas por fragilidad, especialmente fractura vertebral, en pacientes tratados con GC.**

**Título: “Riesgo de fractura vertebral en la osteoporosis inducida por glucocorticoides. El papel del hipogonadismo y de los *bolus* de glucocorticoides.”.**


*(Vertebral fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis. The role of hypogonadism and corticosteroid boluses. RMD Open. 2020; RMD Open. 2020;6:e001355).*

**Objetivo: Analizar los factores de riesgo (demográficos, antropométricos, clínicos, densitométricos y de laboratorio) relacionados con el desarrollo de fracturas en pacientes tratados con GC.**



## Original research

Vertebral fracture risk in  
glucocorticoid-induced osteoporosis: the  
role of hypogonadism and corticosteroid  
boluses

Helena Florez <sup>1,2</sup>, Jose Hernández-Rodríguez,<sup>3</sup> Josep Lluís Carrasco,<sup>4</sup> Sergio Prieto-González,<sup>3</sup> Africa Muxi,<sup>5</sup> Xavier Filella,<sup>6</sup> Silvia Ruiz-Gaspà,<sup>1</sup> José A Gómez-Puerta,<sup>2</sup> Maria Cid,<sup>3</sup> Gerard Espinosa,<sup>3</sup> Ana Monegal,<sup>1,2</sup> Núria Guañabens,<sup>1,2</sup> Pilar Peris<sup>1,2</sup>

**To cite:** Florez H, Hernández-Rodríguez J, Carrasco JL, *et al.* Vertebral fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis: the role of hypogonadism and corticosteroid boluses. *RMD Open* 2020;**6**:e001355. doi:10.1136/rmdopen-2020-001355

Received 7 June 2020

Revised 17 July 2020

Accepted 10 August 2020

**ABSTRACT**

**Objective** The aim of this study was to identify the risk factors associated with fragility fracture (FF) development in glucocorticoid (GC)-treated patients.

**Methods** 127 patients (aged 62±18 years, 63% women) on GC-treatment (mean dose 14.5±14.1 mg/day and duration 47.7±69 months) were included. The clinical data collected included bone metabolism study (including gonadal axis), GC-treatment, disease activity, dual-energy X-ray absorptiometry analysis (evaluating densitometric osteoporosis (OP) and trabecular bone score (TBS) degraded microarchitecture values (DMA)), X-ray (assessing vertebral fractures (VF)), FRAX risk (GC-adjusted) and previous FF.

**Results** 17% of the patients had VF, 28% FF (VF and/or non-VF), 29% OP and 52% DMA. Patients with VF received more GC boluses (57.1% vs 29.5%,  $p=0.03$ ), were older (68±13 vs 60±19 years,  $p=0.02$ ), postmenopausal (100% vs 67%,  $p=0.02$ ), had low testosterone levels (57% vs 11%,  $p=0.02$ ), lower TBS values (1.119±0.03 vs 1.237±0.013,  $p<0.001$ ) and higher FRAX risk (17.2±16 vs 9.3±7.6,  $p=0.003$ ). Patients with FF showed higher accumulated GC doses (16.6±18.4 vs 11.1±12.9 g,  $p=0.046$ ). On multivariate analysis, hypogonadism (OR 12.38; 95% CI 1.85 to >100,  $p=0.01$ ) and having received GC boluses (OR 3.45; 95% CI 1.04 to 12.15,  $p=0.01$ ) were the main factors related to VF. Hypogonadism (OR 7.03; 95% CI 1.47 to 38.37,  $p=0.01$ ) and FRAX >20 (OR 7.08; 95% CI 1.28 to 53.71,  $p=0.02$ ) were factors related to FF.

**Conclusion** Hypogonadism is the principal risk factor for developing fractures in GC-treated men and women, whereas receiving GC boluses is a major factor for VF. These results indicate the importance of evaluating the gonadal axis in these patients.

**INTRODUCTION**

Glucocorticoids (GCs) constitute one of the principal treatments of chronic inflammatory disorders, including several rheumatic diseases, with more than 1% of the general adult population receiving chronic GC

**Key messages****What is already known about this subject?**

▶ Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the most common form of secondary osteoporosis. Fractures in GIO frequently occur with higher bone mineral density (BMD) than expected and typically at the beginning of glucocorticoid (GC) treatment, complicating the identification of patients at risk for fracture.

**What does this study add?**

▶ This study analyses the risk factors associated with the presence of fragility fractures in GC-treated patients. Hypogonadism (menopausal women or low testosterone levels in men) and having a FRAX score for a major osteoporotic fracture >20 were the main factors related to the presence of fragility fractures, whereas patients with only vertebral fractures (VF) more frequently were hypogonadal and had received GC boluses.

▶ Patients with degraded microarchitecture in trabecular bone score (TBS) (values <1.230) have a threefold increased risk of VF.

**How might this impact on clinical practice?**

▶ As hypogonadism is the principal risk factor for developing fractures in GC-treated men and women, study of the gonadal axis in these patients should be taken into consideration in clinical practice. In addition, our results highlight the need to evaluate preventive antiosteoporotic treatment in these subjects, especially when receiving GC bolus(es).

▶ Evaluation of TBS and FRAX can improve the identification of high risk subjects, and thus, the therapeutic approach.

treatment.<sup>1–5</sup> Prolonged and/or high-dose treatment can be associated with several adverse effects, such as the development of osteoporosis (OP) and fractures. Indeed,



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**

Helena Florez; hflorez@clinic.cat

glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is one of the most frequent causes of secondary OP and is present in up to 30–50% of the GC-treated patients. Age, GC doses and treatment duration are the main factors related to its development.<sup>1–6</sup> Nonetheless, despite the frequency of this complication, GIOP remains underdiagnosed and thereby under-treated, with <30% of the affected subjects receiving antiosteoporotic treatment.<sup>1–5</sup> This phenomenon may be partly explained by the special characteristics of GIOP. Thus, GC-treated patients have a high risk of fractures, particularly vertebral fractures (VF). Indeed, the development of VF is markedly increased in early periods of GC therapy, especially when high GC doses are used.<sup>1–7</sup> In addition, although low bone mineral density (BMD) is a well-known factor for developing fractures in GC-treated subjects, VF frequently occur with relatively normal BMD values, making identification of high-risk subjects difficult.<sup>1–6 8 9</sup> In this sense, our group recently reported the utility of including trabecular bone score (TBS) measurement to improve the evaluation of patients at risk of fracture in this cohort of patients.<sup>10 11</sup> The identification of patients at risk is also difficult using other assessment tools such as the FRAX algorithm, which must be adjusted for GC doses to improve its predictive yield.<sup>3</sup> Moreover, whereas menopausal status seems to be an additional risk factor for fracture development in these subjects, the role of hypogonadism in males with GIOP has been scarcely analysed.<sup>12</sup>

VF constitute the most common type of fracture in GIOP, affecting up to 50% of the GC-treated patients.<sup>1–5</sup> These fractures are frequently overlooked and thus, underdiagnosed, making identification of these patients even more difficult.<sup>13–15</sup> Thus, it is crucial to improve the identification of subjects treated with GC at high risk for fracture and in whom preventive antiosteoporotic therapy would be indicated.

Therefore, the aim of this study was to analyse the clinical characteristics and identify the risk factors associated with the development of fragility fractures (FFs), particularly VF, in GC-treated patients. We evaluated not only clinical factors but also dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurements (BMD and TBS) and biochemical parameters of bone metabolism.

## METHODS

### Study design

We conducted a cross-sectional study from August 2017 to April 2018 including consecutive adult patients on chronic GC treatment ( $\geq 5$  mg/day of prednisone or equivalent, for  $>3$  months) for a rheumatological autoimmune disease.

All patients provided written informed consent to participate and the study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínic (Reg. HCB/2017/0457).

## Assessments

Clinical assessment included medical history focusing on OP risk factors, the presence of menopause (defined as the cessation of menstruation for  $\geq 12$  months and considered as the presence of hypogonadism in women), self-reported history of low-impact trauma fractures (including location), falls in the previous year, autoimmune disease duration and activity, previous and/or present antiosteoporotic treatment, GC doses (daily current dose, duration, cumulative, maximum GC dose and bolus administration of prednisone or equivalent received) and the use of additional immunosuppressant agents. Anthropometric data (height, weight, body mass index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ )) were also collected. Additionally, FRAX (GC-adjusted<sup>3</sup>) scores were calculated.

Blood samples were obtained between 08:00 and 10:00 after overnight fasting, and included acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)), serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR), total alkaline phosphatase, calcium, phosphate, thyroid function test, plasma parathyroid hormone (PTH) and serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels (determined by Atellica Solution (Siemens Healthineers, Tarrytown, NY, USA) and Liaison analyser (DiaSorin, Saluggia, Italy), respectively). Additionally, gonadotropins and total testosterone were measured in men (determined by Atellica Solution (Siemens Healthineers) and Roche Elecsys testosterone II assay with the Cobas e601 analyser (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), respectively). Hypogonadism was defined by testosterone levels  $<250$  ng/dL.<sup>16</sup> Biochemical bone turnover markers were also analysed, including serum procollagen type I amino-terminal propeptide, as a marker of bone formation, and the cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen, as a marker of bone resorption, both measured with the Cobas e601 analyser (Roche Diagnostics).

BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) of the lumbar spine, femoral neck and total hip was assessed by DXA (Lunar Prodigy, General Electric Medical Systems, WI, USA). The coefficients of variation for total femur and lumbar spine in our centre are 0.6 and 0.8, respectively. Densitometric OP was defined according to the WHO criteria with T-score values  $\leq -2.5$  (in subjects  $\geq 50$  years) or Z-score values  $< -2$  (in subjects  $< 50$  years).<sup>17–19</sup>

The TBS was calculated using TBS iNsight software (version 3.0.2.0) (Medimaps group, Geneva, Switzerland) on the DXA lumbar spine images. A TBS value  $< 1.230$  was considered as degraded microarchitecture (DMA).<sup>10 20</sup>

Standard radiographs of the thoracic and lumbar spine were obtained to analyse the presence of VF. A VF was defined as a reduction of 20% or more in the anterior, middle or posterior height of the vertebral body compared with adjacent, undeformed vertebrae.<sup>21</sup>

## Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R v3.5.3 (R Core Team, 2019).<sup>22</sup> Quantitative variables were described using mean and SD, whereas frequencies and percentages

were reported for qualitative variables. We analysed the factors for VF and also for all FFs, the latter including VF plus previous non-VF fractures (VF and/or non-VF). The association with qualitative covariates was assessed using the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test when applicability conditions were not met. Adjusted ORs and p values were obtained by applying logistic regression models. The association with quantitative covariates was assessed by comparing the means using t-tests. Linear models were used when adjustment for confounding covariates was needed. Results were considered as significant if  $p < 0.05$  except for the case of multivariate model analysis where a  $p < 0.1$  was considered as sufficient to keep the covariates in the model.

## RESULTS

A total of 127 patients (63% women, 72.5% being postmenopausal) with a mean age of  $61.5 \pm 17.9$  years (range 18–89) on chronic treatment with GC were included. The mean GC dose at inclusion was  $14.5 \pm 14.1$  mg/day of prednisone, received during  $47.7 \pm 68.9$  months (range 3–348). The most frequent associated autoimmune diseases were systemic vasculitis (43%), polymyalgia rheumatica (19%), inflammatory myopathies (12%) and systemic lupus erythematosus (8%), with other miscellaneous disorders in the remaining patients (18%). Among the latter, there were very few patients with rheumatoid arthritis (RA) due to the low GC doses currently used. Twenty-one patients (17%) had VF, and 36 (28%) had any FF (VF and/or non-VF), being the radius, tibia, humerus and metatarsal stress fractures the most frequent non-VF. Thirty-seven patients (29.1%) had densitometric OP, 66 (52%) had DMA in the TBS measurement ( $TBS < 1.230$ ) and 53 (41.7%) had or were receiving antiosteoporotic treatment. **Table 1** shows the clinical characteristics of the patients. At inclusion, the mean FRAX risk scores (GC-adjusted<sup>3</sup>) were  $10.8 \pm 10.1\%$  and  $4.9 \pm 8.3\%$  for major osteoporotic fracture and hip fracture, respectively, in the patients over 40 years old.

