



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA OSTEOPOROSIS EN
HOMBRES Y MUJERES CON FRACTURA DE CADERA.**

Cristina Escorial Moya

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctora en Medicina
y Cirugía, realizada bajo la dirección de los profesores Dr. D.
Ramón Pérez Cano y Dra. Dña. M^a Josefa Montoya García.**

Sevilla, Julio de 2009

A mis padres, por una vida dedicada y llena de amor.

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, al Dr. Ramón Pérez Cano por abrirme las puertas a la investigación y en especial a la Dra. M^a Josefa Montoya García, por su gran dedicación, apoyo, paciencia, cariño e inestimable ayuda, sin ella no hubiera podido concluir este proyecto. Pepa, espero cultivar la amistad que nació en estos años contigo, así como seguir trabajando y aprendiendo junto a ti.

A los Dres. Carlos Iturrate Vázquez y Fernando Sáenz López de Rueda, Jefes de Servicio de Traumatología del Hospital Virgen Macarena, por acogerme en sus Unidades para llevar a cabo este trabajo. A todo el personal sanitario, en especial a enfermería, por colaborar gratuitamente en él.

A mi maestro, el Dr. Alfonso Cruz Caballero, por enseñarme a dar los primeros pasos en la medicina y a volar sólo.

Y a mi familia, el motor de mi vida. A mis padres, José Antonio y Cristina, por brindarme una vida llena de amor y de oportunidades, por los valores que me han transmitido, por ayudarme a elegir, desde la libertad, el camino a seguir en la vida; a mi querido hermano Javier por su apoyo desde el silencio; a Antonio por su presencia, por estar siempre animándome a concluir y a Conchi por su cariño y sus palabras de aliento en los momentos difíciles. Les dedico mi tesis, porque gracias a ellos veo cumplido este proyecto.

INDICE	Página
• Introducción.	5
1.- Concepto.	6
2.- Epidemiología.	7
3.- Factores de riesgos.	21
• Objetivos.	47
• Material y métodos.	49
1.- Población estudiada.	50
2.- Encuesta de datos recogidos.	51
3.- Variables registradas.	51
4.- Analítica.	55
5.- Radiografía simple de columna dorsal y lumbar.	58
6.- Variables densitométricas.	59
7.- Análisis estadístico.	60
• Resultados.	61
1.- Resultados de pacientes con fractura de cadera (casos) y personas sin fractura (controles).	62
2.- Resultados de pacientes con fractura de cadera (casos) y personas sin fractura (controles) en el grupo de mujeres estudiadas.	77
3.- Resultados de pacientes con fractura de cadera (casos) y personas sin fractura (controles) en el grupo de hombres estudiados.	91
4.- Resultados de hombres y mujeres con fractura de cadera (casos).	106
• Discusión.	125
• Conclusiones .	146
• Bibliografía.	149

INTRODUCCIÓN.

1.- CONCEPTO.

La osteoporosis se define como una enfermedad del esqueleto caracterizada por la existencia de un compromiso de la resistencia del hueso que predispone a la persona a padecer fracturas óseas¹. En la práctica clínica el diagnóstico de esta enfermedad se basa en la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) y/o en detectar la presencia de fracturas por fragilidad, ya que hasta el momento actual no disponemos de técnicas que nos permitan la evaluación de la arquitectura ósea “in vivo”.

La densitometría ósea permite determinar de una manera precisa e inocua la masa ósea en las diferentes partes del esqueleto donde se producen las fracturas osteoporóticas, y es capaz de predecir el riesgo de dicha fractura a largo plazo por lo que la valoración de la misma la convierte en un método muy útil en el diagnóstico de los pacientes con osteoporosis². A mediados de la década de los 90 un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso unos criterios diagnósticos de osteoporosis y osteopenia basados en la determinación de de la DMO. Se considera que existe osteoporosis cuando los valores de masa ósea, determinados por densitometría, se sitúan por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE) del pico de masa ósea o máximo valor de masa ósea alcanzado en la mujer joven, osteopenia cuando los valores de masa ósea se sitúan entre 1 y 2.5 DE por debajo de dicho valor y se habla de osteoporosis establecida a las situaciones en las que concurren osteoporosis densitométrica y fracturas osteoporóticas. Esta definición, en rigor, sólo es válida para la mujer, de raza blanca postmenopáusica, ya que fue este grupo de población el único que se tuvo en cuenta por la OMS para enunciar estos criterios y, además, se sabe que este nivel de corte, de -2.5, para establecer el diagnóstico de la enfermedad se eligió de una manera arbitraria, basado, por una parte, en la continua relación entre la DMO y el riesgo de padecer fracturas, y por otra, en que la población de mujeres que quedaba bajo él era proporcionalmente semejante a la que se había comprobado se producían fracturas osteoporóticas³. Clásicamente la osteoporosis es una enfermedad considerada propia de la mujer, sin embargo hoy es sabido que también tiene su importancia en el sexo masculino, aunque no existe una definición, desde el punto de vista densitométrico para este género. A falta de la misma, para su diagnóstico se han propuesto fundamentalmente dos tipos de criterios. El primero de ellos defiende utilizar como punto de referencia el mismo valor absoluto de masa ósea que para la mujer (la

media juvenil femenina menos 2.5 DE); el segundo considera que debe ser la media juvenil masculina menos 2.5 DE, el valor que debe constituir el punto de referencia⁴. Dado que este último es más alto que el primero, ya que la media juvenil masculina es superior a la media juvenil femenina, deja por debajo un número de personas mayor y por tanto, clasifica un mayor número de varones como enfermos. El segundo criterio, basado en los datos de la población masculina, parece ser más acorde con el número de varones que acaba padeciendo fractura osteoporótica, por lo que se tiende a considerar éste preferiblemente.

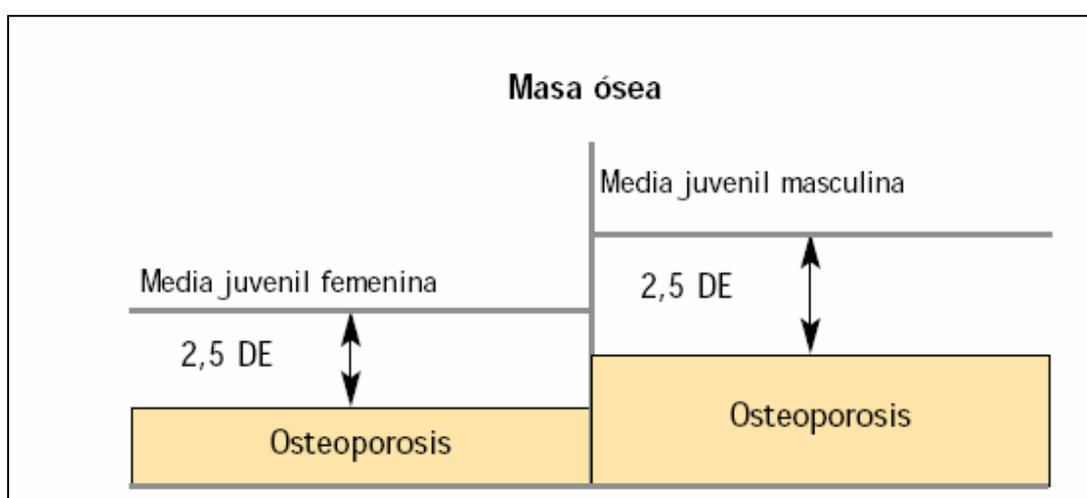


Figura 1. Osteoporosis en hombres y mujeres: una historia sobre umbrales de densidad de mineral de hueso y cadera fractura el riesgo. Tomada de: De Late CE, Van der Klift M, Hofman A, Pols HA. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. J Bone Miner Res 2002, 17:2231-6⁴.

2.- EPIDEMIOLOGIA

La osteoporosis es reconocida como un problema de salud de gran magnitud a nivel mundial debido tanto a su alta prevalencia, al coste socioeconómico que conlleva, a su alta morbilidad y disminución de calidad de vida, así como la mayor tasa de mortalidad que estos pacientes presentan tras sufrir fracturas osteoporóticas. Para conocer la magnitud de la incidencia y prevalencia del problema podemos basarnos en valoraciones realizadas a partir de dos tipos de estudios, por una parte, los de masa ósea, y por otra, los que han analizado la frecuencia de fracturas no traumáticas.

Hoy día se conocen datos sobre prevalencia de la enfermedad e incidencia de los distintos tipos de fracturas más comunes, como la de cadera y vertebrales, de gran variedad de poblaciones tanto americanas, europeas, australianas como japonesas. Basándonos en términos de DMO y según los criterios de la OMS para la definición de osteoporosis, se estima que en América el 30% de las mujeres postmenopáusicas tienen osteoporosis, incrementándose la prevalencia de forma progresiva a partir de los 45 años. Así, un estudio realizado en Rochester (Minnesota) por Melton y cols. nos muestra una prevalencia de osteoporosis de un 7.6% entre los 50-59 años, del 11.8% entre los 60-69 y llega a elevarse al 25% en el periodo de 70-79 años⁵. Datos sobre Suiza señalan, igualmente, que la prevalencia de osteoporosis en las mujeres por encima de 50 años se sitúa en el 31%, afectándose tres veces menos los hombres, con un valor de 8,3%⁶.

En la cohorte de Rotterdam se han estudiado 7806 habitantes mayores de 55 años para investigar la incidencia y los factores de riesgo asociadas a enfermedades crónicas, entre ellas las de aparato locomotor, como la osteoporosis. Entre las valoraciones realizadas se incluyó medición de masa ósea por DXA en cuello de fémur y se pudo comprobar que la prevalencia de osteoporosis densitométrica en la mujer era de 29.1%, para una edad media de 68.3 años, y en el hombre de algo menos que la mitad, de un 12%, para una edad de 67 años. En ambos sexos se vio que la enfermedad era más frecuente a medida que aumentaba la edad, llegando a afectar al final de la vida, a una edad de 85 ó más años al 57% y al 36.3% de la población de mujeres y hombres, respectivamente (figura 2)⁷.

En el estudio NHANES III (third Nacional Health and Nutrition Examination Survey) se estimó también la prevalencia de osteoporosis por densitometría en la población adulta de EEUU. Igualmente los datos están basados en resultados de DMO medida por DEXA en cuello de fémur en una población de 3090 hombres y 3311 mujeres, resultando padecer osteoporosis por encima de los 50 años entre un 13-18 % de las mujeres y osteopenia entre un 37-50 %. En los hombres según se considerara el punto de corte el valor de la DMO a la edad adulta del sexo femenino o masculino cambia la proporción de afectados, de manera que considerando los valores obtenidos en mujeres la prevalencia de osteoporosis en el varón de más de 50 años sería de 1-4 % y la de osteopenia del 15-33%; mientras que si se consideran los valores obtenidos en su mismo sexo, lo que parece más correcto como ya hemos comentado, la prevalencia sería de 3-6 % de osteoporosis y del 28-47 % de

osteopenia⁸. Nuevamente una prevalencia algo inferior de la mitad en los hombres respecto a las mujeres pero no por ello valores despreciables.

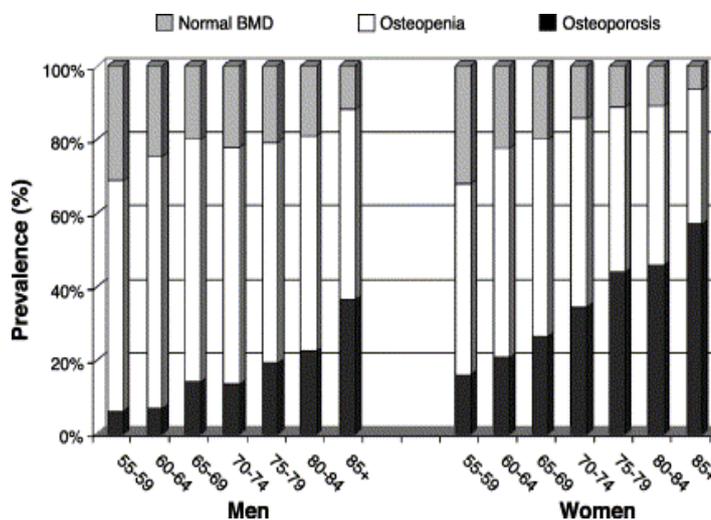
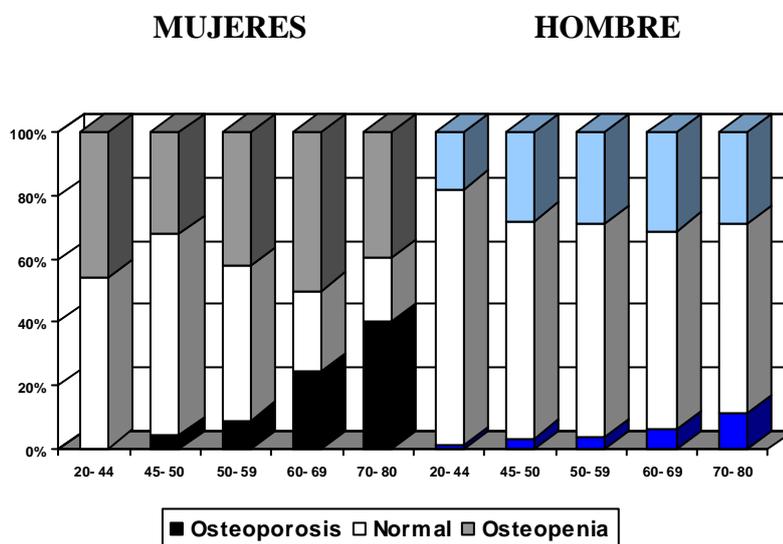


Figura 2. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en hombres y mujeres por T-scores genero específicos. Tomada de: Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34(1):195-202 ⁷.

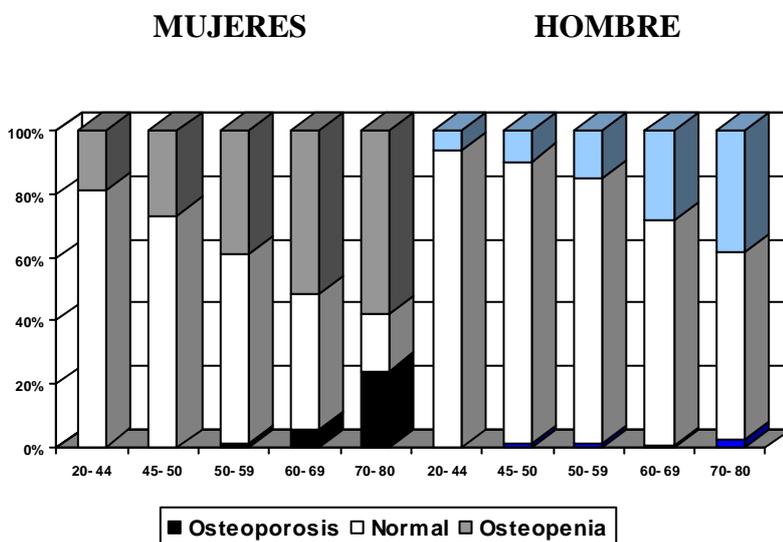
En España, Díaz Curiel y cols, han estimado que la magnitud del problema puede ser incluso algo más acentuada, como lo demuestra un estudio multicéntrico poblacional amplio que ha analizado un total de 1305 mujeres y 1137 hombres de igual o más de 20 años a las que se valoró la DMO de columna y cuello de fémur⁹, comprobándose que la prevalencia global de osteoporosis en la población femenina española es del 11.13 %, si tenemos en cuenta los valores de columna lumbar, y de 4,29 %, respecto a los de cadera, con un incremento progresivo con la edad, estimándose una prevalencia por encima de los 50 años, y teniendo en cuenta los valores tanto de columna como de cuello de fémur, del 26,07 %. En los hombres la prevalencia de osteoporosis es de menor cuantía en todas las edades, respecto a las mujeres, y con un incremento muy escaso con la edad, llegando a ser del 4.2 % en mayores de 50 años y teniendo en cuenta cualquier localización medida a nivel de esqueleto central. En las figuras 3 y 4 se puede apreciar el porcentaje de mujeres y hombres, por décadas de edad, divididos en las tres categorías, según la OMS, resultando siempre un mayor número de casos diagnosticados de osteoporosis por los valores

obtenidos en región lumbar frente a los de cadera, de manera que la cifra total de mujeres osteoporóticas en nuestra población se sitúa, según este estudio, en torno a los 2.000.000 y de hombres alrededor de 550.000^{10,11,12}. Un estudio más reciente realizado es Asturias, en una población de 308 sujetos, mayores de 50 años, valorándose la masa ósea en columna y cuello de fémur y considerándose como osteoporóticos a todos los casos cuyo valor de DMO era inferior a -2.5 DS del valor a la edad adulta joven masculina en cualquiera de las 4 localizaciones medidas (columna, fémur total, trocanter o cuello de fémur) señala una prevalencia de la enfermedad en hombres mayores de 50 años del 8.1%, con un aumento con la edad, aunque de forma ligera¹³.

A: COLUMNA LUMBAR



B: CUELLO DE FEMUR



	MUJERES		HOMBRES	
	LUMBAR	FEMORAL	LUMBAR	FEMORAL
EDAD	% OSTEOPOROSIS			
20 - 44	0.3	0.2	1.4	0.2
45 - 50	4.3	0	3.4	1.1
50 - 59	9.1	1.3	3.7	1.1
60 - 69	24.3	5.7	6.1	0.6
70 - 80	40	24.2	11.3	2.6

Figuras 3 y 4. Porcentaje de mujeres y hombres con osteoporosis, osteopenia y normales, en columna y cuello de fémur, según los criterios de la OMS en la población española.

En resumen, podemos considerar que, teniendo en cuenta los valores de masa ósea, se diagnostican de osteoporosis como media 3-4 mujeres por cada hombre en la población general mayor de 50 años, y esta relación va disminuyendo a medida que la edad avanza, llegando a ser de 2:1 en las últimas décadas. Por tanto, la osteoporosis masculina, si bien con algo de mayor retraso que la femenina, no es nada despreciable.

Una forma mejor de evaluar el problema de la osteoporosis es cuantificar la magnitud de las fracturas a las que da origen. Las fracturas osteoporóticas son las denominadas fracturas por fragilidad, es decir, las que se producen por un traumatismo mínimo, desde una altura no superior a la de la persona que la padece y sin contribución de la aceleración. Si bien, se ha de reconocer que cualquier fractura, incluso la traumática, es más común que ocurra en un hueso poco resistente y, por tanto, osteoporótico. La magnitud de esta enfermedad, en términos de fractura, ha sido evaluada a nivel mundial por un estudio realizado en el año 2000 y publicado en el 2006¹⁴. Se estimó que durante ese año se habían producido unos **9.0** millones de fracturas osteoporóticas, de las cuales **1.6** millones corresponden a fracturas de cadera, **1.7** millones a las de antebrazo y **1.4** millones a las vertebrales clínicas (Figura 5).

EDAD	CADERA			ANTEBRAZO			COLUMNA			HÚMERO			OTRAS			TOTAL		
	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total
50-54	30	24	54	72	247	319	140	95	235	47	73	120	350	192	542	639	631	1269
55-59	38	36	74	84	181	265	66	63	129	17	50	68	517	164	681	722	494	1216
60-64	58	67	124	60	210	270	97	112	209	26	47	72	237	149	387	478	584	1065
65-69	68	104	172	70	186	256	60	118	178	23	95	118	276	215	491	497	719	1216
70-74	80	166	246	14	184	198	80	158	239	33	78	111	195	204	400	403	791	1194
75-79	81	221	302	15	135	150	54	145	199	16	82	98	93	258	351	259	840	1099
80-84	68	213	281	9	77	86	33	74	107	8	37	45	143	180	323	261	581	842
85-89	48	189	237	5	68	73	18	60	77	6	41	47	67	174	241	143	531	674
90-94	17	89	106	2	32	34	6	28	34	2	19	21	24	82	106	51	250	301
95+	4	27	30	0	10	10	1	8	10	0	6	6	5	24	29	11	75	86
Total	409	1137	1627	332	1328	1660	554	862	1416	178	528	706	1909	1641	3550	3463	5496	8959

Figura 5. Estimación del número de fracturas (X1.000) divididas por edad y sexo a lo largo del mundo, en el año 2000. Tomada de: Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2006;17: 1726-33¹⁴.

Consideradas todas las fracturas la incidencia máxima fue entre 50-59 años y disminuyeron con la edad. Para el caso de las fracturas de cadera el rango de edad en el que fueron más frecuentes fue entre 75-79 años, en ambos sexos (Figura 5). La mayor incidencia ocurría en Europa (**36,6 %**) y alrededor del 61% de las fracturas osteoporóticas se producían en mujeres, siendo la ratio general mujer/hombre de **1.6** (Figura 6).

Dependiendo de la edad la localización de las fracturas varía, así las de antebrazo y columna vertebral ocurren más frecuentemente entre los 50-75 años, mientras que las de cadera suelen ser las más comunes entre 70-85 años, siendo bastante comunes también las de húmero alrededor de los 70 años (Figura 7).

REGIÓN	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	PORCENTAJE	M/H
África	205	207	412	0.7	1.0
América	2,621	6,375	8,999	16.0	2.4
Este del Mediterráneo	746	789	1,535	2.7	1.1
Europa	6,650	13,927	20,577	36.6	2.1
Sudeste de Asia	4,169	4,453	8,622	15.3	1.1
Oeste del Pacífico	7,067	9,003	16,069	28.6	1.3
Mundo	21,457	34,755	56,212	100	1.6

Figura 6. Prevalencia estimada de fracturas osteopóroticas (x 1.000) en diferentes regiones del mundo (M/H = ratio Mujer/Hombre). Tomada de: Johnel O, kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 2006;17: 1726-33¹⁴.

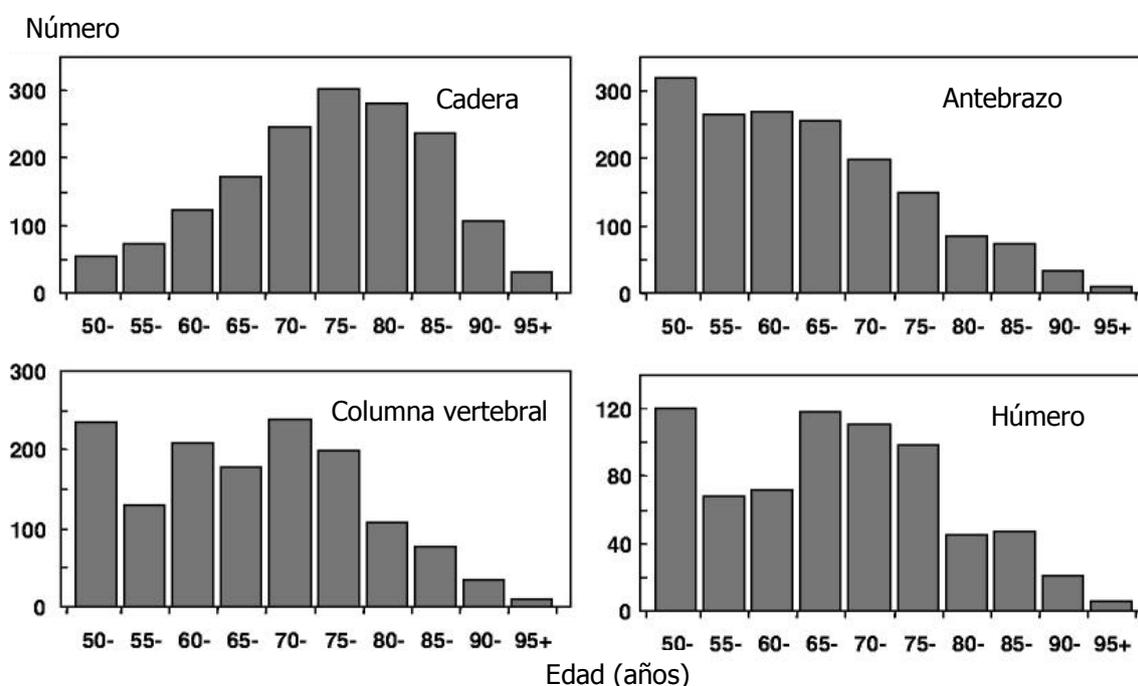


Figura 7. Incidencia de distintas localizaciones de fracturas osteopóroticas, según la edad, en el año 2000 a nivel mundial. Tomada de: Johnel O, kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 2006 ;17: 1726-33¹⁴.