When comparing patients with and without VF, those with VF were older ( $68.0 \pm 12.8$  vs  $60.1 \pm 18.6$  years,  $p = 0.02$ ), had more frequently received GC boluses (57.1% vs 29.5%,  $p = 0.03$ ), showed more deteriorated kidney function (higher creatinine serum levels and a lower GFR), lower BMD and T-score values at the lumbar spine and total hip, and a higher frequency of DMA values by TBS (**table 1**). Moreover, women with VF were all postmenopausal, and most males with VF had low testosterone levels (~60%). Subjects with VF also presented higher adjusted FRAX risk scores for major osteoporotic fracture (17.2% vs 9.3%,  $p = 0.003$ ) (**table 1**) and more frequently showed values  $> 20$  (OR 5.47; 95% CI 1.41 to 21.22,  $p = 0.019$ ), in addition to a trend towards more frequently having values  $> 10$  (OR 2.85; 95% CI 1.05 to 7.73,  $p = 0.064$ ). No differences in the frequency of previous or present antiosteoporotic treatment were observed. When patients with any FF (VF and/or non-VF) were compared with those without fractures, most findings were similar to

those in subjects with VF (hypogonadism, older age and lower BMD and TBS values) (**table 1**). Additionally, these subjects showed higher accumulated GC doses ( $16.6 \pm 18.4$  vs  $11.1 \pm 12.9$  g,  $p = 0.0461$ ), a trend towards more frequently having fallen during the previous year (OR 2.37; 95% CI 1.07 to 5.24,  $p = 0.051$ ), higher indices of disease activity (CRP values,  $1.2 \pm 1.8$  vs  $0.7 \pm 1.4$  mg/dL,  $p = 0.045$ ) and higher FRAX scores for hip fracture ( $7.7 \pm 12.9$  vs  $3.6 \pm 4.4$ ,  $p = 0.01$ ) (**table 1**). Conversely, BMI, bone turnover markers, PTH or 25(OH)D serum levels were not associated with the presence of VF or any FF. No differences in the indices of disease activity (ESR and CRP) were observed when we compared patients who did or did not receive GC boluses (ESR  $24.8 \pm 27.5$  vs  $19 \pm 19.8$  mm/hour,  $p = 0.304$ ; CRP  $0.98 \pm 1.74$  vs  $0.72 \pm 1.40$  mg/dL,  $p = 0.411$ , respectively).

On comparing males with normal and low serum testosterone values ( $< 250$  ng/dL), hypogonadal males showed higher BMI values ( $29.4 \pm 2.2$  vs  $26.3 \pm 2.7$ ,  $p = 0.005$ ) and indices of disease activity (ESR values,  $23.1 \pm 12.7$  vs  $12.3 \pm 14.1$  mm/hour,  $p = 0.0054$ ). Hypogonadal males also had lower lumbar TBS values ( $1.142 \pm 0.12$  vs  $1.265 \pm 0.12$ ,  $p = 0.014$ ) and more frequently had DMA (87.5% vs 42.9%,  $p = 0.046$ ) and a lower GFR ( $74.9 \pm 21.3$  vs  $83.0 \pm 11.9$  mL/min,  $p < 0.001$ ). No differences in age, doses and duration of GC treatment, falls during the previous year, bone turnover markers or BMD values were observed between the two groups of patients (**table 2**). Most patients with hypogonadism (7/8, 87.5%) presented increased gonadotropin values, indicative of hypergonadotrophic hypogonadism. Three subjects were previously treated (1) or under (2) immunosuppressive therapy (methotrexate, mycophenolate mofetil (none with cyclophosphamide (CYC))). Patients with low testosterone levels (eight subjects) more frequently presented VF (4/8 (50%) vs 3/34 (9%),  $p = 0.017$ ) and any type of FF (4/8 (50%) vs 5/35 (14%),  $p = 0.046$ ) than those with normal testosterone values.

In the multivariate analysis that included previous GC boluses, the presence of densitometric OP, DMA and hypogonadism, kidney function, CRP values and the FRAX index for major osteoporotic fractures, the principal risk factors related to the presence of VF were the presence of hypogonadism (OR 12.38; 95% CI 1.85 to  $> 100$ ,  $p = 0.01$ ) and having received GC boluses (OR 3.45; 95% CI 1.04 to 12.15,  $p = 0.01$ ); whereas having a degraded TBS was nearly significant (OR 2.36; 95% CI 0.51 to 12.97,  $p = 0.06$ ). The principal risk factors for any FF were again having hypogonadism (OR 7.03; 95% CI 1.47 to 38.37,  $p = 0.01$ ) and a FRAX index  $> 20$  for major osteoporotic fractures (OR 7.08; 95% CI 1.28 to 53.71,  $p = 0.02$ ). The analysis was adjusted for age ( $< 50$ , between 50–65 and  $\geq 66$  years), BMI, CRP and gender (**table 3**).

## DISCUSSION

This study shows several interesting and useful data related to risk factors for fracture in GC-treated patients.

**Table 1** Baseline characteristics of the patients according to the presence of vertebral and fragility fractures

	Overall (n=127)	VF (n=21)	Without VF (n=105)	P value	Any FF (n=36)	Without FF (n=91)	P value
Age (years, mean±SD)	61.5±17.9	<b>68.0±12.8</b>	<b>60.1±18.6</b>	<b>0.02</b>	<b>66.7±12.7</b>	<b>59.4±19.3</b>	<b>0.01</b>
Gender (F/M, n)	80/47	13/8	67/38	1	26/10	54/37	0.25
Menopause, n (%)	58 (72.5)	<b>13 (100)</b>	<b>45 (67.2)</b>	<b>0.02</b>	<b>24 (92.3)</b>	<b>34 (63.0)</b>	<b>0.01</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> , mean±SD)	26.7±4.6	27.4±3.9	26.6±4.8	0.45	27.9±3.9	26.3±4.9	0.07
Autoimmune disease duration (months, mean±SD)	61.9±98.8	63.4±84.1	62.0±102.1	0.95	65.7±87.8	60.4±103.2	0.5
<b>Osteoporosis risk factors</b>							
Current smoking, n (%)	14 (11)	4 (19.1)	10 (9.5)	0.17	4 (11.1)	10 (11)	0.985
Alcohol≥3 units/day, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.95)	1	0 (0)	1 (1.1)	0.735
Fractured hip in parents, n (%)	16 (12.8)	4 (20.0)	12 (11.5)	0.29	5 (14.3)	11 (12.2)	0.77
<b>Treatment</b>							
Current GC dose (mg/day, mean±SD)	14.5±14.1	14.9±16.3	14.4±13.8	0.89	12.8±13.7	15.1±14.3	0.4
GC treatment duration (months, mean ±SD)	47.7±68.9	55.4±81.8	46.4±66.5	0.60	62.2±86.3	41.9±60.2	0.29
Cumulative GC dose (g, mean±SD)	12.7±14.8	13.4±12.9	12.6±15.2	0.17	<b>16.6±18.4</b>	<b>11.1±12.9</b>	<b>0.046</b>
Intravenous GC boluses, n (%)	43 (33.9)	<b>12 (57.1)</b>	<b>31 (29.5)</b>	<b>0.03</b>	15 (41.6)	28 (30.8)	0.34
Immunosuppressant agents, n (%)	51 (40.2)	10 (47.6)	56 (53.3)	0.81	19 (53)	48 (53)	1
<b>BMD</b>							
Lumbar spine T-score (mean±SD)*	-0.84 ±1.73	<b>-1.62±0.37</b>	<b>-0.67±0.16</b>	<b>0.02</b>	<b>-1.45±1.34</b>	<b>-0.61±1.74</b>	<b>0.01</b>
Femoral neck T-score (mean±SD)*	-1.38 ±0.99	-1.75±0.21	-1.30±0.09	0.053	-1.50±0.83	-1.33±0.96	0.36
Total hip T-score (mean±SD)*	-1.10 ±1.05	<b>-1.51±0.22</b>	<b>-1.02±0.10</b>	<b>0.04</b>	-1.26±0.96	-1.05±0.99	0.3
Densitometric osteoporosis, n (%)	37 (29.1)	8 (38)	29 (28)	0.48	13 (36.1)	24 (26.4)	0.38
<b>TBS</b>							
TBS (mean±SD)*	1.22±0.18	<b>1.119 ±0.030</b>	<b>1.237 ±0.013</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.175 ±0.173</b>	<b>1.233 ±0.123</b>	<b>0.04</b>
Degraded microarchitecture, n (%)	66 (52)	<b>16 (76)</b>	<b>49 (47)</b>	<b>0.02</b>	<b>25 (69.4)</b>	<b>41 (45.1)</b>	<b>0.02</b>
<b>Fractures</b>							
Patients with VF, n (%)	21 (16.6)	–	–	–	–	–	–
Patients with any fragility fracture, n (%)	36 (28.3)	–	–	–	–	–	–
<b>FRAX risk</b>							
FRAX for major OP fracture (in patients ≥40 years old)	10.8 ±10.1%	<b>17.2±16.0</b>	<b>9.3±7.6</b>	<b>0.003</b>	<b>15.7±14.2</b>	<b>8.5±6.4</b>	<b>0.0002</b>
FRAX for hip fracture (in patients ≥40 years old)	4.9±8.3%	9.3±14.9	3.9±5.6	0.13	<b>7.7±12.9</b>	<b>3.6±4.4</b>	<b>0.01</b>
<b>Biochemical parameters</b>							
GFR (mL/min, mean±SD)†	77.6±17.8	<b>81.4±5.1</b>	<b>90.0±2.7</b>	<b>0.005</b>	86.1±4.1	89.8±2.9	0.73
ESR (mm/hour, mean±SD)	21.5±22.7	30.1±34.3	19.9±19.5	0.23	25.8±28.2	19.9±20.0	0.27
CRP (mg/dL, mean±SD)	0.8±1.5	1.2±2.0	0.7±1.4	0.09	<b>1.2±1.8</b>	<b>0.7±1.4</b>	<b>0.045</b>
PINP (ng/mL)	33.1±23.3	30.2±21.3	33.7±23.8	0.40	31.7±30.1	33.6±20.1	0.22
CTx (ng/mL)	0.34±0.2	0.39±0.3	0.34±0.2	0.38	0.34±0.3	0.35±0.2	0.30
25-hydroxyvitamin D (ng/mL)	27.6±15.4	26.4±15.4	28.0±15.5	0.60	28.8±13.5	27.1±16.1	0.34
Low testosterone values (<250 ng/dL; in men, %)	8 (18.6%)	<b>4 (57.1%)</b>	<b>4 (11.4%)</b>	<b>0.02</b>	<b>4 (44.4%)</b>	<b>4 (11.8%)</b>	<b>0.046</b>

\*Age- and BMI-adjusted values.

†Age-adjusted values.

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; CTx, C-terminal telopeptide of type I collagen; CRP, C reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FF, fragility fracture; F, female; GC, glucocorticoid; GFR, glomerular filtration rate; M, male; OP, osteoporotic; PINP, procollagen type I N-terminal propeptide; TBS, trabecular bone score; VF, vertebral fractures.

Bold values denote statistical significance at the p &lt; 0.05 level.