LOCALIZACION	HOMBRES	MUJERES	Total	PORCENTAJE	M/H
CADERA	490	1,137	1,627	18.2	2.3
ANTEBRAZO	332	1,328	1,660	18.5	4.0
VERTEBRAL	554	862	1,416	15.8	1.6
HUMERO	178	528	706	7.9	3.0
OTRAS	1,909	1,641	3,550	39.6	0.9
TOTAL	3,463	5,496	8,959	100	1.6

Figura 8. N° Estimado de fracturas (x 1.000) y su localización en hombres y mujeres, a nivel mundial en el año 2000 (M/H ratio mujeres/hombres). Tomada de: Johnel O, kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2006 ;17: 1726-33¹⁴.

Las fracturas que fueron más comunes en las mujeres, respecto a los hombres, fueron las de cadera, antebrazo, columna y húmero que suponían en el sexo femenino el 70%, 80%, 58% y 75%, respectivamente. Las de otras localizaciones fueron más comunes en los hombres (Figura 8).

Según se desprende de estudios realizados en Reino Unido por Donalson et al, la incidencia de fracturas en general, es mayor a medida que la población envejece, de manera que la tasa de éstas comienza a incrementarse en mujeres, después de los 44 años, coincidiendo con el momento de la menopausia, y en hombres después de los 74 años, pero como se puede apreciar son curvas muy paralelas aunque retrasada en el tiempo la obtenida en el hombre respecto a la mujer¹⁵ (Fig. 9)

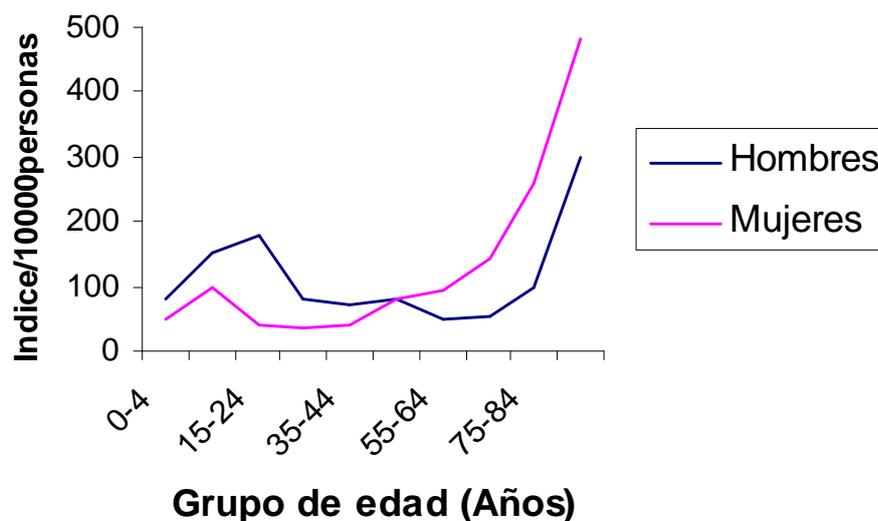


Figura 9. Incidencia de fracturas anuales por 10.000 personas en hombres y mujeres. Tomada de: Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health*. 1990;44(3):241-5¹⁵.

En la figura 10 se puede demostrar el clásico estudio de Riggs y Melton¹⁶ en el que se comparan la incidencia de algunas de las fracturas típicamente osteoporóticas en hombres y mujeres, a medida que se incrementa la edad. Se observa, por una parte que la tasa de fracturas osteoporóticas, en general, está incrementada unas tres veces en mujeres respecto a los hombres. Por otra, se ve como las fracturas vertebrales son las más comunes, comienzan a ser más frecuentes a partir de los 60 años, mientras que las de muñeca presentan un ascenso a edades más precoces, hasta la edad de 60-70 en que se estabilizan. Las de cadera experimentan un ascenso a partir de los 65 años para de una forma también exponencial, como las vertebrales, seguir aumentando el resto de años de vida, llegando a superar, en frecuencia a las de Colles.

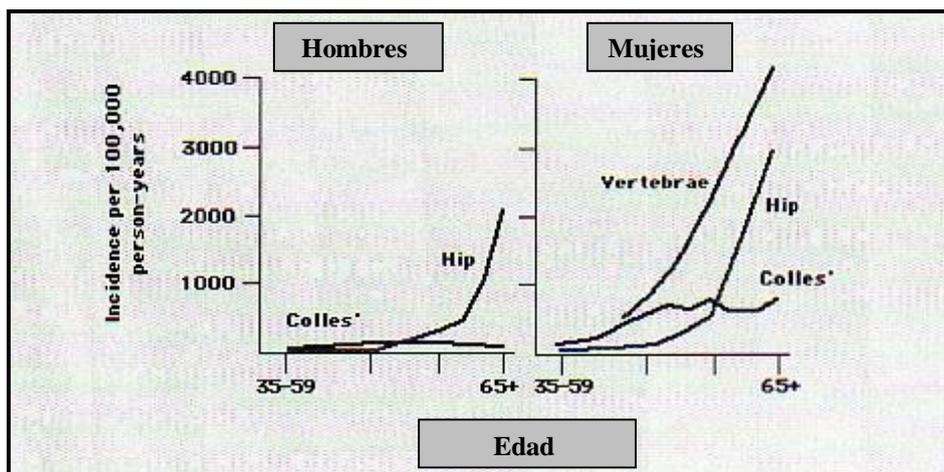


Figura10. Incidencia de fracturas vertebrales, cadera y colles en hombres y mujeres con la edad. Tomada de: Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. N Engl J Med. 1986;314(26):1676-86¹⁶.

Entre las personas que vivan más allá de los 90 años, se considera que el **33%** de las mujeres y el **17%** de los hombres padecerán una fractura de cadera. De manera que el riesgo en una mujer de raza caucásica a la edad de 50 años de padecer este tipo de fractura es alrededor del **16%** versus al **5%** en el hombre¹⁷. Como se puede observar, al igual que cuando considerábamos el diagnóstico de osteoporosis basándonos en la densitometría ósea, los hombres padecen una tercera parte de las fracturas que ocurren en la mujer, pero no por ello la cantidad es despreciable.

En la cohorte de Rotterdam⁷, ya comentada, se analiza la incidencia de fracturas no vertebrales de personas mayores de 55 años de esta población noruega, tras un periodo de seguimiento medio de 6,8 años. La incidencia fue de 25/ 1.000 personas/ año en mujeres y de 9,6 / 1.000 personas/ año en los hombres, siendo todas las localizaciones más comunes en el sexo femenino (valor promedio más elevado de 2.3 en mujeres respecto a hombres), siendo en ambos sexos los lugares predominantes de fracturas la muñeca, húmero proximal y cadera. Como puede observarse en la figura 11, en ambos sexos, la incidencia de fracturas de cadera se incrementa de forma exponencial. Además, se puede comprobar como la incidencia de fracturas de este tipo es igual en ambos sexos, aunque con un retraso de 5 años, como ya también ha sido señalado por otros autores¹⁸. En mujeres se vio que la fractura de húmero aumentó moderadamente con la edad, mientras la de muñeca lo hizo de

forma marcada a partir de los 55 años, estabilizándose sobre los 70. En los hombres las de húmero experimentaron sólo un ligero incremento con la edad mientras las de muñeca mostraron el mayor ascenso a partir de los 75 años.

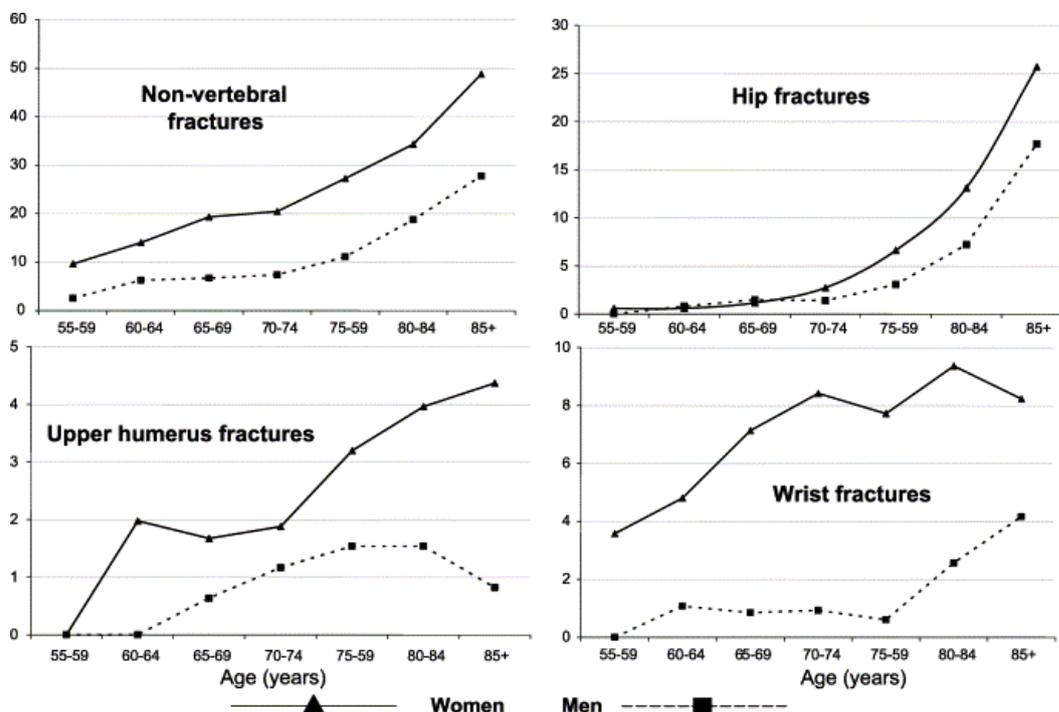


Figura 11. Incidencia de fracturas no vertebrales /1000 personas /año, clasificadas según categorías de 5 años de edad. Tomada de: Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004;34(1):195-202¹⁹.

La incidencia de fractura de cadera ha sido ampliamente valorada en múltiples partes del mundo observándose una amplia variación entre distintos países que a veces ha alcanzado cotas de diferencias superiores a 10 veces de unas regiones a otras. El estudio MEDOS valoró la incidencia de fractura de cadera en personas de 50 años o mayores, en países del sureste de Europa, de la cuenca mediterránea, entre los que se encuentra España y Sevilla como uno de los centros de estudio, en el año 1989. En este estudio se incluyen datos de nuestra población, en Sevilla, aportados por nuestro grupo de investigación. En una población total de unos 3 millones de personas se registraron 3.706 fracturas de cadera, correspondiendo a una proporción de 6.6 hombres y 16.8 mujeres fracturadas por cada

10.000 habitantes. En este estudio se pudo observar, una vez más, que la incidencia de fractura de cadera varía de un país a otro e incluso en un mismo país entre diferentes regiones y además, salvo una excepción, como ocurrió en un área rural de Turkía, la incidencia en el sexo femenino era superior al masculino para cualquier rango de edad, alcanzando una tasa media mujer: hombre de 3-4:1, si bien llegó a ser hasta 4.7:1 en algunas regiones como Sevilla. En la figura 12 se pueden observar gráficamente la tasa de incidencias por edad y género²⁰.