**Table 2** Clinical characteristics of men with hypogonadism

	Testosterone $\geq 250$ ng/dL n=35	Testosterone $< 250$ ng/dL n=8	P value
Age (years, mean $\pm$ SD)	64.5 $\pm$ 16.7	69.4 $\pm$ 13	0.38
BMI (kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD)	<b>26.3<math>\pm</math>2.7</b>	<b>29.4<math>\pm</math>2.3</b>	<b>0.005</b>
GC current dose (mg/day, mean $\pm$ SD)	17.7 $\pm$ 17	16.9 $\pm$ 14.7	0.89
GC cumulative dose (g, mean $\pm$ SD)	14.1 $\pm$ 15.8	10.4 $\pm$ 9	0.86
Intravenous GC boluses therapy, n (%)	11 (31.4)	2 (25)	1
Lumbar spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.161 $\pm$ 0.27	1.220 $\pm$ 0.31	0.59
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.890 $\pm$ 0.11	0.898 $\pm$ 0.12	0.86
Total hip BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.942 $\pm$ 0.13	0.973 $\pm$ 0.13	0.53
Densitometric osteoporosis, n (%)	6 (17.1)	1 (12.5)	1
TBS (mean $\pm$ SD)	<b>1.265<math>\pm</math>0.12</b>	<b>1.142<math>\pm</math>0.12</b>	<b>0.01</b>
Degraded microarchitecture, n (%)	<b>15 (42.9)</b>	<b>7 (87.5)</b>	<b>0.046</b>
GFR (mL/min, mean $\pm$ SD)*	<b>83.0<math>\pm</math>11.9</b>	<b>74.9<math>\pm</math>21.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
ESR (mm/hour, mean $\pm$ SD)	<b>12.3<math>\pm</math>14.2</b>	<b>23.1<math>\pm</math>12.7</b>	<b>0.005</b>
CRP (mg/dL, mean $\pm$ SD)	0.49 $\pm$ 1	0.88 $\pm$ 1.2	0.09
PINP (ng/mL)	32.1 $\pm$ 22.4	19.6 $\pm$ 8.9	0.09
CTx (ng/mL)	0.31 $\pm$ 0.19	0.25 $\pm$ 0.11	0.67
25-hydroxyvitamin D (ng/mL)	27.8 $\pm$ 113.3	22.1 $\pm$ 7.5	0.39

\*Age-adjusted values.

BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; CTx, C-terminal telopeptide of type I collagen; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GC, glucocorticoid; GFR, glomerular filtration rate; PINP, procollagen type I N-terminal propeptide; TBS, trabecular bone score

**Table 3** Multivariate analysis of the risk factors for fractures

	Vertebral fractures		Fragility fractures	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Hypogonadism	<b>12.38 (1.85 to &gt;100)</b>	<b>0.01</b>	<b>7.03 (1.47 to 38.37)</b>	<b>0.01</b>
Intravenous GC boluses therapy	<b>3.45 (1.04 to 12.15)</b>	<b>0.01</b>	1.58 (0.55 to 4.50)	0.13
Densitometric osteoporosis	2.59 (0.49 to 16.27)	0.37	1.45 (0.45 to 4.55)	0.34
Degraded microarchitecture	2.36 (0.51 to 12.97)	0.06	1.65 (0.48 to 6.05)	0.12
FRAX for major OP fracture $\geq 20$	4.56 (0.82 to 27.34)	0.08	<b>7.08 (1.28 to 53.71)</b>	<b>0.02</b>
Creatinine values	3.12 (0.60 to 19.90)	0.17	–	–
Glomerular filtration rate	1.01 (0.94 to 1.08)	0.54	1.01 (0.98 to 1.05)	0.80
Age $\geq 65$ years	0.66 (0.08 to 6.75)	0.67	0.62 (0.13 to 3.39)	0.64
CRP	1.03 (0.71 to 1.39)	0.39	1.09 (0.83 to 1.43)	0.24

The analysis was adjusted for age (analysing the data according to age  $< 50$ , between 50–65 and  $\geq 66$  years), BMI, CRP and gender.

BMI, body mass index; CRP, C reactive protein; fragility fractures (VF+non-VF); GC, glucocorticoid; OP, osteoporosis; VF, vertebral fractures.

Our results confirm the determinant role of gonadal function in the development of either vertebral and/or any FF, being the presence of hypogonadism the principal risk factor. This finding was observed not only in women but also in men. Additionally, treatment with GC bolus(es) was associated with an increased risk of VF and the evaluation of TBS and FRAX improves the identification of high-risk subjects in whom preventive anti-osteoporotic treatment should be indicated.

In general, most risk factors related to the development of fractures in GC-treated patients coincide with those reported in the general population.<sup>4–6</sup> Advanced age is also an important and well-recognised risk factor for

fracture in GC-treated subjects, particularly when comparing subjects aged over 60 years with young individuals. Indeed, a previous study reported a relative risk for VF of 26 and a shorter interval between initiation of GC treatment and the occurrence of fracture(s) in the older population.<sup>23</sup> In our series, patients with fractures were older than non-fractured subjects. Nonetheless, although age is a determinant factor for fractures, hypogonadism was the principal risk factor for fracture. We observed that all women with VF were postmenopausal and, although the number of males was relatively small, most males with VF were hypogonadal. In fact, in the multivariate analysis, the presence of hypogonadism was the most important

risk factor for fracture, with an OR of 12.38 for VF, which remained significant after adjustment for different age groups. Although previous studies have also described the importance of menopausal status in the development of fractures in GC-treated subjects, the evaluation of hypogonadal status in GC-treated males has been scarcely analysed, and recent data suggest that it could be more frequent than expected.<sup>12</sup> Indeed, nearly 20% of the males in our study showed low testosterone levels, which were frequently associated with increased gonadotropin values indicative of primary hypogonadism in most cases. On comparing hypogonadal males with those with normal testosterone levels, the former presented higher indices of disease activity, with higher ESR values and a lower GFR, and a higher BMI. No differences were observed in either age or the mean GC exposure between the two groups of patients. In addition, hypogonadal males showed lower TBS values but similar BMD values at the lumbar spine and femur. In previous studies, male patients treated with GC and immunosuppressant agents, especially CYC, presented decreased testosterone levels.<sup>12</sup> This finding has also been attributed to the inflammatory disease<sup>12 24</sup> and may explain the inhibitory effects at more than one level of the hypothalamic–pituitary–testicular axis that can be observed in this type of patients.<sup>4 25–28</sup> Whatever the mechanism of hypogonadism in GC-treated males, the present data suggest the need to evaluate testosterone levels in these subjects. Moreover, the present data also confirm the protective role of estrogens in the development of GIOP in women. Thus, despite receiving long-term treatment with high GC doses, none of the premenopausal women included in this study developed VF. Previous reports have also described this finding.<sup>29 30</sup> It should be highlighted that in the placebo groups of several trials of antiosteoporotic therapy for GIOP, the fracture incidence was increased in postmenopausal women, but no fractures were observed in the nonmenopausal women, clearly suggesting a protective role of estrogens in this type of OP.<sup>29–31</sup> Considering this, young women who become long-term amenorrheic during GC treatment should be carefully assessed and likely treated.

We also observed that previous treatment with GC bolus(es) was associated with more than a threefold increased risk of VF, even when adjusted for CRP values. Indeed, patients with VF received GC boluses more frequently than non-fractured patients. In addition, subjects with any type of FF also received significantly higher cumulated GC doses, further confirming the importance of the magnitude and duration of GC therapy as determinant factors for fracture development. In this sense, several studies have reported a relationship between high cumulated GC doses and an increase in fracture risk, being particularly harmful, especially if maintained.<sup>1–6 32</sup> Nevertheless, the effect of GC boluses on GIOP development is controversial. Whereas some studies only reported a mild effect on bone<sup>33–35</sup> and even recommend its use to decrease accumulated GC doses,<sup>36</sup> other authors have

reported the harmful effects of GC boluses on bone metabolism.<sup>37</sup> The decrease in the inflammatory activity of the disease induced by GC boluses may possibly have played a role in these discordant results. Thus, systemic inflammation is a well-recognised factor related to bone loss and fractures, with several reports confirming the protective effect of decreased inflammatory activity on bone metabolism.<sup>4</sup> Nevertheless, although we observed higher indices of disease activity (with higher CRP values) in fractured patients, which suggests a contributory role of inflammation in this clinical condition, in the present study, CRP values were not related to the presence of fractures in the multivariate analysis. In addition, no differences were observed when we compared the ESR and CRP values between patients who did or did not receive GC boluses. Although the use of GC boluses could have interfered as a risk factor for inflammatory activity, our results suggest that GC boluses seem to contribute to the development of VF. Nevertheless, this point needs to be better analysed in longitudinal studies addressed to this subject.

Low BMD constitutes a well-established risk factor for fracture. In GIOP, however, patients present skeletal fractures at higher BMD values than expected. This finding has been attributed to the additional effect of GC on bone quality,<sup>1–6</sup> with recent studies recommending TBS evaluation in this process.<sup>10 11 38–44</sup> This does not mean that measuring BMD is not recommended, but rather that additional analysis are needed to identify subjects at risk. In fact, although we observed significantly lower T-score values in the BMD of fractured patients, the presence of OP was low, with only 38% of the fractured patients having OP. Conversely, as previously reported by our group, fractured patients not only showed significantly lower TBS values but also frequently presented DMA, which was observed in 76% of the subjects with VF. Indeed, patients with DMA had a greater than threefold increased risk of VF (OR 3.55; 95% CI 1 to 14.85,  $p=0.049$ ). These results confirm the usefulness of adding TBS analysis to BMD measurement to better identify patients at increased risk for fracture.<sup>10</sup>

In relation to the identification of patients at risk of fracture, we also analysed the value of the FRAX algorithm adjusted for GC treatment in patients >40 years of age. As expected, patients with either VF or any type of fracture showed significantly higher FRAX scores than non-fractured subjects. Additionally, fractured patients more frequently presented FRAX scores for a major osteoporotic fracture >20, being indicative of high risk for fracture. Indeed, in the multivariate analysis, this value (>20) significantly increased the risk of any FF by nearly sevenfold, further confirming the utility of FRAX in this population, especially when scores are high. Nonetheless, lower FRAX scores (>10) could also likely indicate increased risk. According to the American College of Rheumatology guidelines, preventive antiosteoporotic treatment is recommended in GC-treated patients >40 years old with adjusted FRAX values >10<sup>3</sup>. Thus, we observed a trend

towards subjects with VF more frequently having values >10 (OR 2.85; 95% CI 1.05 to 7.73,  $p=0.064$ ).

Our study has some limitations, such as those related to the cross-sectional nature of the study and the absence of a control group. In addition, most patients included in the study had vasculitis or polymyalgia rheumatica, with isolated cases of RA, thereby limiting the results in patients with similar clinical characteristics. The low number of males with hypogonadism could also constitute a partial limitation in the analysis of this particular subgroup of patients. Nonetheless, the strengths of this study include the homogeneity of the patients (all on chronic GC treatment with doses  $\geq 5$  mg/day for autoimmune disorders), together with in-depth clinical evaluation, extensive bone metabolism analysis and radiological and DXA studies related to the development of fractures.

In conclusion, hypogonadism constitutes the principal risk factor for developing fractures in GC-treated men and women, highlighting the importance of evaluating gonadal status in these patients. Additionally, GC bolus(es) can be associated with an increased risk of VF, indicating the need to evaluate this particular risk factor in further prospective studies with concomitant analysis of the inflammatory activity as a confounding risk factor. Evaluation of TBS and FRAX can improve the identification of high-risk subjects, and thus, the therapeutic approach.

#### Author affiliations

- <sup>1</sup>Metabolic Bone Diseases Unit, Department of Rheumatology, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona, Spain
- <sup>2</sup>Department of Rheumatology, University of Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona, Spain
- <sup>3</sup>Department of Autoimmune Diseases, IDIBAPS, University of Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona, Spain
- <sup>4</sup>Bioinformatics, Department of Basic Clinical Practice, University of Barcelona, Spain
- <sup>5</sup>Department of Nuclear Medicine, University of Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona, Spain
- <sup>6</sup>Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic de Barcelona, Spain

**Twitter** Gerard Espinosa @gerardespinosas, Helena Florez @helena\_florezz, Reumatología Clínic @Reumaclinic, Sergio Prieto @sergioprietogtz and Autoinmunes Clínic @MAS\_Clinic.