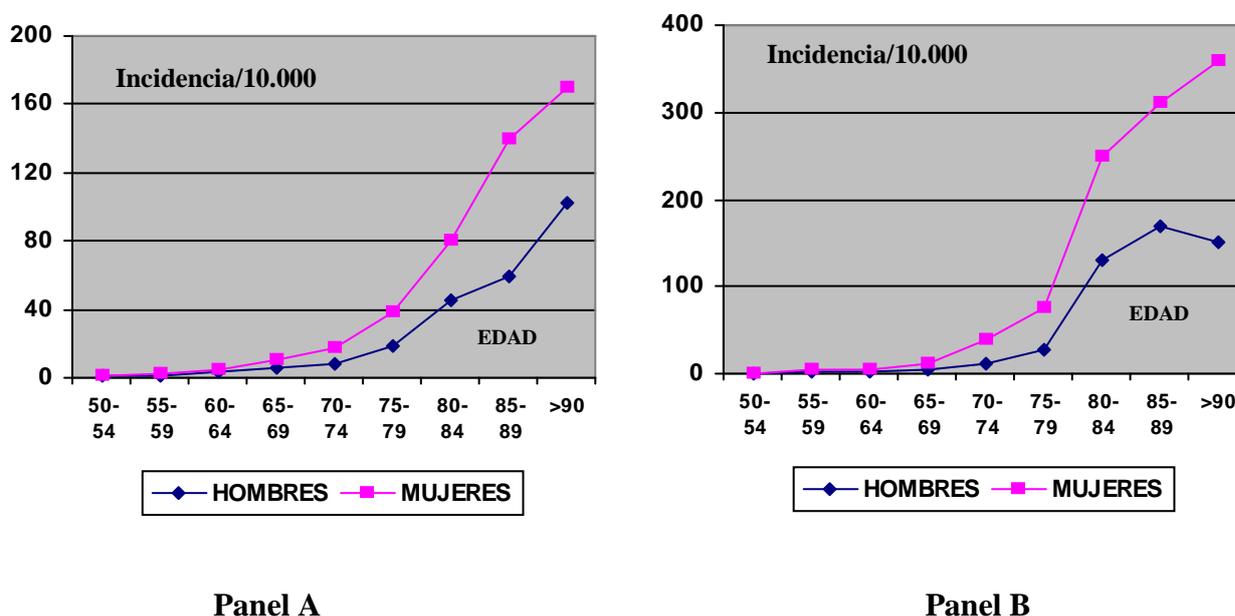


Figura 12. Incidencia anual de población con fractura de cadera en personas mayores o iguales a 50 años (casos/10.000), en países del sureste de Europa en general (panel A) y en la región de Sevilla (panel B). Tomada de: Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis G, Mazzuoli GF, Miravet L, Passeri M, Pérez Cano R, Rapado A, Ribot C. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. Osteoporos Int. 1994; 4(5):253-63²⁰.

Un estudio más reciente del año 2000 realizado en Cantabria señala tasas brutas cada vez más elevadas de fractura de cadera en ambos géneros, debido al envejecimiento de la población, con tasa ajustada por edad que prácticamente no han variado en los últimos 14 años. En este estudio se comprobó, una vez más, una mayor incidencia de fractura de cadera en la población femenina, con una proporción bruta mujer: hombre de 4.7, pero bastante menor si los datos eran ajustados por edad, alcanzando entonces el valor de 1.9 y

muy semejante esta proporción a la que se obtuvo en 1988 de 1.8²¹. Los resultados pueden ser observados gráficamente en la figura 13.

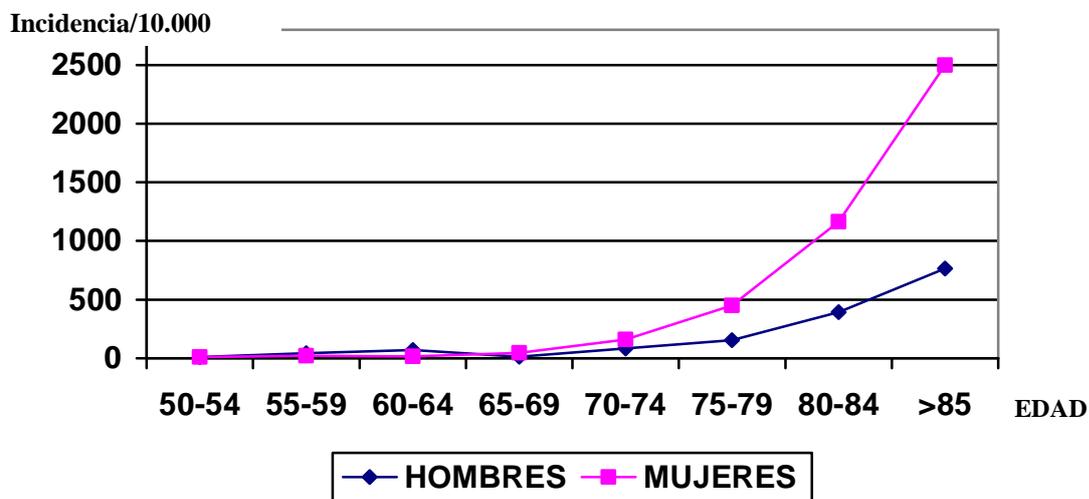


Figura 13. Incidencia anual de Fractura de cadera en hombres y mujeres mayores de 50 años en Cantabria, según datos del año 2000. Tomada de: Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, Llorca J, González-Macías J. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):464-70²¹.

Otra diferencia importante entre la osteoporosis de la mujer y hombre, desde el punto de vista epidemiológico, está en relación con la morbilidad, calidad de vida y mortalidad que experimentan los pacientes una vez que ocurre la fractura. En este sentido tenemos datos fundamentalmente de las fracturas vertebrales y de cadera, que han sido las más estudiadas. Las fracturas vertebrales originan una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud, en ambos sexos por igual, fundamentalmente en los dominios que exploran la función física (según el cuestionario SF-36). Las de cadera, sin embargo, aumentan la morbilidad y producen una pérdida de funciones físicas, que es más acentuada en el hombre²². Ambas fracturas vertebrales y de cadera, ocasionan un incremento de la mortalidad que es superior significativamente en hombres, respecto a mujeres. Así se pudo comprobar en un amplio estudio una ratio de la mortalidad estandarizada por la edad en mujeres de **2.18** (95% CI, 2.03-2.32) para las fracturas de cadera y **1.66** (95% CI, 1.51-1.80) para las vertebrales, comparado con las respectivas para los hombres de **3.17** (95%, 2.90-3.44) y **2.38** (95% CI, 2.17-2.59)²³. Este incremento en la mortalidad tras fracturas osteoporóticas, más llamativo en los hombres se produce para todos los rangos de edad y

es mantenido en el tiempo, no sólo en el periodo de hospitalización sino también tras el alta hospitalaria^{24,25}. Las figuras 14 y 15 son representativas de estos hechos.

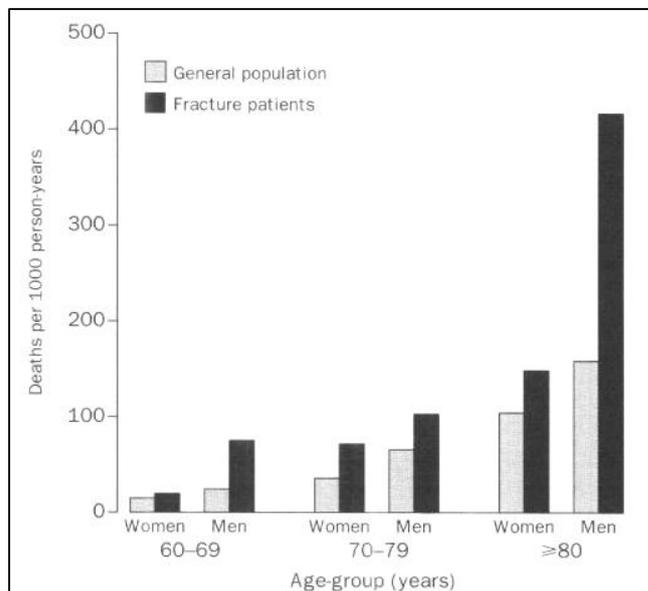


Figura 14. Índices de mortalidad para pacientes de fractura y población general por sexo y categoría de edad. Tomada de: Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. Lancet 1999; 353: 878-882²⁴.

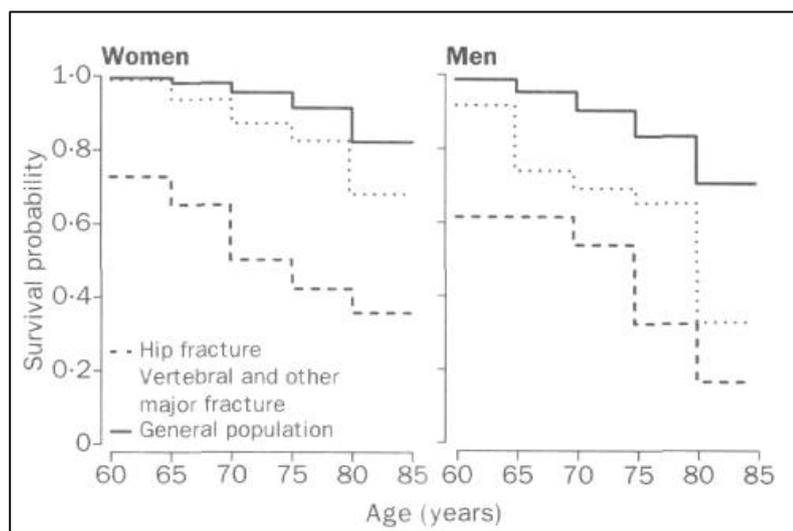


Figura 15. Probabilidad de supervivencia acumulada por sexo y tipo de fractura. Tomada de: Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. Lancet 1999; 353: 878-882²⁴.

3.- FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial, en cuya etiología contribuyen tanto factores genéticos como ambientales, dependientes del estilo de vida, enfermedades concomitantes y toma de determinados fármacos con efecto deletéreo para el metabolismo óseo. Por tanto es más preciso hablar de factores de riesgo que de causas. La lista de factores de riesgo de la osteoporosis es larga y existe una enorme variabilidad entre la repercusión de unos y de otros, a la vez que cada uno de ellos puede influir sobre los demás. Es aceptado que el factor aislado que ofrece más información pronóstica sobre el desarrollo de fracturas es la densidad mineral ósea, no obstante cada tipo específico de fractura cuenta con un determinado perfil de factores de riesgo. Por otra parte, algunos estudios han señalado que el número de factores de riesgo que está presente en un paciente concreto es de gran importancia como predictor de sufrir fracturas, lo cual incluso, es independiente del valor de masa ósea²⁶. Entre estos factores se incluye:

- Edad: es más frecuente en el último tercio de la vida
- Factores genéticos:
 - Masa ósea
 - Calidad del hueso.
 - Sexo: más común en la mujer que en el hombre
 - Raza: superior en la raza blanca, respecto a la negra
 - Carácter familiar: las hijas de madres con fractura de cadera presentan con mayor frecuencia fracturas osteoporóticas. Se han descrito varios genes relacionados con una menor masa ósea y/o mayor riesgo de fracturas.
 - Hábito constitucional delgado. Un índice de masa corporal inferior a 19 es considerado que incrementa la probabilidad de padecer fracturas osteoporóticas en ambos sexos.
- Factores higiénico-dietéticos y estilo de vida
 - Hábitos dietéticos, Vitamina D, calcio, proteínas y otros nutrientes
 - Tabaco y alcohol
 - Actividad Física
 - Funciones superiores

- Factores hormonales:
 - Tiempo de exposición a las hormonas sexuales, de manera que la incidencia de la osteoporosis es mayor si la menopausia es precoz, la menarquia tardía, hay baches amenorreicos o existe hipogonadismo.
 - Hipertiroidismo
 - Déficit de GH e IGF
 - Hiperparatiroidismo
 - Diabetes Mellitus
 - Déficit de Leptina

- Circunstancias asociadas a una mayor frecuencia de caídas
- Antecedentes personales de fracturas previas
- Estados patológicos y toma de medicación.

3.1. DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

La densidad mineral ósea es la mejor variable aislada para predecir el riesgo de fractura osteoporótica en la mujer postmenopáusicas. En la actualidad, hay suficiente evidencia como para afirmar que a medida que disminuye la DMO, aumenta el riesgo de fractura tanto a nivel vertebral como periférico^{27,28}. Si bien en algunas fracturas, como las periféricas, el factor traumático (las caídas en las fracturas de cadera) suele tener un papel predominante como determinante de las mismas, en otras, como ocurre en las fracturas vertebrales, la DMO es más influyente²⁹. El umbral de fracturas se ha definido como el valor de DMO por debajo del cual se considera que aumenta significativamente el riesgo de fractura. De forma arbitraria y aproximada se suele situar en 2 DE por debajo de los niveles premenopáusicos (-2 DE de la escala T)¹⁷. El riesgo de fractura aumenta aproximadamente al doble por cada desviación estandar de disminución de la DMO, medida por densitometría³⁰ y algunos autores han llegado a afirmar que aumenta aproximadamente tres veces el riesgo relativo de fractura de cadera³¹.

El nivel de riesgo calculado varía en función de la técnica empleada, de la localización del esqueleto que se evalúa y del tipo de fractura que se pretende predecir. En general cada localización que se mide cuenta con una mejor sensibilidad y especificidad para valorar el

riesgo en ella, como se puede observar en la figura 16, dónde se representan los incrementos en el riesgo de fractura, de cada una de las localizaciones del esqueleto, por cada descenso de 1 D.S.³⁰.

MEDICION	Fx ANTEBRAZO	Fx CADERA	Fx VERTEBRAL	Cualquier Fx
Radio distal	1.7 (1.4–2.0)	1.8 (1.4–2.2)	1.7 (1.4–2.1)	1.4 (1.3–1.6)
Cuello femoral	1.4 (1.4–1.6)	2.6 (2.0–3.5)	1.8 (1.1–2.7)	1.6 (1.4–1.8)
Columna Lumbar	1.5 (1.3–1.8)	1.6 (1.2–2.2)	2.3 (1.9–2.8)	1.5 (1.4–1.7)

Figura 16. Incremento en el riesgo de fractura por cambios en la DMO³⁰.

De todas, la valoración que se considera que es mejor, para predecir el riesgo de fractura en general y de cadera en particular, es la cuantificación de DMO en cuello o cadera total. Ha habido ciertas discrepancias a la hora de considerar si la predicción de riesgo de fractura de los valores de DMO éran similares en hombres y mujeres. En este sentido, algunos autores habían señalado que en la mujer el riesgo relativo de fractura osteoporótica por cada descenso en 1 D.S era superior (de 2.4) al de los hombres (1.1)³². Esto se había atribuído a que el pico de masa ósea en el hombre era del orden de 10-15% más elevado, el tamaño óseo diferente y a que en él las pérdidas no eran bruscas, como en la etapa postmenopáusica, sino lentas, paulatinas y a edades más avanzadas³³. Para otros autores, la relación del valor absoluto de la DMO y el riesgo de fractura era considerado algo mayor en el hombre que en la mujer. Esto se atribuía, en parte a que para una misma disminución de DMO los hombres tienden a tener mayor edad que las mujeres, por lo que otro factor independiente, la edad, estaba influyendo³⁴.

Un metaanálisis que valora una gran población de hombres y mujeres distribuidos en 12 cohortes internacionales ha llegado a la conclusión que la valoración de DMO en cuello femoral como predictor de fractura de cadera en ambos sexos tiene un valor similar, de 2.94 en hombres y de 2.88 en mujeres y de cualquier fractura osteoporótica 1.41 y 1.38, respectivamente, por cada D.S. descendida en la masa ósea. Otro aspecto importante que debemos de considerar es el hecho de que el incremento de riesgo de fractura con los descensos de la DMO no es igual a lo largo de la vida, sino que varía con la edad, pero de forma también semejante en ambos sexos. De manera que de un riesgo de fractura de

cadera de 3.68 a la edad de 50 años se pasa a 1.93 a los 85 años, como valor medio general en hombres y mujeres³⁵.

A pesar de que está aceptado de una forma general que el valor de masa ósea se relaciona con el riesgo futuro de padecer fracturas osteoporóticas, y que esta relación es de igual magnitud en hombres y mujeres, como acabamos de comentar, no debemos olvidar que se trata de una variable específica pero poco sensible. De hecho en el estudio de Róterdam se refleja que, en términos absolutos, la mayoría de las fracturas no vertebrales ocurren a un nivel de masa ósea superior al considerado como osteoporótico de -2.5 T-score. Como se puede observar en la figura 17 sólo el 44% de las fracturas no vertebrales ocurrieron en mujeres con una T-score inferior a -2.5, porcentaje que fue incluso más bajo en hombres, de solo el 21 %. Para las fracturas de cadera el porcentaje de mujeres y hombres con valor densitométrico de osteoporosis fue del 64% y del 39%, respectivamente; para las de muñeca y húmero proximal, aproximadamente la mitad de las mujeres y el 19% y 36% de los hombres, respectivamente⁷.

Además de todo lo señalado, la DMO es uno de los determinantes de la calidad ósea. Como tal entendemos el conjunto de características inherentes al hueso que condicionan su resistencia y por tanto el riesgo a padecer fracturas. Ésta va a depender, en líneas generales, además de la DMO, de las propiedades biomecánicas de su componente material, de sus dimensiones y del grado de remodelado²⁹.

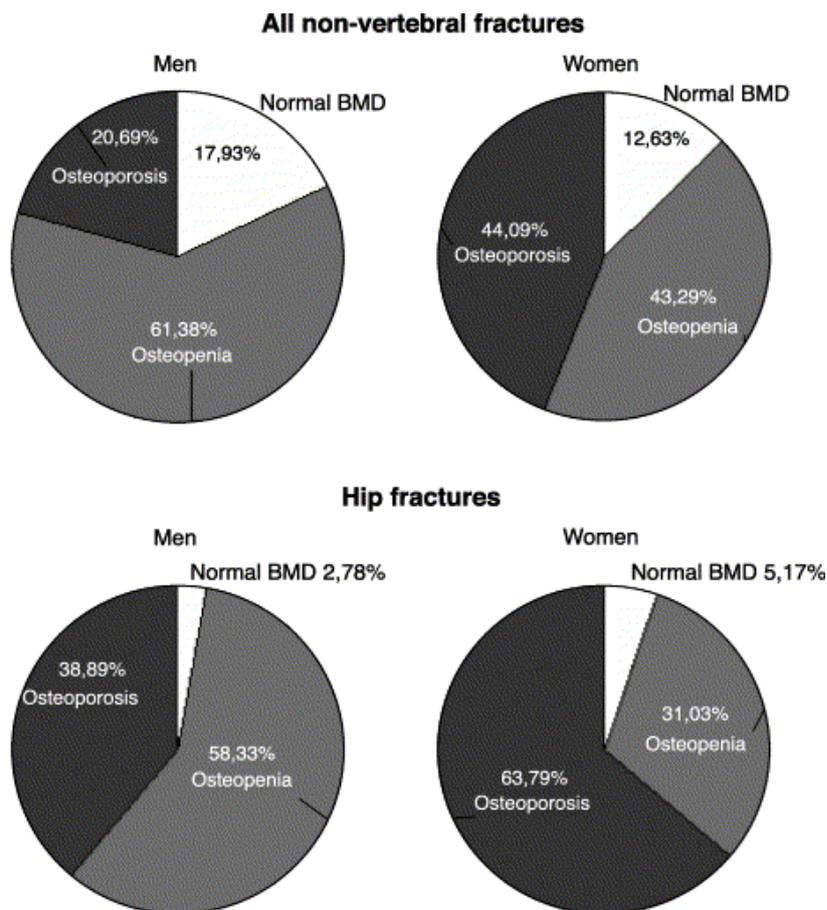


Figura 17. Porcentaje de fracturas no vertebrales, de cadera, región superior del humero y muñeca en hombres y mujer con DMO en rango osteoporótico, osteopénico o normal, usando los criterios de la OMS y los valores de T-SCORE específico para su sexo⁷.

3.2. CALIDAD ÓSEA.

Se sabe que no sólo la cantidad de masa ósea es importante como determinante de fractura, sino que la arquitectura y tamaño del hueso, la microarquitectura, condicionada por la actividad de remodelado, y la composición orgánica y mineral son factores que influyen en el riesgo de fractura. Todos ellos son considerados como elementos que definen la calidad ósea.

- Arquitectura y tamaño: La forma y el tamaño del hueso constituyen un factor importante en la resistencia de este, siendo muy manifiesto en la extremidad superior del fémur. La longitud del cuello femoral predice la fractura de cadera con independencia de la edad, la DMO del cuello femoral y el tamaño del hueso³⁶. Esto puede explicar la menor incidencia de fracturas en las mujeres asiáticas y de raza negra, que tienen un cuello femoral más

corto^{37,38}. Otras medidas que también pueden predecir las fracturas de cadera, y que se detectan por radiología convencional de pelvis, son la disminución del espesor de la corteza de la diáfisis y del cuello femoral, el aumento de la amplitud intratrocanterea, la disminución del índice de trabéculas tensiles de la parte superior del ángulo ojival (todas ellas se detectan por radiología convencional)³⁹, la disminución del ángulo cuello-diáfisis y del área de sección del cuello (medidas por DXA)⁴⁰. El tamaño del hueso también influye en su resistencia. El esqueleto del hombre es más voluminoso que el de la mujer y esto puede explicar, en parte la menor frecuencia de fracturas respecto a la mujer. Este aspecto cobra especial importancia en los huesos largos, en los cuales la resistencia se relaciona con el diámetro⁴¹. Tras la menopausia aumenta ligeramente la aposición perióstica, pero menos que el diámetro medular, con lo cual disminuye el espesor de la cortical y aumenta la fragilidad⁴².

- Microarquitectura del hueso: Se relaciona con el grado de remodelado. El tejido óseo reacciona a las presiones mecánicas que se lleva a cabo por la llamada unidad multicelular básica. Está constituida por osteoclastos que reabsorben el hueso y osteoblastos que forman la matriz orgánica u osteoide. Cada ciclo dura entre 3 y 6 meses, y afecta a un 3-5% de la cortical y un 25% del hueso trabecular por año. Posteriormente el osteoide se mineraliza.

La aceleración del remodelado en la postmenopausia y en la vejez aumenta el número de cavidades de resorción y da lugar a perforación, discontinuidad y desaparición de las trabéculas, sobre todo las que reciben menos presión. De esta forma aumenta la fragilidad ósea, independientemente de la DMO⁴³. La resistencia ósea se reduce al disminuir el espesor y aumentar la porosidad del hueso cortical⁴⁴. El aumento de los valores de los marcadores de remodelado se asocia con un acusado incremento de riesgo de fracturas, independientemente de la DMO^{45,46}. Cuando la estructura se somete a un peso o presión, se producen alteraciones microscópicas conocidas como daño de fatiga. El remodelado reemplaza las zonas afectadas en el hueso normal en caso de uso ordinario⁴⁷. Cuando el aparato de remodelado es defectuoso o la presión es excesiva, la destrucción es más intensa que la reparación, con lo cual se acumula el daño de fatiga y el hueso se debilita localmente⁴⁸. Tan pernicioso para la resistencia del hueso es el exceso de remodelado, que altera la estructura ósea, como el remodelado insuficiente, incapaz de reparar el daño de fatiga.

- Composición orgánica y mineral de la matriz: La resistencia del hueso también está alterada por la presencia de colágeno inmaduro, en el que hay una reducción de los puentes de unión entre sus moléculas. La resistencia ósea depende de la composición mineral, pero la capacidad para deformarse varía en función de la composición de la matriz. La calidad de los cristales de hidroxiapatita depende del tamaño, perfección e impurezas que contengan. El exceso de pequeños o grandes cristales disminuye la resistencia ósea⁴⁹. El grado de mineralización está inversamente relacionado con la intensidad del remodelado.

3.3. EDAD.

La osteoporosis y las fracturas óseas que origina es un proceso que acompaña al envejecimiento, siendo los dos determinantes fundamentales de este hecho la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y la mayor propensión a la caída con la edad. La edad es considerada un factor de riesgo independiente de fractura y así, mientras que los cambios de masa ósea podrían explicar un incremento en la tasa de fractura de cadera entre los 50 a los 80 años de unas 4 veces, realmente este llega a ser de unas 30 veces, indicando que a lo largo de la vida el incremento de la edad es aproximadamente 7 veces más importante que los cambios de DMO⁵⁰. Cualquiera que sea la valoración que consideremos para definir la enfermedad, en ambos sexos, se detectan muchos más casos a medida que la vida avanza, pero, según algunos autores, existen diferencias en cuanto a los patrones de variación con el paso de los años en hombres y mujeres. Así en la población española la osteoporosis afecta a un 26% de las mujeres mayores de 50 años y al 40% de las mayores de 70¹⁰, mientras que en los hombres ocurre alrededor del 4.2% en mayores de 50 años y del 11.30% en mayores de 70 años^{9,51}. En el mismo sentido, con la edad, hay un incremento exponencial en la incidencia de las fracturas en ambos sexos, llegando a ser en mujeres mayores de 60 años casi 7 veces mayor que la tasa de las de 55 años, pero de sólo un 50% mayor, para el caso de los hombres⁵².

Prácticamente todos los tipos de fracturas osteoporóticas se ven incrementadas a medida que la edad avanza, salvo las de antebrazo en el sexo masculino, y este incremento parece alcanzar un efecto plateau, e incluso un descenso, a partir de los 80 años tanto en hombres como en mujeres⁵³.