**Acknowledgements** We are thankful to Marc Balcells, Mercè Enrich and Luis Flórez for their technical support.

**Contributors** HF and PP designed the study, analysed the data and wrote the manuscript. HF and SR-G collected the data. JH-R and PP contributed to the study supervision and coordination. JLC contributed to data analysis and database design. AMu and XF had a major role in the data acquisition. JH-R, SP-G, JAG-P, MC, GE, AMo and NG contributed to data collection. HF and PP obtained the funding. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This study was funded in part by the Societat Catalana de Reumatologia (MSD 2017–2018 grant).

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data availability statement** Data are available upon reasonable request. All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplemental information.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which

permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

#### ORCID iDs

Helena Florez <http://orcid.org/0000-0002-9375-5634>

#### REFERENCES

- 1 Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018;61:7–16.
- 2 Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018;379:2547–56.
- 3 Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al.* American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;2017:1521–37.
- 4 Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014.
- 5 Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:98–109.
- 6 Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62–70.
- 7 Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, *et al.* Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- 8 Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015;173:R131–51.
- 9 Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, *et al.* Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–9.
- 10 Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, *et al.* Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1574–80.
- 11 Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int* 2015;26:1773–80.
- 12 Arnaud L, Nordin A, Lundholm H, *et al.* Effect of corticosteroids and cyclophosphamide on sex hormone profiles in male patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1272–9.
- 13 Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, *et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253–9.
- 14 Rentero ML, Amigo E, Chozas N, *et al.* Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:300.
- 15 Okano T, Inui K, Tada M, *et al.* High frequency of vertebral fracture and low bone quality in patients with rheumatoid arthritis—results from TOMORROW study. *Mod Rheumatol* 2017;27:398–404.
- 16 Shin YS, Park JK. The optimal indication for testosterone replacement therapy in late onset hypogonadism. *J Clin Med* 2019;8:209.
- 17 Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, *et al.* Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651–5.
- 18 Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone* 2008;43:1115–21.
- 19 Cohen A, Shane E. Evaluation and management of the premenopausal woman with low BMD. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:276–85.
- 20 McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, *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.
- 21 Grados F, Fechtenbaum J, Filipon E, *et al.* Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine* 2009;76:241–7.
- 22 R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.
- 23 Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, *et al.* Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1671–7.
- 24 Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. *Urol Clin North Am* 2016;43:163–76.
- 25 Ilias I, Zoumakis E, Ghayee H An overview of glucocorticoid induced osteoporosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, *et al.*, eds. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

- 26 Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, *et al.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319–28.
- 27 van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129–37.
- 28 Adler RA, Hochberg MC. Glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Endocrinol Invest* 2011;34:481–4.
- 29 Morel G, Biver E, Borg S, *et al.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: When and who should we treat? *Joint Bone Spine* 2011;78:S214–7.
- 30 Roux C, Orsel P. Steroid induced osteoporosis: prevention and treatment. *Rev Med Interne* 2003;24:384–8.
- 31 Gu G, Hentunen TA, Nars M, *et al.* Estrogen protects primary osteocytes against glucocorticoid-induced osteoporosis. *Apoptosis* 2015;10:583–95.
- 32 Robinson DE, van Staa TP, Dennison EM, *et al.* The limitations of using simple definitions of glucocorticoid exposure to predict fracture risk: a cohort study. *Bone* 2018;117:83–90.
- 33 Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, *et al.* Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:288–93.
- 34 Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, *et al.* Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:1083–7.
- 35 Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, *et al.* Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91:225–43.
- 36 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al.* update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;2019:736–45.
- 37 Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med* 1993;234:237–44.
- 38 Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, *et al.* Usefulness of the trabecular bone score for assessing the risk of osteoporotic fracture. *Rev Clin Esp* 2018;218:121–7.
- 39 Silva BC, Leslie WD, Resch H, *et al.* Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29:518–30.
- 40 Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, *et al.* Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014;47:435–48.
- 41 Harvey NC, Glüer 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.
- 42 Choi YJ, Chung YS, Suh CH, *et al.* Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8661.
- 43 Chuang MH, Chuang TL, Koo M, *et al.* 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.
- 44 Xue Y, Baker AL, Nader S, *et al.* Lumbar spine trabecular bone score (TBS) reflects diminished bone quality in patients with diabetes mellitus and oral glucocorticoid therapy. *J Clin Densitom* 2018;21:185–92.



## Resumen de los resultados

- Estudio transversal en una cohorte de pacientes en tratamiento crónico con GC (definido como  $\geq 5$  mg/día de prednisona o equivalente durante  $>3$  meses) por una enfermedad autoinmune. En total se incluyeron 127 pacientes adultos (80 mujeres [73% eran posmenopáusicas] y 47 varones) con una edad media de 62 años. Los pacientes fueron derivados a nuestra Unidad de Patología Metabólica Ósea desde agosto de 2017 a abril de 2018 para la valoración de OPIG.

- La mayoría de pacientes seguía tratamiento con GC por una vasculitis (43%), polimialgia reumática (19%), miopatías inflamatorias (12%) o lupus eritematoso sistémico (8%), siendo el resto de patologías otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias u overlaps (19%). La media de duración del tratamiento con GC en el momento de la inclusión era de 47.7 meses y con una dosis media diaria de 14.5mg/día de prednisona (o equivalente).

- 21 pacientes (17%) presentaban al menos una fractura vertebral en el momento de la valoración, y 36 (28%) fracturas por fragilidad en cualquier localización (fracturas vertebrales y/o no vertebrales). Asimismo, 37 pacientes (29%) tenían una osteoporosis densitométrica y el 52% (n=66) una microarquitectura degradada en el TBS. 53 (41.7%) de los pacientes habían recibido o estaban siguiendo tratamiento antiosteoporótico en el momento de la valoración.

- Al comparar las características de los pacientes con y sin fracturas, los pacientes con fractura vertebral se caracterizaron por ser mayores, las mujeres con más frecuencia eran posmenopáusicas y los varones presentaban niveles de testosterona bajos ( $< 250$  ng/dL), tenían valores de TBS más bajos y un valor de FRAX que indicaba mayor probabilidad de fractura mayor osteoporótica. Además, habían recibido mayor número de *bolus* de GC y tenían peor función renal (con un filtrado glomerular más bajo).

- Cuando se analizaron los pacientes con fracturas por fragilidad en cualquier localización los factores asociados fueron similares (menopausia o hipogonadismo, mayor edad y valores de DMO y TBS más bajos), con la particularidad de que estos pacientes, además, tenían mayor dosis acumulada de GC y actividad de la enfermedad (valores séricos de PCR más altos), e índices FRAX para fractura de cadera más altos; asimismo, este subgrupo registraba un mayor número de caídas en el año previo a la inclusión, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística.

- Por el contrario, el IMC, los valores de los marcadores de recambio óseo analizados (PINP y CTX), los niveles séricos de PTH y 25-hidroxivitamina D (25-OHD) no se asociaron con la presencia de fracturas.
- Cuando se compararon varones con niveles de testosterona normal y bajos, los varones con hipogonadismo tenían mayor IMC, valores del TBS más bajos y mayor actividad de la enfermedad (valorado por VSG y filtrado glomerular), y con más frecuencia presentaron fracturas. La edad, la dosis diaria y acumulada de GC y la DMO fueron similares en ambos subgrupos de pacientes.
- Alrededor del 20% de los varones tenían valores de testosterona bajos.
- La mayoría de los pacientes con hipogonadismo (7/8, 87.5%) presentaron valores elevados de gonadotropinas, indicando hipogonadismo hipergonadotrófico. Ninguno de ellos había recibido o estaba en tratamiento con ciclofosfamida.
- En el análisis multivariante, la presencia de hipogonadismo (menopausia o testosterona baja) (OR 12.38) y el haber recibido *bolus* de GC (OR 3.45) fueron los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas vertebrales, mientras que hipogonadismo (OR 7.03) y tener un índice FRAX para fractura mayor osteoporótica  $\geq 20$  (OR 7.08) fueron los principales factores relacionados con la presencia de fracturas por fragilidad en cualquier localización (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas vertebrales y fracturas por fragilidad en cualquier localización (ajustado por edad, IMC, PCR y sexo).

	Fractura vertebral		Fractura por fragilidad	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Hipogonadismo	12.38 (1.85 - >100)	0.01	7.03 (1.47 – 38.37)	0.01
Tratamiento con bolus de GC	3.45 (1.04 – 12.15)	0.01	1.58 (0.55 - 4.50)	0.13
Osteoporosis (DMO)	2.59 (0.49 – 16.27)	0.37	1.45 (0.45 – 4.55)	0.34
Microarquitectura degradada (TBS)	2.36 (0.51 - 12.97)	0.06	1.65 (0.48 – 6.05)	0.12
FRAX para fractura mayor osteoporótica $\geq 20$	4.56 (0.82 – 27.34)	0.08	7.08 (1.28 – 53.71)	0.02
Creatinina	3.12 (0.60 – 19.90)	0.17	-	-
Filtrado glomerular	1.01 (0.94 – 1.08)	0.54	1.01 (0.98 – 1.05)	0.80
Edad $\geq 65$ años	0.66 (0.08 – 6.75)	0.67	0.62 (0.13 – 3.39)	0.64
PCR	1.03 (0.71 – 1.39)	0.39	1.09 (0.83 – 1.43)	0.24

Fractura por fragilidad: fractura vertebral y/o no vertebral; GC: Glucocorticoides; PCR: Proteína C reactiva; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza.

## Conclusiones

- El hipogonadismo en varones y la posmenopausia en mujeres son uno de los principales factores de riesgo asociado al desarrollo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, en pacientes tratados con GC. En este mismo sentido, las mujeres jóvenes que presentan amenorrea prolongada durante el tratamiento con GC deberían ser evaluadas cuidadosamente para prevenir el posible desarrollo de fracturas.
- Los pacientes con fractura vertebral tienen mayor edad, las mujeres suelen ser posmenopáusicas y los varones hipogonádicos, con más frecuencia han recibido *bolus* de GC, tienen menor DMO en columna lumbar y fémur y un TBS más bajo y un mayor índice FRAX.
- Los pacientes con fracturas por fragilidad en cualquier localización tienen, además, una mayor dosis acumulada de GC.
- Los varones con fracturas, tanto vertebrales como en otras localizaciones, tienen valores de testosterona más bajos.
- Los varones con hipogonadismo tienen mayores índices de actividad de la enfermedad.
- El tratamiento con *bolus* de GC es un factor de riesgo asociado al desarrollo de fracturas, especialmente a nivel vertebral.
- Tener un índice FRAX para fractura mayor osteoporótica  $\geq 20$  se asocia a un mayor riesgo de fractura por fragilidad. Asimismo, los pacientes con microarquitectura degradada en el TBS (valores  $< 1.230$ ) tienen mayor riesgo de fractura vertebral. Por ello, la evaluación del algoritmo FRAX y del TBS mejora la identificación de individuos tratados con GC con alto riesgo de fractura.

## DISCUSIÓN

---

## Discusión

En esta Tesis Doctoral se presentan distintos aspectos relacionados con la osteoporosis inducida por el tratamiento crónico con GC. De manera resumida se comentan los principales hallazgos de los estudios realizados que pueden tener un especial interés clínico.

Los objetivos del primer estudio consistieron en analizar la utilidad del TBS en la estimación del riesgo de fractura en pacientes tratados con GC y compararla con la DMO, así como analizar la prevalencia de osteoporosis y fracturas en estos sujetos.

Para ello, se incluyeron 127 pacientes adultos consecutivos visitados en la Unidad de Patología Metabólica Ósea entre agosto 2017 y abril 2018 que seguían tratamiento con GC por una enfermedad autoinmune sistémica, con una dosis equivalente de prednisona  $\geq 5$  mg/día y durante un periodo mínimo superior a 3 meses. A todos los pacientes se les realizó una anamnesis dirigida con recogida de datos antropométricos, análisis de parámetros del metabolismo óseo, DMO (mediante DXA) (definiendo osteoporosis cuando escala T  $\leq -2.5$  DE), TBS (definiendo microarquitectura degradada cuando  $< 1.230$  [según McCloskey *et al.*, 111]) y Rx dorsolumbar para valorar la presencia de fracturas vertebrales. Se analizaron las fracturas vertebrales radiológicas y se recogió el antecedente de fracturas previas (vertebrales y/o no vertebrales) reportadas por el paciente. Asimismo, se evaluó la capacidad diagnóstica del TBS y la DMO mediante la estimación de la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos, así como el cálculo del AUC de las curvas ROC.