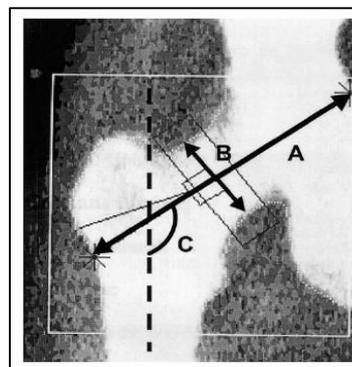
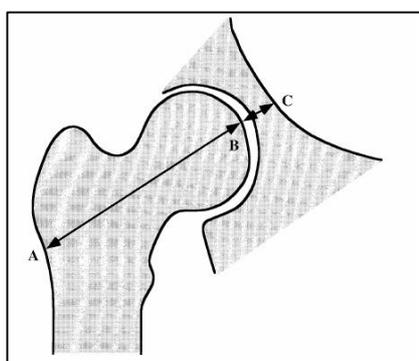
Hay algunas diferencias entre sexos también según el tipo de fracturas, así las vertebrales son más comunes en varones hasta los 65 años, a partir de esta edad se hacen más

frecuentes en mujeres y en ellas el incremento con los años es de mayor magnitud que el que ocurre en varones (el porcentaje en hombres de 55-59 años es de 18.5%, de 21% entre 60-64, 20.9% entre 65-69, 20.7% entre 70-74 y 29.1% entre 75-79; frente a 14.6%, 16.8%, 23.5%, 27.2% y 34.8% en mujeres, respectivamente, para cada grupo⁵⁴). Otros autores, sin embargo, han señalado que el incremento en las fracturas vertebrales es del doble entre los 50-85 años pero semejante en ambos géneros⁵⁰. Con respecto a las fracturas de cadera se ha señalado que la edad incrementa su incidencia pero de forma semejante en ambos sexos. Así, asumiendo un valor de masa ósea estable de -2.5 D. E., el considerado como umbral de la enfermedad, la probabilidad de fractura de cadera a 10 años en Suecia es muy semejante en hombres y mujeres, variando en un rango entre 1.4 y 11.5% en mujeres de 45- 80 años y en el hombre de 2.2- 14.2% de 45-75 años⁵⁰. Otros estudios han venido también a demostrar que con el envejecimiento la tasa de incidencia de fracturas de cadera en hombres se aproxima a las mujeres, siendo la relación mujer/varón de 4.5, 1.5 y de 1.9 en los grupos de edad correspondientes a los 60-69, 70-79 y en mayores de 80 años, respectivamente⁵⁵.

3.4. SEXO.

Se sabe que la osteoporosis es más común en las mujeres y ya desde su descripción en 1941 se consideró como osteoporosis postmenopáusica por relacionarse con la deprivación de estrógenos propia de esta etapa de la mujer, aunque desde hace unos años se reconoce que la osteoporosis masculina representa un importante problema de salud pública en cuanto al número de fracturas y la importante morbimortalidad que le acompaña. El porcentaje de osteoporosis densitométrica global en nuestro país en la población femenina es el 12.73% (10.92%-14.54%), lo que representa 1.693.000-2.255.000 de mujeres afectadas, mientras que en la masculina es de 4.15% (2.99%-5.31%), lo que supone que entre 418.000 y 743.000 varones españoles padecen la enfermedad¹¹. En la actualidad se calcula que afecta a una de cada tres mujeres y a uno de cada doce hombres. Se considera que, al menos en parte, esta diferencia puede estar ocasionada porque la osteoporosis del varón está infradiagnosticada. En términos de fracturas, las vertebrales y de cadera tienen doble incidencia en mujeres respecto a los varones y la de colles es cinco veces mayor en el sexo femenino en comparación con el masculino. La tasa de fractura vertebral estandarizada por edad es de 10.7 por 1000 personas año en mujeres y 5.7 en varones. En

términos absolutos la relación de padecer una fractura de cadera entre mujer/hombre es de 3 y si se corrige por la edad pasa a ser de 2, aproximadamente⁵⁶. A esta diferencia por sexos contribuyen múltiples factores, entre los cuales se encuentran: que el pico de masa ósea que se adquiere en el varón es más elevado y la pérdida de densidad mineral ósea que se produce a partir de los 50 años lo hace con mayor lentitud y menor intensidad en hombres. Otro hecho importante que diferencia la osteoporosis del hombre y la mujer es que entre un 50-70 % de las formas de osteoporosis del varón son consideradas secundarias, incluyendo como factores más comúnmente implicados el hipogonadismo, la toma de esteroides, el hipertiroidismo primario, al alcoholismo crónico, los trastornos intestinales que cursan con malabsorción, la hipercalciuria idiopática y las enfermedades malignas^{57,58,59,60,61}, mientras que en la mujer, el mayor porcentaje de osteoporosis son primarias. El cese de la función gonadal durante la menopausia es el factor patogénico predominante en el sexo femenino, lo cual condiciona una pérdida de masa ósea intensa y acelerada, que no es producida a lo largo de la vida en ninguna etapa en el varón^{62,63,64}. Otro aspecto que puede contribuir a las diferencias, en cuanto a fracturas de cadera osteoporóticas, entre hombres y mujeres es la forma y el tamaño del fémur, la cual es responsable importante de la resistencia ósea. La longitud del cuello femoral (Fig.18- AC), es decir, la distancia entre el trocanter y la pelvis interna, predice la fractura de cadera con independencia de la edad, la DMO, el propio tamaño del hueso³⁶. Son también variables predictivas: la disminución del espesor de la corteza de la diáfisis y del cuello femoral, el aumento de la amplitud intertrocanterea y disminución del índice de trabéculas tensiles de la parte superior del ángulo ojival³⁹; así como la disminución en el área de sección del cuello (Fig 19- B) y en el ángulo cuello-diáfisis (Fig 19-C)⁴⁰.



Figuras 18 y 19. Medidas en el fémur predictivas de fractura de cadera.

De esta forma, cuellos femorales más amplios y ejes mayores contribuyen a tener mayor riesgo de padecer una fractura de cadera⁶⁵. Los varones tienen los huesos más grandes, la interrupción de la arquitectura trabecular y la reabsorción trabecular son menores, la expansión periostica durante el envejecimiento es mayor y hay menos porosidad intracortical⁶⁶. Todo esto puede contribuir a la menor tasa de fracturas.

3.5. DIFERENCIAS RACIALES.

Las mujeres de raza negra presentan menor tasa de fracturas que las mujeres de raza blanca y si bien es verdad que una disminución en la DMO de cadera total y cuello femoral van asociados con un mayor riesgo de fractura en ambas razas, en las mujeres negras existe menor riesgo de fractura que las blancas, en todos los niveles de DMO⁶⁷. En los varones la osteoporosis es también menos frecuente en la raza negra, respecto a la blanca, lo cual se atribuye a que en los hombres ancianos de raza negra son mayores los niveles de DMO, especialmente en el cuello femoral, por lo que se explica la reducida incidencia de fractura de cadera en ellos⁶⁸. Además, también en ellos se detecta una menor pérdida de masa ósea y una velocidad de remodelado más lenta⁶⁹, lo cual contribuye de forma añadida al cómputo de la menor tasa de fracturas descrita en varones de esta raza. Algún trabajo aislado, sin embargo, demuestra que no existen diferencias sustanciales de DMO entre las dos razas⁸.

3.6. CARÁCTER FAMILIAR.

Estudios familiares y de gemelos demuestran que existe un fuerte componente genético en la osteoporosis, así una historia materna de padecer esta enfermedad, y en especial si existe antecedente de fractura de cadera, confiere a los hijos, de ambos sexos, un incremento en el riesgo de presentar una fractura osteoporótica, riesgo que es independientemente de la DMO^{70,71}. Las fracturas de cadera y no las de otras localizaciones son las que se ha visto constituyen un factor de riesgo en la descendencia, sobre todo las ocurridas en madres de menos de 80 años. Este riesgo es fundamentalmente para llegar a presentar una fractura

también de cadera, si bien se comprueba que incrementa también la probabilidad de deformidad vertebral, particularmente en hombres⁷². No todos los autores llegan a la misma conclusión señalando que este factor de riesgo es importante en el sexo femenino pero no en el varón. Así, un estudio realizado en Glasgow en pacientes varones por encima de 50 años que habían padecido fractura no traumática se comprobó que la historia familiar de osteoporosis estaba presente en el 8.3% de los casos, en pacientes con o sin diagnóstico de osteoporosis densitométrica, sin embargo no fue un factor de riesgo asociado a las fracturas de cadera⁷³.

La evidencia más clara de la importancia genética en la osteoporosis deriva de los estudios de la DMO en gemelos⁷⁴. Se estima que la heredabilidad de la DMO determina entre un 50-80% de la variación de sus valores y el resto sería debido a factores ambientales. Se ha considerado que factores genéticos pueden manifestarse con diferencias en el pico de DMO, alcanzado tras completar el período de crecimiento, o como diferencias en la velocidad de pérdida de masa ósea con la edad. Hay estudios que apuntan que algunos factores ambientales pueden modificar notablemente el efecto de factores genéticos sobre el hueso, entre ellos la dieta, el ejercicio y la exposición al sol. De esta manera podría tratarse de diferentes “niveles de expresión génica” inducida por factores ambientales. Con el envejecimiento la actividad física y la exposición solar son menores y se producen cambios dietéticos, lo cual puede hacer que ciertas susceptibilidades genéticas se manifiesten sólo en etapas avanzadas de la vida.

Varios genes han sido implicados con el carácter familiar de la enfermedad, la mayoría estudiados en población femenina, tales como el gen del receptor de la vitamina D (VDR)^{75,76}, el del colágeno tipo IA1 (CLOI 1)^{77,78,79}, el gen del receptor de estrógenos⁸⁰, el gen de la proteína relacionada con el receptor de LD (LRP5)^{81,82} y el gen para la enzima metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que pueden influir en los valores de masa ósea y/o sobre el riesgo de fracturas. Para este último, se ha podido comprobar que el polimorfismo TT homocigoto se relaciona con menores niveles de masa ósea y un mayor riesgo de fracturas vertebrales en la mujer pero no en el hombre⁸³.

En una cohorte de mujeres postmenopausicas españolas se comprueba que polimorfismos en el COL1A1, TGFB1 y haplotipos en el COL1A1 y ESR1 están asociados con la DMO⁷⁹.

3.7. INDICE MASA CORPORAL, PESO Y ALTURA.

El peso corporal es uno de los mejores predictores de la masa ósea en ambos sexos y se asocia con un incremento en la DMO y una disminución del riesgo de fracturas y al contrario, la delgadez es una de las variables más importantes para predecir la aparición de osteoporosis en la postmenopausia y en la vejez^{84,85,86,87}. El mecanismo a través del cual el sobrepeso puede ejercer un efecto positivo sobre la DMO es múltiple. En primer lugar influye el efecto positivo de la mayor carga mecánica ejercida sobre el esqueleto debido a la mayor cantidad de tejido graso y el mayor desarrollo muscular que se requiere para portar ésta. En segundo lugar, un mayor peso corporal implica mayor masa de tejido graso y éste origina un incremento en la aromatización de andrógenos a estrógeno, que constituyen la principal fuente de estrógenos después de la menopausia. Los mayores niveles estrogénicos pueden disminuir la tasa de remodelado óseo postmenopáusica. Adicionalmente, los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) disminuyen en personas con sobrepeso y se incrementan los de esteroides libres sexuales, lo cual contribuye también a la asociación entre obesidad y DMO. El tercer mecanismo puede ser causado por los niveles más elevados de insulina circulante, característico de muchos pacientes obesos, y el efecto directo mitógeno que la insulina ejerce sobre las células osteoblásticas y la formación ósea. Por último, los altos niveles de leptina, que constituyen una característica común de las personas obesas, también pueden mediar los efectos positivos del sobrepeso sobre la DMO⁸⁸.

Se considera que el uso del índice de masa corporal (IMC), calculado a partir del peso en kilogramos dividido por la talla en metros, al cuadrado, es más útil que el peso aislado como medida de la composición corporal y que tiene más ventajas, a la hora de comparar resultados de distintos estudios, dado fundamentalmente a que es menos variable entre distintos países y entre sexos. Un bajo IMC, sobre todo inferior a 22 Kg/m², se asocia con un aumento sustancial en el riesgo de cualquier tipo de fractura, pero de forma más marcada con las de cadera, a cualquier edad, y sobre todo a edades avanzadas⁸⁹. Este riesgo es de la misma magnitud en hombres y mujeres⁹⁰. Esta asociación está claramente mediada por menor nivel de DMO, inducida por el bajo IMC, pero aún tras el ajuste por esta variable la relación se sigue manteniendo. La mayor tendencia a las fracturas de cadera en pacientes con menor IMC se cree debido a debilidad muscular, a un menor efecto protector

del almohadillado sobre el trocánter mayor, a una mayor tendencia a la caída o a un mayor déficit proteico o de vitamina D, en ellos⁸⁹.

3.8. DIETA.

Son muchos los nutrientes implicados en el desarrollo y mantenimiento de un hueso sano en ambos sexos y la dieta se ha considerado como un factor trascendente para el desarrollo de osteoporosis⁹¹. De todos los factores barajados con implicación en la enfermedad, el calcio y la vitamina D son los más importantes tanto para el desarrollo de un adecuado pico de masa ósea como en el mantenimiento del esqueleto en la vida adulta y posteriormente prevenir las pérdidas acusadas de masa ósea, en la etapa postmenopáusica en la mujer y en el envejecimiento, en ambos sexos^{92,93,94}. Los requerimientos en la dieta de calcio son de 800 mg/día, siendo algo superiores en las etapas de la adolescencia (1.500mg/d), en la postmenopausia y en la edad senil (de1000- 1200mg/d) y los de vitamina D del orden de 400-800 U/d, para llegar a obtener unos niveles superiores a 20-30 ng/ml de 25(OH)D₃. Niveles insuficientes de vitamina D condicionan una absorción insuficiente de calcio, que provoca un descenso de calcio sérico y con todo ello se incrementa de forma compensadora la hormona paratiroidea (PTH), con el consiguiente aumento de la resorción ósea, que induce una pérdida en la DMO y disminución en la calidad ósea⁹⁵. La insuficiencia en vitamina D también contribuye a la debilidad, dolor muscular y al incremento en el riesgo de caídas, todo lo cual hace que el riesgo de fracturas osteoporóticas se eleve. Se sabe por estudios epidemiológicos que existe una alta prevalencia de niveles insuficientes de vitamina D en todo el mundo y sobre todo en las personas que padecen de osteoporosis, e igualmente se ha comprobado en España que este es un problema común. Así, se señala que alrededor del 40% de mujeres postmenopáusicas presentan concentraciones inferiores a 15 ng/ml, lo cual está asociado a un aumento del remodelado óseo y baja masa ósea. Esta situación es aún más acusada en mujeres con diagnóstico de osteoporosis⁹⁶. Otros autores han señalado una prevalencia de niveles inadecuados de vit.D aún más elevada en mujeres postmenopáusicas, llegando a ser hasta en el 87% de los casos⁹⁷. En población anciana también se han demostrado, en España, niveles insuficientes de vitamina D en una gran proporción que llega a ser hasta del 100% de los casos de pacientes institucionalizados y hospitalizados⁹⁸. En pacientes con fractura de cadera se ha podido comprobar que los niveles de vitamina D son inferiores a los de

sujetos sin fractura⁹⁹ y además que los individuos con hipovitaminosis son con más frecuencia mujeres, de mayor edad, de más baja estatura, de menor IMC y con valores más altos de PTH¹⁰⁰. Por último, en procesos asociados con un riesgo aumentado de osteoporosis, tales como en la enfermedad inflamatoria intestinal y en pacientes asmáticos corticodependientes, las concentraciones de 25(OH)D₃ se describen más bajas, de forma significativa¹⁰¹.

El consumo de proteínas y la repercusión sobre el hueso es otro hecho importante, así hay estudios que sugieren que el nivel de ingesta de proteica es determinante en la premenopausia a la hora de alcanzar el pico de masa ósea¹⁰², es esencial para su mantenimiento y para reducir al mínimo la pérdida en personas mayores. Un consumo bajo está relacionado significativamente con pérdida ósea en columna y fémur¹⁰³. Se ha llegado, incluso, a señalar que hay diferencias en cuanto al tipo de proteínas consumida, así si se trata de un predominio de las de tipo vegetal puede disminuir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura de cadera^{104,105}, mientras que a la inversa, un alto contenido de proteínas animales en la dieta, estimula la reabsorción ósea, por lo que debe evitarse una dieta hiperproteica¹⁰⁶.

Otros nutrientes que se han visto relacionados con el metabolismo óseo y el riesgo de fracturas son el cobre, vitamina A, cafeína, flavonoides, vitamina K, y C, zinc, homocisteína, folato y Vit B12. El déficit de cobre puede estimular el turnover óseo e incrementar el riesgo de fractura de cadera. Una ingesta excesiva de vitamina A está asociada con menor densidad ósea y alto riesgo de fractura de cadera¹⁰⁷. El consumo de alto contenido en cafeína incrementa el riesgo de fractura de cadera, por su reducción de la masa ósea, o por otros mecanismos^{108,109,110}. Se ha comprobado que los flavonoides estimulan el promotor BMP2 y este gen ha sido implicado en la formación ósea a través de la síntesis de proteínas morfogénicas óseas, atribuyéndosele, por tanto a los alimentos que contienen estos productos un beneficio para promover la formación del hueso¹¹¹. Una dieta baja en vitamina K esta asociada con baja densidad mineral ósea en la mujer y por tanto con mayor riesgo de padecer fractura de cadera, pero no en el hombre¹¹². La vitamina C favorece la síntesis de colágeno y estimula la actividad de la fosfatasa alcalina, un marcador de la formación de osteoblastos. Se ha objetivado que un suplemento de vitamina C, sustancia antioxidante, produce un efecto positivo sobre los niveles de BMD^{113,114}, sobre todo si se asocia con suplementos de estrógenos, en la mujer postmenopausica¹¹⁵. El consumo de zinc y sus niveles plasmáticos tienen un efecto positivo sobre la BMD de los

varones¹¹⁶. Cifras elevadas de homocisteína plasmática y bajas de folatos están asociados con BMD reducida en la mujer pero no en el hombre¹¹⁷ y se ha comprobado que niveles elevados de homocisteína y/o bajos de vitamina B12 aumentan el riesgo de fracturas de cadera^{118,119}.

3.9. TABACO.

Varios estudios reflejan la relación entre el tabaco y la disminución de la salud del hueso. Ya en 1972 Daniell afirmaba la asociación del tabaco con el incremento de osteoporosis, al observar una mayor incidencia en fracturas óseas¹²⁰. Hasta un 19-37% de las fracturas de cadera en la mujer han sido estimadas como causa del tabaco^{121, 122} y varios estudios han indicado que los hombres son más sensibles al efecto nocivo de fumar sobre la DMO que las mujeres¹²³. El tabaco ejerce su efecto negativo a través de varios mecanismos tales como un descenso en la DMO medida por DXA a nivel central^{121,124} y a nivel periférico, como lo comprueban las valoraciones realizadas con ultrasonidos de calcáneo^{125,126,127}, induce a un menor espesor de cortical ósea^{128,129}, un incremento del turnover óseo¹³⁰ y menor resistencia de huesos, como lo demuestran los test de resistencia a la torsión ósea¹³¹, todo lo cual predispone a un incremento en el riesgo de fracturas, independientemente de los valores de DMO^{132,133,134}. Además el tabaco ejerce una serie de efectos indirectos nocivos sobre el hueso. Así, en las mujeres postmenopausicas parece interaccionar con el metabolismo de los estrógenos, resultando en menores niveles hormonales, y con ello, aumentando el riesgo de fractura por la pérdida ósea¹³⁵, también se ha descrito que perjudica la absorción de calcio, reduce el peso óseo, incrementa el estrés oxidativo, tiene un efecto vascular negativo e induce hipercortisolismo^{121,136,137,138}. La nicotina tiene un efecto sobre las células óseas modulando su proliferación, a través del factor de transcripción c-fos, y la síntesis de la proteína de matriz de hueso. Incluyendo la inhibición de la síntesis de colágeno, incrementan el turnover celular, disminuyendo la regulación de la proliferación celular con dosis elevadas, e inducción de células osteoblásticas prematuras muertas¹³⁹, incrementando todo ello la fragilidad del hueso^{140,141}. La mayoría de los estudios encuentran una influencia negativa del tabaco sobre el riesgo de padecer una fractura de cadera^{142,143,144,145,146}, sin embargo hay discordancia en los resultados obtenidos sobre la reversibilidad del riesgo de fractura de cadera en exfumadores. Tiene un efecto dosis dependiente, a mayor número de cigarrillos consumidos, mayor

riesgo^{142,145,146}. En un metaanálisis de 2005 se concluye que el hábito de fumar está asociado significativamente con el incremento en el riesgo de fractura frente a aquellos que no tienen historia de tabaquismo. Una historia de fumador supone un incremento en el riesgo de fractura que es substancialmente mayor que aquel explicado por la medida de DMO¹⁴⁷. El hábito de fumar es un factor de riesgo independiente para padecer fractura de cadera en ambos sexos, sin que haya diferencias. Dejar de fumar reduce el riesgo en varones después de cinco años, sin embargo los efectos negativos del tabaco parecen persistir más tiempo en mujeres exfumadoras¹⁴².

3.10. ALCOHOL.

Un alto porcentaje de osteoporosis del varón es secundaria y entre las causas que se señalan el alcohol tiene un papel importante, además de la toma de algunos medicamentos (glucocorticoides) y el hipogonadismo^{148,149}. Los hombres alcohólicos tienen un alto riesgo de padecer fracturas osteoporóticas⁷³. El consumo de alcohol tiene múltiples efectos sobre el hueso; las mujeres con un consumo moderado tienen mayor DMO que aquellas que no beben y en los hombres también existe esta relación, pero es de menor cuantía que en las mujeres postmenopáusicas, posiblemente debido al aumento de los niveles de estrógenos endógenos y a las concentraciones de PTH, inducidos por el alcohol, en estas últimas^{150,151}. No obstante, en el alcoholismo crónico se ha comprobado baja tasa de formación ósea, una disminución de la DMO, cambios en la estructura del hueso y un aumento en el riesgo de padecer fracturas^{152, 153,154}. Para el alcohol, se ha comprobado, no sólo efectos directos sobre los osteoblastos (disminución de la formación ósea) sino también sobre la reabsorción, la cual aumenta. Los efectos del alcohol también se han visto a un nivel sistémico, influyendo sobre las hormonas calciotropas. Así, se comprueba un descenso de la PTH sérica después del consumo agudo, causando transitoriamente hipoparatiroidismo, hipocalcemia con hipo o hipermagnesemia y en la forma crónica, se describen niveles de vitamina D y sus metabolitos disminuidos, independientemente de alguna enfermedad hepática. Además, produce hipogonadismo en ambos sexos, estimula el eje hipotálamo-hipofisis-adrenal contribuyendo a la enfermedad ósea por el efecto deletéreo de los corticoides sobre el hueso. Le acompaña la malnutrición, la malabsorción y la hipoproteinemia, junto con la hepatopatía crónica y alteración de la función renal que acompañana al alcoholismo crónico¹⁵⁵ propia del etilismo crónico, que contribuyen a la

osteoporosis^{156,157,158,159,160}. En cuanto a las diferencias entre géneros, en algún estudio han encontrado tasa de riesgo mayor de fractura osteoporótica, pero no significativa, en varones¹⁶¹.

3.11. ACTIVIDAD FISICA.

La práctica de ejercicio físico se relaciona con un aumento en la DMO y un efecto protector de la fractura, en base al aumento de masa muscular y una mayor coordinación y estabilidad¹⁶². Mientras que una baja actividad física se asocia con osteoporosis y mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, en ambos sexos^{35,163,164,165,166}. Se ha comprobado que el efecto positivo del ejercicio físico sobre el esqueleto es fundamentalmente sobre columna lumbar, pero no en fémur ni antebrazo¹⁶⁷.

3.12. FUNCIONES SUPERIORES.

Cuando las funciones superiores están disminuidas existe una mayor predisposición en ambos sexos de padecer una fractura de cadera porque además de los problemas neurológicos que predisponen a caídas, también existe menor exposición solar, menor actividad física y por tanto tienen menor masa muscular, que también les lleva a sufrir mayor número de caídas¹⁶⁸.

3.13. HORMONAS SEXUALES

Tanto estrógenos como andrógenos se ven implicados en el metabolismo óseo. En las mujeres premenopausicas más del 95% del estradiol proviene de la síntesis ovárica, cuya producción varía según la etapa del ciclo ovulatorio. En la postmenopausia la producción ovárica de estradiol disminuye mucho, siendo los niveles séricos menores de 25 pg/ml; la mayor producción en este periodo parte de la síntesis extragonadal del hígado y otros tejidos como el adiposo. Los andrógenos están presentes en la mujer en el periodo fértil de la vida, y en menor cuantía en la postmenopausia.