En este estudio, 21 pacientes (17%) presentaron al menos una fractura vertebral en el momento de la valoración, y 36 (28%) fracturas por fragilidad (fracturas vertebrales y/o no vertebrales). Cabe señalar que la mayoría de los pacientes con fractura vertebral de nuestro estudio no presentaban una osteoporosis en la DMO, de hecho, tan solo el 38% de los pacientes con fractura vertebral tenía una escala T  $\leq -2.5$  DE a nivel lumbar y/o fémur proximal; en cambio, el 76% de estos pacientes presentaba una microarquitectura degradada en el TBS, reflejando la baja sensibilidad de la DMO y destacando el TBS como una herramienta más sensible en este contexto (sensibilidad del TBS 0.76 vs. 0.38 de la DMO) (Tabla 14). Por otro lado, la especificidad de la DMO para fractura vertebral fue mayor que la del TBS (DMO: 0.72, TBS: 0.53), y ésta aumentó con la combinación de ambas herramientas (TBS y DMO) (Tabla 14). Si bien es cierto que el valor predictivo positivo de ambas pruebas es bajo (TBS: 0.25, DMO: 0.22), presentar una microarquitectura degradada en el TBS tiene un alto valor

predictivo negativo de fractura (TBS: 0.92, DMO: 0.85) (*Tabla 14*). Así, el TBS resulta de gran utilidad para identificar sujetos en tratamiento con GC con bajo riesgo de fractura vertebral, siendo este uno de los resultados de mayor interés de nuestro estudio por su gran aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

Nuestros resultados coinciden con datos publicados en estudios previos, y este hecho podría explicarse por el efecto deletéreo de los GC, que afectan sobre todo a parámetros de calidad ósea que no son bien captados por la DMO, y, sin embargo, sí pueden ser valorados por el TBS (106,112-118). Aunque el mecanismo subyacente a la alteración de la calidad ósea en la OPIG no está del todo aclarado, diferentes autores sostienen la hipótesis de que el TBS es capaz de reflejar los cambios arquitectónicos por el tratamiento con GC en la microarquitectura ósea trabecular. De hecho, la valoración de la resistencia ósea en pacientes tratados con GC y fracturas vertebrales asociadas con HRpQCT ha demostrado una alteración de la calidad ósea en estos sujetos, con valores independientes a la DMO (200), al igual que nuestros resultados. Además, el TBS ha demostrado una buena correlación con varios parámetros de la microestructura ósea evaluados por micro-tomografía computarizada (106,108,114,201) y también con parámetros histomorfométricos a nivel trabecular de biopsias óseas transilíacas (202,203). Igualmente, se ha reportado una gran especificidad del TBS (88%) para excluir fracturas en pacientes con incidentalomas e hipercortisolismo subclínico (204), un hallazgo que coincide con el alto valor predictivo negativo (0.92) observado en nuestro estudio y que confirma aún más el potencial valor del TBS en la evaluación del riesgo de fracturas en sujetos tratados con GC.

En cuanto al AUC en las curvas ROC, el TBS demostró tener una mayor capacidad discriminativa para la detección de pacientes con fractura vertebral en comparación con la DMO medida en cualquier localización (columna lumbar y/o fémur proximal), con un AUC de 0.73, 0.64 0.63 y 0.63, respectivamente (*Figura 24*). Asimismo, en concordancia con nuestros resultados, diferentes estudios demuestran una mayor capacidad diagnóstica del TBS respecto a la DMO, tanto en la identificación de sujetos tratados con GC como en la de sujetos tratados con GC y fracturas vertebrales asociadas. En este sentido, Paggiosi *et al.*, (115) mostraron un mayor poder discriminativo del TBS en sujetos tratados con GC (con un AUC de 0.721) en comparación con la DMO lumbar (el AUC fue de 0.572), y también se han publicado estudios de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con GC, demostrando la capacidad del TBS para discriminar los pacientes con fracturas vertebrales asociadas (116,122).

Asimismo, se obtuvieron resultados similares a los de fractura vertebral en cuanto a la identificación de sujetos con fracturas por fragilidad en cualquier localización (vertebrales y/o

no vertebrales) (*Tabla 14 y Figura 24*), observándose una mayor capacidad discriminativa del TBS en comparación a la DMO en la OPIG, confirmando una de las hipótesis de nuestro trabajo.

Por otra parte, el TBS también ha mostrado ser útil en la valoración de otras osteoporosis secundarias, como es el caso de la diabetes, donde la calidad ósea se ve especialmente comprometida y los pacientes, al igual que ocurre en la OPIG, pueden presentar fracturas con valores de DMO más altos de lo esperado (106,112-118). Sin embargo, en nuestra serie, los pacientes diabéticos no presentaron valores ajustados del TBS o de la DMO más bajos, ni tampoco presentaron una mayor prevalencia de fracturas. No obstante, el número reducido de pacientes diabéticos (17% de los sujetos incluidos) podría explicar, en parte, nuestros resultados.

Este estudio no sólo confirma la alta frecuencia de fracturas por fragilidad (vertebrales y/o no vertebrales) en pacientes tratados con GC, sino que también demuestra la mayor sensibilidad del TBS en comparación con la DMO en la detección de los pacientes con fracturas asociadas a la corticoterapia, destacando su alto valor predictivo negativo. Nuestros resultados sostienen la utilidad de añadir la valoración del TBS a la DMO como una herramienta complementaria en la evaluación de la OPIG en la práctica clínica habitual.

Otro hallazgo importante a remarcar de este primer trabajo es el alto porcentaje de fracturas vertebrales que habían pasado desapercibidas previa realización de Rx en el momento de la valoración. Así, la mayoría de pacientes que presentaron fracturas vertebrales radiológicas no habían sido diagnosticados previamente (71%). El infradiagnóstico de las fracturas vertebrales es frecuente en la práctica clínica, y no solo en pacientes tratados con GC (147,156-158), sino también en población general, donde se ha estimado que hasta el 60% de estas fracturas pueden pasar desapercibidas (73,74). Todo ello pone de manifiesto la importancia de valorar la presencia de fracturas vertebrales de manera sistemática en pacientes tratados con GC, ya que no tan solo constituye la fractura más frecuente en la OPIG, sino que además conlleva un aumento del riesgo de morbimortalidad y es indicativo de iniciar tratamiento antiosteoporótico.

Por último, en nuestro estudio, los valores de la DMO y del TBS obtenidos en columna lumbar no se correlacionaron, y de acuerdo con datos previamente publicados en los que se ha descrito una baja correlación, apoyan la hipótesis de que estas dos herramientas miden diferentes aspectos de la resistencia ósea (106).

Tal y como se ha descrito con anterioridad, las fracturas en la OPIG pueden ocurrir con frecuencia tras los primeros meses del tratamiento con GC y con valores de DMO relativamente altos, dificultando la identificación de pacientes con mayor riesgo para desarrollar fracturas. El siguiente objetivo de esta Tesis Doctoral, investigado en el segundo artículo, fue estudiar los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas en pacientes tratados con GC, permitiendo, así, identificar los sujetos de mayor riesgo, y en los que, por tanto, estaría especialmente indicado realizar un estudio dirigido a valorar la presencia de OPIG e iniciar un tratamiento antiosteoporótico preventivo.

Para ello, se evaluaron las características clínicas y las diferentes pruebas complementarias realizadas en la misma cohorte de los 127 pacientes en tratamiento crónico con GC ( $\geq 5$  mg/día de prednisona o equivalente durante  $>3$  meses) por una enfermedad autoinmune sistémica incluidos en el primer artículo. Concretamente, se analizaron los factores clínicos relacionados con el desarrollo de osteoporosis y fracturas, como la edad, comorbilidades, años de menopausia en mujeres (definida como el cese de la menstruación durante  $\geq 12$  meses y considerada como la presencia de hipogonadismo en mujeres), antecedentes de fracturas, número de caídas en el año previo a la inclusión, duración y actividad de la enfermedad autoinmune, tratamiento antiosteoporótico previo y/o actual, exposición a GC (dosis diaria en el momento de la valoración, dosis acumulada y máxima recibidas, duración del tratamiento y antecedentes de tratamiento con *bolus* de GC), así como el tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores. También se recogieron datos antropométricos (altura, peso, y se calculó el IMC). Asimismo, se analizaron parámetros del metabolismo mineral óseo (incluyendo marcadores del recambio óseo [PINP como marcador de formación y CTX como marcador de resorción], PTH y valores de 25-OHD), estudio del eje gonadal (en varones se definió hipogonadismo cuando los niveles de testosterona eran  $<250$  ng/dL), valores de DMO (definiendo osteoporosis cuando la escala era  $T \leq -2.5$  DE), valores del TBS (definiendo microarquitectura degradada cuando  $<1.230$ ) y Rx de columna dorsolumbar para valorar la presencia de fracturas vertebrales. Por último, se calculó el índice FRAX corregido para GC (193).

Los resultados de este estudio mostraron que el hipogonadismo fue el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de fracturas, tanto en mujeres como en varones. En concreto, el 100% de las mujeres con fracturas vertebrales eran posmenopáusicas y el 57% de los varones tenían un hipogonadismo. Otros factores como la edad, un reconocido factor de riesgo de fractura en la población y en los sujetos tratados con GC, especialmente en sujetos de más de 60 años, también debe tenerse en cuenta. De hecho, se ha descrito un riesgo relativo de



fractura vertebral de 26 (95% IC 13.4 –51.3) y un intervalo de tiempo más corto entre el inicio de la corticoterapia y la aparición de fracturas en la población de mayor edad (205). En nuestra cohorte, sin embargo, si bien los pacientes con fracturas eran mayores, el hipogonadismo fue el principal factor de riesgo, ya que observamos que todas las mujeres con fracturas vertebrales eran posmenopáusicas y, aunque el número de varones era relativamente pequeño, la mayoría de los varones con fracturas vertebrales presentaban niveles de testosterona bajos. Estos datos se confirmaron en el análisis multivariante, donde el odds ratio (OR) para la presencia de hipogonadismo fue de 12.38 para fractura vertebral, y siguió siendo significativo tras ajustarlo por la edad (*Tabla 12*).

Aunque los estudios publicados hasta el momento describen la importancia de la menopausia en el desarrollo de fracturas en sujetos tratados con GC, la evaluación del hipogonadismo en varones tratados con GC ha sido escasamente analizada hasta la fecha, y datos recientes sugieren que podría ser más frecuente de lo esperado (206). Así, casi el 20% de los varones de nuestro estudio mostraron niveles bajos de testosterona (<250 ng/dL), que con frecuencia se asociaron a un aumento de las gonadotropinas (FSH y LH), indicando un hipogonadismo primario en la mayoría de los casos. Al comparar los varones con hipogonadismo con aquellos con niveles de testosterona normales, el primer subgrupo presentó índices más altos de actividad de la enfermedad (valorado a partir de niveles de VSG más elevados y menor filtrado glomerular), mayor IMC y valores de TBS más bajos; en cambio, los valores de DMO fueron similares entre ambos subgrupos. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la edad o exposición a GC entre los dos grupos de pacientes. En este sentido, apoyando nuestros hallazgos, una actividad inflamatoria persistentemente elevada de la enfermedad de base se ha descrito como un factor asociado a la disminución de los valores de testosterona en varones tratados con GC (206,207), inhibiendo el eje hipotalámico-pituitario-testicular a más de un nivel (147,163,208-210). Sin embargo, independientemente del mecanismo por el cual se desarrolle el hipogonadismo en varones tratados con GC, estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la valoración del eje gonadal en estos pacientes.

También hemos podido confirmar el papel protector de los estrógenos en el desarrollo de OPIG, pues a pesar de haber recibido dosis elevadas de GC y durante un tiempo prolongado, ninguna de las mujeres premenopáusicas desarrolló fracturas vertebrales. Este hecho ya había sido previamente evidenciado en diferentes ensayos clínicos de tratamientos antiosteoporóticos para la OPIG (211-213), donde si bien en el grupo placebo la incidencia de fracturas estaba aumentada en mujeres posmenopáusicas, en general no se observaron fracturas entre las mujeres premenopáusicas. Teniendo esto en cuenta, y por analogía, las

mujeres jóvenes que presenten una amenorrea prolongada durante el tratamiento con GC deberían ser evaluadas con cautela, valorando la necesidad de tratamiento con tal de prevenir el posible desarrollo de fracturas en este grupo de población.

Por otro lado, el tratamiento previo con *bolus* de GC también se asoció con un riesgo aproximado de 3 veces mayor de fractura vertebral, incluso tras ajustarlo por la PCR, marcador subrogado de la actividad de la enfermedad de base. Así pues, los pacientes de nuestro estudio que presentaron fracturas vertebrales habían recibido *bolus* de GC más frecuentemente que los pacientes sin fractura. Igualmente, los pacientes con fracturas por fragilidad en cualquier localización (fractura vertebral y/o no vertebral) habían recibido dosis acumuladas de GC más elevadas, lo que confirmaría la importancia de la dosis y duración del tratamiento con GC como factores adicionales para el desarrollo de fracturas. En este sentido, varios estudios han descrito una relación entre dosis acumuladas de GC elevadas y un aumento del riesgo de fractura, siendo particularmente perjudicial si la duración del tratamiento es prolongada (144,147,160,193,214-216). Así y todo, hay discrepancias entre autores en cuanto al efecto del tratamiento con *bolus* de GC sobre el metabolismo óseo: mientras algunos estudios reportan un efecto nocivo leve (217-219) e incluso recomiendan su uso para disminuir las dosis acumuladas de GC (220), otros autores describen efectos nocivos más severos (221). Es posible que la discordancia entre estos resultados se deba al factor confusor de la actividad inflamatoria de la enfermedad de base y su disminución con el tratamiento con *bolus* de GC. Es decir, si bien la inflamación sistémica puede causar pérdida ósea y fracturas, el control de la actividad inflamatoria de la enfermedad de base podría ejercer un efecto protector sobre el metabolismo óseo (147). No obstante, a pesar de que los pacientes con fracturas de nuestra serie presentaban índices de actividad de enfermedad más altos (con valores de PCR más elevados), sugiriendo una posible implicación de la inflamación en esta condición, los valores de la PCR no se relacionaron con la presencia de fracturas en el análisis multivariante, y tampoco se observaron diferencias entre los valores de VSG y PCR entre pacientes que recibieron *bolus* de GC o no, sugiriendo que el tratamiento con *bolus* de GC contribuye al desarrollo de fracturas vertebrales. Sin embargo, debido a las características de nuestro estudio, sería recomendable analizar este punto con más profundidad en un estudio longitudinal diseñado con este fin.

Tal y como se ha comentado con anterioridad, en nuestro primer estudio los pacientes que presentaban fracturas, no solo mostraron valores del TBS más bajos, sino que con frecuencia presentaban una microarquitectura degradada (76% de los pacientes con fractura vertebral). De hecho, los pacientes con microarquitectura degradada tenían  $\approx 3$  veces más riesgo de

fractura vertebral, confirmando que valores del TBS  $<1.230$  permiten identificar a los pacientes en tratamiento con GC con un aumento del riesgo de fractura.

Por último, tal y como cabría esperar, los pacientes con fracturas tenían valores del FRAX ajustados (193) significativamente más altos que los sujetos no fracturados, y con frecuencia presentaron un FRAX  $\geq 20$  para fractura mayor osteoporótica. De acuerdo con las guías de recomendación del manejo de la OPIG de la ACR, el tratamiento antiosteoporótico preventivo se recomienda en pacientes  $>40$  años tratados con GC con valores de FRAX para fractura mayor osteoporótica ajustados  $\geq 10$  (193); no obstante, si valores del FRAX  $\geq 10$  demuestran un riesgo de fractura aumentado en el análisis multivariante (OR 2.85 para fractura vertebral), un FRAX  $\geq 20$  para fractura mayor osteoporótica aumentó casi 7 veces el riesgo de fractura por fragilidad, demostrando la utilidad de la valoración de la herramienta FRAX en sujetos que reciben GC.

Con todo, este segundo estudio confirma la importancia de la valoración del eje gonadal en pacientes tratados con GC, siendo la presencia de hipogonadismo, tanto en mujeres (menopausia) como en varones (testosterona  $<250$  ng/dL), un factor de riesgo determinante para el desarrollo de OPIG y fracturas. Asimismo, el tratamiento con *bolus* de GC también se ha asociado a un aumento del riesgo de fractura, especialmente vertebral, en este estudio. Por otro lado, la evaluación del TBS y el índice FRAX también puede mejorar la identificación de sujetos tratados con GC de alto riesgo en los que debería valorarse un tratamiento antiosteoporótico preventivo.

En resumen, los resultados de esta Tesis Doctoral ponen de manifiesto que la presencia de fracturas en pacientes que reciben tratamiento crónico con GC es una complicación frecuente, estimándose en un 30% de los sujetos. La DMO, que es la técnica de diagnóstico estándar para la valoración de osteoporosis, presenta una baja sensibilidad en la detección del riesgo de fractura en la OPIG; sin embargo, el TBS, que permite analizar aspectos relacionados con la calidad ósea, determinantes en esta entidad, y de forma independiente a los valores de la DMO, tiene una mayor capacidad diagnóstica y permite mejorar la identificación de los pacientes con un aumento del riesgo de fractura. Además, a pesar de que la fractura vertebral es la más frecuente en sujetos que siguen corticoterapia, ésta resulta infradiagnosticada ( $>70\%$  de los pacientes), y pasa desapercibida en la mayoría de pacientes si no se realiza una prueba de imagen dirigida a su diagnóstico.

Con el objetivo de mejorar la identificación de los sujetos con mayor riesgo de fractura en los que estaría especialmente indicado un tratamiento preventivo, también se han estudiado los

principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas en los individuos con GC. Así, el hipogonadismo (considerando mujeres posmenopáusicas o varones con niveles de testosterona bajos) constituye el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales. Asimismo, y como cabría esperar, los pacientes con un índice FRAX para fractura mayor osteoporótica  $\geq 20$  también presentan un mayor riesgo de fractura (vertebral y/o no vertebral). En cambio, el haber recibido tratamiento con *bolus* de GC o presentar una microarquitectura degradada en el TBS (valores  $< 1.230$ ) son factores de riesgo especialmente asociados al desarrollo de fracturas vertebrales.

Por consiguiente, estos resultados indican la importancia de incluir la evaluación del eje gonadal y los valores de TBS de forma adicional a la determinación de la DMO en pacientes que reciben tratamiento con GC. Además, recordar que el tratamiento con *bolus* de GC también se ha asociado a un aumento del riesgo de fractura vertebral y que la presencia de fracturas vertebrales es frecuente y habitualmente pasa desapercibida, siendo aconsejable, por tanto, el estudio radiológico de forma estandarizada en la valoración de estos pacientes.

## CONCLUSIONES GENERALES

---

## Conclusiones generales

- La incidencia de OPIG y fracturas en pacientes tratados con GC es una complicación frecuente. Alrededor del 30% de los sujetos en tratamiento crónico con GC pueden presentar fracturas por fragilidad, siendo la fractura vertebral la localización más frecuente (58% de los pacientes con fractura).
- El TBS (con valor de microarquitectura degradada) tienen mayor capacidad diagnóstica que la DMO para identificar sujetos en tratamiento con GC y fracturas, especialmente con fractura vertebral.
- La DMO (con valor de osteoporosis densitométrica) presenta baja sensibilidad en la detección de pacientes tratados con GC y fracturas, si bien su especificidad es más alta (0.72 para fracturas vertebrales y 0.74 para fracturas por fragilidad en cualquier localización).
- El TBS tiene un alto valor predictivo negativo (0.92) en los pacientes con fracturas asociadas al tratamiento con GC, siendo la probabilidad de presentar fracturas en individuos con valores de TBS >1.230 muy baja.
- La mayoría de fracturas vertebrales en la OPIG pasan desapercibidas (>70% de los pacientes) si no se realiza una prueba de imagen dirigida a su diagnóstico.
- El hipogonadismo en varones y la posmenopausia en mujeres constituye el principal factor de riesgo para presentar fracturas en pacientes tratados con GC.
- Los pacientes con fractura vertebral tienen mayor edad, las mujeres suelen ser posmenopáusicas y los varones hipogonádicos, con más frecuencia han recibido *bolus* de GC, tienen menor DMO en columna lumbar y fémur y un TBS más bajo y mayor índice FRAX.
- Los pacientes con fracturas por fragilidad en cualquier localización tienen, además, una mayor dosis acumulada de GC.
- Los varones con fracturas, tanto vertebrales como en otras localizaciones, tienen valores de testosterona más bajos.
- Los varones con hipogonadismo tienen mayores índices de actividad de la enfermedad.
- El tratamiento con *bolus* de GC es un factor de riesgo asociado a la presencia de fracturas, especialmente a nivel vertebral (OR 3.45).
- Los pacientes con un índice FRAX para fractura mayor osteoporótica  $\geq 20$  presentan mayor riesgo de fractura por fragilidad. Asimismo, los pacientes con microarquitectura degradada en

el TBS (valores  $<1.230$ ) tienen un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de fractura vertebral. Por ello, la evaluación del algoritmo FRAX y del TBS mejora la identificación de individuos tratados con GC con alto riesgo de fractura.

## CONCLUSIONES PRINCIPALES

---



## Conclusiones principales

- La incidencia de osteoporosis y fracturas en pacientes tratados con GC es una complicación frecuente, siendo la fractura vertebral la localización más habitual. Sin embargo, la mayoría de fracturas vertebrales pasan desapercibidas en esta entidad si no se realiza una prueba de imagen dirigida a su diagnóstico.
- Si bien el diagnóstico de osteoporosis se basa en la DMO, la sensibilidad de esta técnica en la OPIG es baja. En cambio, el TBS ha demostrado mayor capacidad diagnóstica para identificar sujetos en tratamiento con GC y fracturas, especialmente con fractura vertebral, y con valores independientes a la DMO, siendo su valor predictivo negativo muy alto y especialmente útil en la valoración de los pacientes con bajo riesgo de presentar esta complicación.
- El hipogonadismo (mujeres posmenopáusicas y varones con niveles de testosterona bajos) es el principal factor de riesgo para presentar fracturas en pacientes tratados con GC. Asimismo, el tratamiento con *bolus* de GC es un factor de riesgo asociado al desarrollo de fracturas vertebrales, y presentar un índice FRAX para fractura mayor osteoporótica  $\geq 20$  también se asocia con la presencia de fracturas (vertebrales y/o no vertebrales). Así, evaluar el eje gonadal, el índice FRAX y el TBS en los pacientes tratados con GC mejora la identificación de los sujetos con alto riesgo de fractura en los que debe valorarse un tratamiento antiosteoporótico preventivo que, por otra parte, sigue siendo una práctica infrecuente en la OPIG.

# LÍNEAS DE FUTURO

---

## Líneas de futuro

La investigación llevada a cabo en esta Tesis Doctoral se centra en dos puntos concretos de la OPIG: la validación del TBS como herramienta complementaria a la DMO en la valoración de pacientes que reciben tratamiento crónico con GC en la práctica clínica habitual y la identificación de los principales factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas, permitiendo una mejor detección de pacientes de alto riesgo.

Al mismo tiempo, el equipo investigador ha recogido una serie de datos adicionales de esta misma cohorte de pacientes en tratamiento crónico con GC que permitirá ampliar el conocimiento en el campo de la OPIG, como, por ejemplo:

- Estudiar la relación entre el metabolismo óseo y el energético, analizando el papel de los marcadores del recambio óseo, en concreto de la osteocalcina, en pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con GC.
- Evaluar el efecto de la corticoterapia a nivel extraesquelético, particularmente a nivel muscular, estudiando, además, una posible relación entre la patología metabólica ósea y la afectación muscular en estos pacientes.
- Analizar la utilidad del *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) en la OPIG, una técnica de imagen que permite el diagnóstico de fracturas vertebrales a partir de las imágenes obtenidas por DXA de la columna dorsal y lumbar en proyección lateral, y compararla con el estudio radiológico estándar utilizado en el diagnóstico de fracturas vertebrales: la Rx.
- Analizar la utilidad de la DXA-3D en sujetos tratados con GC, una novedosa técnica de imagen que proporciona un análisis 3D del hueso cortical y trabecular a partir de imágenes obtenidas por DXA. El tamaño y la forma de las estructuras óseas son determinantes en la resistencia ósea, por lo que el análisis de la distribución de la masa ósea cortical y trabecular en columna lumbar y/o fémur proximal a partir de imágenes DXA permite estimar la resistencia ósea, tan alterada por el tratamiento crónico con GC, y estimar el riesgo de fractura, mejorando el manejo de estos pacientes.

## PRESENTACIONES EN CONGRESOS, BECAS Y PREMIOS RELACIONADOS CON LA PRESENTE TESIS

---

## Presentaciones en congresos relacionadas con la presente tesis doctoral

- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Osteoporosis por glucocorticoides: utilidad del Trabecular Bone Score (TBS) en la valoración del riesgo de fractura. XXIII Congreso de la SEIOMM. *Granada, noviembre 2018.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Osteoporosis por glucocorticoides: utilidad del Trabecular Bone Score (TBS) en la valoración del riesgo de fractura. XLV Congreso de la SER. *Valencia, mayo 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de fracturas en pacientes tratados con glucocorticoides. Importancia de la presencia de hipogonadismo. XLV Congreso de la SER. *Valencia, mayo 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Utility of Trabecular Bone Score (TBS) for fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. ECTS Congress. *Budapest, mayo 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors associated with the development of fractures in glucocorticoid treated patients. The role of hypogonadism. ECTS Congress. *Budapest, mayo 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Utility of Trabecular Bone Score (TBS) for fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. EULAR Congress. *Madrid, junio 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors associated with the development of

- fractures in glucocorticoid treated patients. The role of hypogonadism. EULAR Congress. *Madrid, junio 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Utility of Trabecular Bone Score (TBS) for fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. ASBMR Annual Meeting 2018. *Orlando, septiembre 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de fracturas en pacientes tratados con glucocorticoides. Importancia de la presencia de hipogonadismo. XXIV Congreso de la SEIOMM. *Girona, octubre 2019.*
- Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Ruiz-Gaspà S, Cid MC, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors associated with the development of fractures in glucocorticoid treated patients. The role of hypogonadism. WCO-IOF-ESCEO Virtual Congress. *Agosto 2020.*

## **Becas y premios recibidos relacionados con la presente tesis doctoral**

- Premio Fin de Residencia “Emili Letang” del Hospital Clínic, 2017. Proyecto “Utilidad de los métodos avanzados de imagen (TBS y VFA) en la valoración del riesgo de fractura en pacientes tratados con glucocorticoides”.
- Beca MSD de la *Societat Catalana de Reumatologia*, 2017. Proyecto “Reguladores del remodelaje óseo y métodos avanzados de imagen (TBS y VFA) en la valoración del riesgo de fractura en pacientes tratados con glucocorticoides”.

## BIBLIOGRAFÍA

---

## Bibliografía

1. Dempster DW. Anatomía y funciones del esqueleto adulto. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Versión en español de Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6ª edición. Barcelona: Medical Trends SL; 2007. p. 8-13.
2. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:219-27.
3. Caeiro JR, González P, Guede D. Biomecánica y hueso (y II): Ensayos en los distintos niveles jerárquicos del hueso y técnicas alternativas para la determinación de la resistencia ósea. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2013;2:99-108.
4. Boskeyand A, Robey P. The Composition of Bone. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 84-92.
5. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006;235:176-90.
6. Takayanagi H. Osteoclast biology and bone resorption. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 46-59.
7. Arboleya L, Castañeda S. Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6: 109-121.
8. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42.
9. Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem*. 2012;45:863-73.
10. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med*. 2001;7:259-64.
11. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:442-7.
12. Dirckx N, Maes C. Local and circulating osteoprogenitor cells and lineages. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 20-30.



13. Shapiro IM, Layfield R, Lotz M, Settembre C, Whitehouse C. Boning up on autophagy: the role of autophagy in skeletal biology. *Autophagy*, 2014;10:7-19.
14. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 2014;94:25-34.
15. Bonewald LF. Osteocytes. En: *The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 38-45.
16. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*. 2008;42:606-15.
17. Plotkin LI, Bellido T. Comment on Osteocytes: masters orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int.* 2014;95:382-3.
18. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2010;21:1457-69.
19. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int.* 2014;94:5-24.
20. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26:229-38.
21. Nguyen AM, Jacobs CR. Emerging role of primary cilia as mechanosensors in osteocytes. *Bone*. 2013;54:196-204.
22. Srinivas V, Bohensky J, Zahm AM, Shapiro IM. Autophagy in mineralizing tissues: microenvironmental perspectives. *Cell Cycle.* 2009;8:391-3.
23. Cuervo AM, Macian F. Autophagy and the immune function in aging. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:97-104.
24. Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Res.* 2014;24:92-104.
25. Zahm AM, Bohensky J, Adams CS, Shapiro IM, Srinivas V. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors. *Cells Tissues Organs.* 2011;194:274-8.
26. Chen K, Yang YH, Jiang SD, Jiang LS. Decreased activity of osteocyte autophagy with aging may contribute to the bone loss in senile population. *Histochem Cell Biol.* 2014;142:285-95.
27. Yang Y, Zheng X, Li B, Jiang S, Jiang L. Increased activity of osteocyte autophagy in ovariectomized rats and its correlation with oxidative stress status and bone loss. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;451:86-92.
28. Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, Yao W, Lane NE, Bonewald LF, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2479-88.
29. Yao W, Dai W, Jiang JX, Lane NE. Glucocorticoids and osteocyte autophagy. *Bone*. 2013;54:279-84.

30. Kar R, Riquelme MA, Hua R, Jiang JX. Glucocorticoid-Induced Autophagy Protects Osteocytes Against Oxidative Stress Through Activation of MAPK/ERK Signaling. *JBMR Plus*. 2018;3:e10077.
31. Gómez-Vaquero C. Osteoporosis (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. En: Manual SER de enfermedades reumáticas. 6ª edición. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 549-55.
32. Seeman E, Martin TJ. Co-administration of Antiresorptive and Anabolic Agents: A Missed Opportunity. *J Bone Miner Res*. 2015;30:753-64.
33. Mellibovsky Saidler L, Díez Pérez A. Qué significa la calidad ósea. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2006;7:165-76.
34. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep*. 2014;3:481.
35. Parfitt AM. The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone*. 2000;26:319-23.
36. Negishi-Koga T, Takayanagi H. Bone cell communication factors and Semaphorins. *Bonekey Rep*. 2012;1:183.
37. Teti A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation. *Bonekey Rep*. 2013;2:449.
38. Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters'. *Trends Mol Med*. 2014;20:449-59.
39. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6323-31.
40. Velasco J, Riancho JA. La vía Wnt y el hueso, *REEMO*. 2008; 17:5-9.
41. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19:179-92.
42. Guañabens N, Gifre L, Peris P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:90-7.
43. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008;57:684-94.
44. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int*. 2000;11:905-13.
45. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
46. Consensus Development Conference on Osteoporosis. Hong Kong, April 1-2, 1993. *Am J Med*. 1993;95:1S-78S.

47. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1049-56.
48. Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86-8.
49. Kanterewicz E, Peris P, Puigoriol E. Prevalence of densitometric osteoporosis and osteopenia in Spain. *Bone.* 2011;48:667;668-9.
50. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, Del Río L, Rosique P. Grupo de investigadores del estudio de Fracturas Osteoporóticas de Osona. Relación del telopéptido 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.
51. Sanfelix-Genoves J, Reig-Molla B, Sanfelix-Gimeno G, Peiro S, Graells-Ferrer M, Vega-Martinez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone.* 2010;47:610-6.
52. Sanfelix-Genoves J, Sanfelix-Gimeno G, Peiro S, Hurtado I, Fluixa C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int.* 2013;24:1045-55.
53. Sanfelix-Genovés J, Hurtado I, Sanfeliix-Gimeno G, Peiró S. Prevalence of osteoporosis in the ESOSVAL cohort: reply to the comment by Pedrera-Zamorano et al. *Osteoporos Int.* 2013;24:1925-6.
54. Diaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Rhone-Poulenc Rorer editores. *Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española.* Madrid: EDIMSA, D.L.; 1996. p.95-117.
55. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Pariente E, Castillo J, Prieto-Alhambra D, González-Macías J. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab.* 2018;36:103-110.
56. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* 2000;11:897-904.

57. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2010;21:53-60.
58. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, 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 Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.
59. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27:1281-1386.
60. Isales CM, Seeman E. Menopause and Age-related Bone Loss. En: *The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 155-61.
61. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2029-2049. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
62. Binkley N, Morin SN, Martineau P, Lix LM, Hans D, Leslie WD. Frequency of normal bone measurement in postmenopausal women with fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2020;31:2337-2344.
63. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25:1439-43.11.
64. Naranjo-Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya-Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15:188-210.
65. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:115-34, vii.
66. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:1009-20.

67. Watts NB. Effects on the skeleton from medications used to treat nonskeletal disorders. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 482-6.
68. Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2010;17:135-9.
69. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44.
70. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-7.
71. Premaor MO, Compston JE, Fina Aviles F, Pages-Castella A, Nogues X, Diez-Perez A, et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1771-7.
72. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA; EU Review Panel of IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8:137.
73. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int*. 2000;11:577-82.
74. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med*. 1997;103:305-42S.
75. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993; 8:1137-48.
76. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine*. 2009;76:241-7.
77. Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos [Prevalence of vertebral fracture in population older than 50 years in Asturias (Spain) defined following different radiological criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:326-31.

78. Kanterewicz E, Puigoriol E, Garcia-Barrionuevo J, del Rio L, Casellas M, Peris P. 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.
79. Kanterewicz E, Puigoriol E, Rodríguez Cros JR, Peris P. Prevalent vertebral fractures and minor vertebral deformities analyzed by vertebral fracture assessment (VFA) increases the risk of incident fractures in postmenopausal women: the FRODOS study. *Osteoporos Int.* 2019;30:2141-2149.
80. Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL. Revisión de la incidencia de la fractura de cadera en España. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2015;7: 115-120.
81. Pages-Castella A, Carbonell-Abella C, Aviles FF, Alzamora M, Baena-Diez JM, Laguna DM, et al. "Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study". *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:79.
82. Sáez-López P, Ojeda-Thies C, Alarcón T, Muñoz Pascual A, Mora-Fernández J, González de Villambrosia C, et al. Registro Nacional de Fracturas de Cadera (RNFC): resultados del primer año y comparación con otros registros y estudios multicéntricos españoles [Spanish National Hip Fracture Registry (RNFC): First-year results and comparison with other registries and prospective multi-centric studies from Spain]. *Rev Esp Salud Publica.* 2019;93:e201910072.
83. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:671-85.
84. Unitat d'Informació i Coneixement. CatSalut. Programa de prevenció i atenció a la cronicitat. Departament de Salut. Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Informes breus 2019; 25. Fractura de fèmur a Catalunya. Anys 2012-2016. [Internet] [Consultado 28 Nov 2020]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/coneix-catsalut/presentacio/publicacions/informes-breus/>
85. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513-21.
86. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med.* 2017;281:300-310.
87. Tebe C, del Rio LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di Gregorio S, et al. Risk factors for fragility fractures in a cohort of Spanish women. *Gac Sanit.* 2011;25:507-12.

88. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, et al. The use of 2-, 5-, and 10-year probabilities to characterize fracture risk after a recent sentinel fracture. *Osteoporos Int.* 2020. En premsa.
89. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-3.
90. Warriner AH, Patkar NM, Yun H, Delzell E. Minor, major, low-trauma, and high-trauma fractures: what are the subsequent fracture risks and how do they vary? *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9:122-8.
91. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007;297:387-94.
92. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
93. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16:581-9.
94. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215:515-26.
95. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-97.
96. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, Diez-Perez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50:373-7.
97. Tebe Cordomi C, Del Rio LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom.* 2012;16:231-7.
98. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguye A, Zwart M, Guell S, et al. FRAX(R) tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
99. Ordás-Calvo C, Ballina-García FJ, Jalón-Monzón A, Álvarez-Castro C, Viña-Alonso LM, Rodríguez-Pérez A. Una osteopenia radiológica. *Med Integr.* 2000;36:253-60.
100. Resnick D, Kransdorf MJ. Osteoporosis. En: Versión en español de Bone and Joint Imaging. 3ª edición. Philadelphia: Elsevier-Masson; 2006. p. 537-58.

101. Cerdà D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Surís X, Guañabens N. Identificación de las características clínicas y alteraciones analíticas asociadas a la fractura vertebral en mujeres con osteoporosis posmenopáusica [Identification of clinical features and laboratory abnormalities associated with the development of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:626-30.
102. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*. 2008;43:1115-21.
103. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16:455–66.25.
104. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, et al. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom*. 2015;18:274–86.
105. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. 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.
106. 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 Miner Res*. 2014;29:518-30.
107. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score. En: *The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 277-286.
108. 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.
109. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23:1489-501.
110. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom*. 2013;16:287-296.
111. McCloskey E V., Odén 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.



112. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey E V., Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216–24.
113. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P, Kanterewicz E. Utilidad del Trabecular Bone Score en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Clin Esp*. 2018;218:121–7.
114. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014;47:435–48.
115. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int*. 2015;26:1773–80.
116. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8661.
117. 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.
118. Xue Y, Baker AL, Nader S, Orlander P, Sanchez AJ, Kellam J, et al. Lumbar Spine Trabecular Bone Score (TBS) Reflects Diminished Bone Quality in Patients With Diabetes Mellitus and Oral Glucocorticoid Therapy. *J Clin Densitom*. 2018;21:185–92.
119. 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.
120. O'Gradaigh D, Debiram I, Love S, Richards HK, Compston JE. A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporos Int*. 2003;14:13-8.
121. 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.
122. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2012;15:260-6.
123. Zeytinoglu M, Jain RK, Vokes TJ. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Bone*. 2017;104:54-65.
124. Bazzocchi A, Spinnato P, Fuzzi F, Diano D, Morselli-Labate AM, Sassi C, et al. Vertebral fracture assessment by new dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone*. 2012;50:836-41.

125. Griffith JF, Genant HK. Diagnosis and Classification of Vertebral Fracture. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 319-330.
126. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4215-22.
127. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395-411.
128. Prince RL, Lewis JR, Lim WH, Wong G, Wilson KE, Khoo BC, Zhu K, Kiel DP, Schousboe JT. Adding Lateral Spine Imaging for Vertebral Fractures to Densitometric Screening: Improving Ascertainment of Patients at High Risk of Incident Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2019;34:282-289.
129. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, Olenginski TP, Schousboe JT. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom.* 2013;16:482-8.
130. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6508-15.
131. Nishiyama KK, Dall'Ara E, Engelke K. Advanced techniques of bone mass measurements and strength in adults. En: The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 260-271.
132. Zysset PK, Dall'ara E, Varga P, et al. Finite element analysis for prediction of bone strength. *Bonekey Rep.* 2013;2:386
133. Zysset P, Qin L, Lang T, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *J Clin Densitom.* 2015;18:359-92.
134. Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, et al. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2012;27:808-16.
135. Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, et al. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36:27-39.

136. Väänänen SP, Grassi L, Flivik G, Jurvelin JS, Isaksson H. Generation of 3D shape, density, cortical thickness and finite element mesh of proximal femur from a DXA image. *Med Image Anal.* 2015;24:125-134.
137. Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, Güerri-Fernández R, Nogués X, Randall C, et al. Bone Tissue Properties Measurement by Reference Point Indentation in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1651-6.
138. Herrera S, Diez-Perez A. Clinical experience with microindentation in vivo in humans. *Bone.* 2017;95:175-182.
139. Szulc P, Bauer DC, Eastell R. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. En: *The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 293-301.
140. Guañabens N, Peris P, Monegal A. Bone Turnover Markers: A Clinical Review. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2015; 13:83-97.
141. Guañabens N, Filella X, Monegal A, Gomez-Vaquero C, Bonet M, Buquet D, et al. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:293-303.
142. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:908-923.
143. Recker RR, Moreira CA. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. En: *The American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9ª edición. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. p. 310-8.
144. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61:7-16.
145. Chotiyarnwong P, McCloskey E V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol .* 2020;16:437-447.
146. Chiodini I, Merlotti D, Falchetti A, Gennari L. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:721-732.
147. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1:e000014.
148. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17:1–7.
149. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int.* 2019;30:1145–56.
150. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis update. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:388–93.

151. Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Yogendran M, Metge CJ, Leslie WD. The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: A population-based cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40:1736–41.
152. Trijau S, De Lamotte G, Pradel V, Natali F, Allaria-Lapierre V, Coudert H, et al. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: Results from a public health insurance database. *RMD Open*. 2016;2:e000249.
153. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777–87.
154. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016;27:1709–18.
155. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Lin CJF, Maricic M, O'Malley CD, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2016;27:3239–49.
156. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39:253–9.
157. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, Abad Hernandez MA, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy *Epidemiology of musculoskeletal disorders*. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:4–13.
158. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, et al. High frequency of vertebral fracture and low bone quality in patients with rheumatoid arthritis—Results from TOMORROW study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:398–404.
159. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med*. 2005;257:374–84.
160. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2547–56.
161. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:133-144.
162. Hernández MV, Guañabens N, Alvarez L, Monegal A, Peris P, Riba J, Ercilla G, Martínez de Osaba MJ, Muñoz-Gómez J. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int*. 2004;74:284-93.

163. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319–28.
164. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guañabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osteoporosis: a comparative study. *Thorax.* 1991;46:803-6.
165. 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.
166. Sutter S, Nishiyama KK, Kepley A, Zhou B, Wang J, McMahon DJ, et al. Abnormalities in cortical bone, trabecular plates, and stiffness in postmenopausal women treated with glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4231–40.
167. Adami G, Rahn EJ SK. Glucocorticoid-induced osteoporosis: from clinical trials to clinical practice. *Ther Adv Musculoskelet Dis Rev.* 2019;11:1–11.
168. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:292–9.
169. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate Therapy Prevents Corticosteroid-Induced Bone Loss: A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2309–18.
170. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1006–13.
171. Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen J, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: A 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:260–6.
172. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.
173. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1253–63.

174. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:445–54.
175. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104:1363–74.
176. Yao W, Cheng Z, Pham A, Busse C, Zimmermann EA, Ritchie RO, et al. Glucocorticoid-induced bone loss in mice can be reversed by the actions of parathyroid hormone and risedronate on different pathways for bone formation and mineralization. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3485–97.
177. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44:202–11.
178. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: A 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol.* 2009;36:1705–14.
179. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:277–85.
180. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:242–7.
181. Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2013;24:263–9.
182. Overman RA, Gourlay ML, Deal CL, Farley JF, Brookhart MA, Layton JB. Fracture rate associated with quality metric-based anti-osteoporosis treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015;26:1515–24.
183. Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, Adachi JD, Cadarette SM. Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses. *J Bone Miner Res.* 2018;33:419–29.

184. Axelsson KF, Nilsson AG, Wedel H, Lundh D, Lorentzon M. Association between alendronate use and hip fracture risk in older patients using oral prednisolone. *JAMA*. 2017;318:146–55.
185. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Alendronate use and the risk of nonvertebral fracture during glucocorticoid therapy: A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:306–13.
186. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1–23.
187. Lipton A. The safety of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:305–13.
188. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3346–55.
189. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, et al. Trabecular Bone Score in Patients With Chronic Glucocorticoid Therapy–Induced Osteoporosis Treated With Alendronate or Teriparatide. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2122–8.
190. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Mörücke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid- induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1355–68.
191. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33:783–94.
192. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. *Bone*. 2015;75:222–8.
193. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521–37.
194. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375:1532–43.
195. Sato AY, Cregor M D-, Calle J, Condon KW, Allen MR, Peacock M, Plotkin LI BT. Protection From Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Anti-Catabolic Signaling in the Absence of Sost/Sclerostin. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1791–802.

196. Achiou Z, Toumi H, Touvier J, Boudenot A, Uzbekov R, Ominsky MS, et al. Sclerostin antibody and interval treadmill training effects in a rodent model of glucocorticoid-induced osteopenia. *Bone*. 2015;81:691–701.
197. Yao W, Dai W, Jiang L, Lay EYA, Zhong Z, Ritchie RO, et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength. *Osteoporos Int*. 2016;27:283–94.
198. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC SJ. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern M*. 1996;156:1173–7.
199. Crawford BAL, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3167–76.
200. Shen J, Griffith JF, Zhu TY, Tang P, Kun EW, Lee VK, et al. Bone Mass, Microstructure, and Strength Can Discriminate Vertebral Fracture in Patients on Long-Term Steroid Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3340-3349.
201. Roux JP, Wegrzyn J, Boutry S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int*. 2013;24:2455-60.
202. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone*. 2015;79:259-66.
203. Ramalho J, Marques IDB, Hans D, Dempster D, Zhou H, Patel P, et al. The trabecular bone score: Relationships with trabecular and cortical microarchitecture measured by HR-pQCT and histomorphometry in patients with chronic kidney disease. *Bone*. 2018;116:215-220.
204. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res*. 2012;27:2223-30.
205. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, Tanaka T, Sueishi M, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1671-7.
206. Arnaud L, Nordin A, Lundholm H, Svenungsson E, Hellbacher E, Wikner J et al. Effect of Corticosteroids and Cyclophosphamide on Sex Hormone Profiles in Male Patients With Systemic Lupus Erythematosus or Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1272-9.



207. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. *Urol Clin North Am.* 2016;43:163-76.
208. Ilias I, Zoumakis E, Ghayee H. An overview of glucocorticoid induced osteoporosis. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc; 2018 [Consultado 28 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905202>.
209. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:129-37.
210. Adler RA, Hochberg MC. Glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:481-4.
211. Morel G, Biver E, Borg S, Chopin F, Hoppé E, Rajzbaum G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: when and who should we treat? *Joint Bone Spine.* 2011;78:S214-7.
212. Roux C, Orcel P. Steroid induced osteoporosis: prevention and treatment. *Rev Med Interne.* 2003;24:384-8.
213. Gu G, Hentunen TA, Nars M, Härkönen PL, Väänänen HK. Estrogen protects primary osteocytes against glucocorticoid-induced osteoporosis. *Apoptosis.* 2015;10:583-95.
214. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:98-109.
215. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011;365:62-70.
216. Robinson DE, van Staa TP, Dennison EM, Cooper C, Dixon WG. The limitations of using simple definitions of glucocorticoid exposure to predict fracture risk: A cohort study. *Bone.* 2018;117:83-90.
217. Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJ, Bijlsma JW. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:288-93.
218. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol.* 2004;31:1083-7.
219. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012;91:225-43.
220. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-45.

221. Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med.* 1993;234:237-44.