En los varones la testosterona es el andrógeno principal y el 95% proviene de la síntesis testicular. Mediante la aromatización de los precursores androgénicos, en los tejidos periféricos, se producen estrógenos en ellos. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres

con la menopausia, los hombres no experimentan el cese brusco de la síntesis de esteroides. Sin embargo con la edad se observa una disminución progresiva de la androgénica, que depende de una disminución de producción testicular y, sobre todo, del aumento de los niveles de la proteína transportadora (sex-hormone binding globulin, SHBG), lo que reduce la fracción de testosterona libre.

El efecto de los estrógenos y los andrógenos sobre las células diana depende de su fijación a receptores específicos. Se conoce desde hace mucho tiempo que existen al menos dos receptores estrogénicos (alfa y beta) que se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo celular y que una vez ligado el estrógeno a ellos, los complejos estrógeno-receptor se unen a regiones específicas del ADN modulando la transcripción de diversos genes. Desde hace algunos años se ha demostrado que existe además otro mecanismo de acción de los estrógenos, llamado “no-genotrópico” porque no depende de la unión al complejo estrógeno-receptor al ADN genómico. Este mecanismo está implicado en varias acciones de los estrógenos a nivel de tejidos no reproductivos como son las células óseas. Estas expresan tanto receptores estrogénicos como androgénicos independientemente del sexo del individuo.

Los andrógenos tienden a favorecer la proliferación de los precursores osteoblasticos y la producción de factores del crecimiento como el IGF-I. Tanto los estrógenos como los andrógenos inhiben la apoptosis de los osteoblastos. Además de favorecer la formación ósea, inhiben la reabsorción, disminuyendo la frecuencia de activación de las unidades de remodelado y favoreciendo la apoptosis de los osteoclastos. Esto depende de acciones directas sobre los osteoclastos y de que los estrógenos y andrógenos tienden a inhibir la producción por parte de osteoblastos y células del estroma de citocinas que estimulan la reabsorción ósea (IL-1, TNF, IL-6, IL-7, IL-11), estimulando la síntesis de osteoprotegerina, citocina que inhibe la actividad osteoclástica¹⁶⁹. Así, ambas hormonas esteroideas son importantes para desarrollar el pico de masa ósea, pero el déficit de estrógenos es el mayor determinante de la pérdida de masa ósea relacionada con la edad en ambos sexos.

Las hormonas sexuales no son solamente importantes a la hora de formar el esqueleto en la infancia. En el adulto continúan ejerciendo un papel fundamental para favorecer la formación ósea, pero sobre todo para evitar la resorción. Prueba de ello es el incremento de la resorción y pérdida de masa ósea que se produce tras el cese de la función ovárica, o tras el bloqueo de la producción de andrógenos.

Con la llegada de la menopausia, la producción de estrona y estradiol disminuye de forma considerable, en torno a un 10-33% respecto a la etapa fértil¹⁷⁰. Esto supone una aceleración en la pérdida ósea. El número de años transcurridos tras la menopausia es un factor determinante de la masa ósea, siendo más importante que la edad cronológica¹⁷¹. En algunas mujeres, la pérdida se acelera más de lo normal, son las llamadas perdedoras rápidas, llegando al hipotético umbral de la fractura antes de lo esperado. En la menopausia prematura, antes de los 45 años, el déficit estrogénico como causa de osteoporosis se hace aún más evidente ya sea por alteración hormonal, o quirúrgica¹⁷². En los varones, tanto los estrógenos como los andrógenos son importantes para mantener la masa ósea. Cada vez hay más estudios que relacionan la testosterona y la masa ósea^{173,174,175} siendo cada vez menos los que afirman que no existe relación.¹⁷⁶ Los niveles de testosterona sérica disminuyen con la edad debido a la disminución del número de células de Leydig, a los cambios en la función hipotálamo-hipofisiaria y a enfermedades. El déficit de testosterona se relaciona con una mayor afectación a nivel del hueso trabecular, causando osteoporosis vertebral y por tanto más fracturas a este nivel, la afectación del hueso cortical puede afectarse también por hipofunción testicular crónica, especialmente si ocurre en momentos previos al cierre de la epífisis¹⁷⁷. Los andrógenos sirven como sustrato para la producción periférica de estrógenos, pero además ejercen también un efecto directo sobre la inhibición de la resorción ósea, aunque en menor cuantía que los estrógenos (un 30% frente al 70 % estrogénico). Sin embargo existe un efecto de los andrógenos sobre el incremento de la aposición ósea a nivel subperióstico, no compartida por los estrógenos. Esto explica que los huesos de los varones sean más anchos que los de las mujeres y las corticales sean más gruesas¹⁷⁸. Sin embargo, en la actualidad el interés se centra en la acción de los estrógenos, que se consideran esenciales en el desarrollo del esqueleto y en el metabolismo óseo del hombre¹⁷⁹. En ellos el déficit de estrógenos ya sea por anormalidad en los receptores de los mismos o por ausencia de actividad aromatasa, conduce a osteoporosis^{180,181}. Por tanto se puede afirmar que los hombres con niveles bajos de estradiol tienen mayor riesgo de padecer en el futuro una fractura de cadera. Los varones con niveles bajos de estradiol y testosterona tienen aún mayor riesgo de sufrir una fractura^{182,183}. El hipogonadismo y los niveles bajos de estradiol en varones jóvenes tienen efectos adversos sobre el hueso; sin embargo, en ancianos el efecto del hipogonadismo sobre la densidad mineral ósea es baja, pero niveles séricos de estradiol tienen una fuerte asociación con la masa ósea¹⁸⁴. Diferencias en las características hormonales entre hombres y mujeres condicionan

también alteraciones en la estructura ósea asociadas al envejecimiento. Así, con la edad, existe un continuo crecimiento del periostio en el hombre, que no ocurre en la mujer, por lo que el tamaño del periostio llega a ser mayor en el varón. Esta expansión del periostio hace que la pérdida ósea sea menor en los hombres que las mujeres, donde la resorción endocortical es mayor. Los hombres pierden alrededor de un 10 % del pico de masa ósea mientras que las mujeres un 30% durante el envejecimiento^{185,186}.

3.14. HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son necesarias para el reclutamiento, la maduración y la actividad de osteoblastos y osteoclastos. Actúan directamente sobre las células óseas, modulan el proceso de remodelado e inducen cambios secundarios en las concentraciones de calcio, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D. El exceso de hormonas tiroideas produce una aceleración de los ciclos del remodelado con predominio de resorción. El incremento de la actividad osteoclastica provoca una elevación del calcio iónico sérico que inhibe la PTH, lo que a su vez disminuye la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La hipercalcemia secundaria a la disminución de la PTH y la disminución de la absorción intestinal de calcio, por el descenso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, condicionan un resultado final de balance cálcico negativo. En el hipertiroidismo franco disminuye la masa ósea, pero hay controversia sobre la intensidad y su posible recuperación con tratamiento apropiado y la potencial utilidad de los tratamientos antirresortivos en estos pacientes. Esta influencia negativa del hipertiroidismo sobre el esqueleto se ha comprobado tanto en mujeres como en varones¹⁸⁷.

Por otra parte, el déficit de hormonas determina una inhibición de la formación y de la resorción óseas; esto se traduce en un descenso del calcio óseo que estimula la producción de PTH, lo que a su vez condiciona un descenso de la eliminación renal de calcio y un aumento de su absorción intestinal mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Sin embargo las alteraciones del metabolismo óseo son infrecuentes en el hipotiroidismo y la DMO es similar a la de los sujetos sanos. Por tanto no hay evidencia de que el hipotiroidismo, o su tratamiento sustitutivo tengan efecto sobre la masa ósea¹⁸⁸.

3.15. GH E IGF.

La hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulín-like (IGF) que son secretados a nivel máximo durante la pubertad continúan jugando un papel importante en la adquisición, el mantenimiento de la masa ósea y en la determinación de la composición corporal en la vida adulta. El IGF-I es el factor de crecimiento más abundante en el tejido óseo. Su acción sobre las células osteoblasticas es estimular la proliferación, diferenciación y mineralización de la matriz y disminuir la degradación del colágeno. Además estimula la formación de osteoclastos y la actividad de los osteoclastos preexistentes.

La alteración en la producción del IGF-I o de su receptor se traduce en un descenso de la DMO, mientras que la sobreexpresión de IGF-I o la administración exógena inducen un aumento de la masa ósea. Todo esto indica que el sistema GH-IGF-I ejerce un papel anabólico en el tejido óseo.

Hay estudios que muestran un incremento significativo del riesgo de fractura osteoporótica, independientemente de la DMO, en mujeres con concentraciones bajas del IGF-I¹⁸⁹. En la misma línea, los estudios realizados sobre varones con osteoporosis idiopática muestran relación entre IGF-I y la DMO¹⁹⁰. Niveles bajos de IGF-I se ha podido comprobar están asociados a osteoporosis senil^{190,191,192}.

3.16. PTH.

La hormona paratiroidea, junto con la vitamina D, son los principales moduladores de la homeostasis del calcio. La acción fundamental de la PTH se produce directamente sobre riñón y el hueso e indirectamente, sobre el intestino. Sobre el riñón incrementa la reabsorción tubular de calcio, aumentando así el calcio sérico. También favorece la transformación de 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃. Esta última acción facilita la absorción de calcio intestinal e incrementa la movilización de calcio del esqueleto, elevando más el calcio circulante. En el hueso, la acción reguladora de la PTH sobre el calcio sérico se produce por dos mecanismos. Uno, activando osteocitos y líneas celulares, dando lugar a un reclutamiento de precursores de células osteoblásticas y activación de osteoclastos maduros. Otro, influyendo en la actividad de remodelado óseo, originando un incremento en la formación y en la reabsorción ósea¹⁹³, remodelado óseo que se ve incrementado, de forma considerable en situaciones de hiperparatiroidismo.

La PTH, cuando actúa de forma continuada sobre el hueso, induce efectos catabólicos. Por el contrario, es anabólica importante, administrada de forma intermitente, una vez al día. Administrada de esta forma, se recupera la masa ósea perdida, restaura la microarquitectura y mejoran los parámetros geométricos. El mecanismo íntimo mediante el cual es capaz de inducir respuestas opuestas en el mismo receptor no está aclarado¹⁹⁴.

El hiperparatiroidismo primario está asociado, en ambos géneros, con un descenso en la densidad mineral y un incremento en el riesgo de fracturas por fragilidad, y entre ellas las de cadera^{195,196,197}. En el envejecimiento y en ambos sexos, se describe frecuentemente un hiperparatiroidismo subclínico, asociado al déficit de vitamina D, que es considerado en gran medida responsable de la estimulación del remodelado óseo y la pérdida de masa ósea en esta etapa de la vida^{198,199}.

3.17. DIABETES.

La asociación entre diabetes y osteoporosis ha sido muy investigada ya que ambos trastornos afectan a un porcentaje importante de la población, especialmente personas de edad avanzada. Se ha comprobado que la Diabetes Mellitus tipo 1 se asocia con disminución importante de masa ósea en cadera y columna lumbar y riesgo muy alto de fractura vertebral y de cadera, elevándose el riesgo de fractura entre 7 y 12 veces, con respecto a la población general de edad y sexo comparable. La Diabetes Mellitus tipo 2 también presenta un riesgo aumentado de fractura, aunque su masa ósea es incluso más alta que el de la población control^{200,201}. Puesto que la resistencia ósea resulta de la integración de cantidad y calidad del hueso, los hallazgos anteriores han hecho sugerir que los pacientes con Diabetes tipo 2 tienen una disminución de la calidad ósea no definida por los parámetros de densitometría. Sin embargo, no conocemos en el momento actual cuáles son las alteraciones cualitativas que llevan al aumento de fractura en ellos.

Las anormalidades del metabolismo óseo en la diabetes pueden estar causadas directamente por el déficit o resistencia a la insulina, por la hiperglucemia a la que se ve sometido el hueso y el microambiente de la médula ósea, por los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs) sobre las proteínas de la matriz ósea²⁰¹, por la producción alterada de adipocinas y citocinas y su efecto negativo sobre las células óseas y por el daño que el sistema neuromuscular puede ejercer sobre el esqueleto y la mayor propensión a las caídas en estos pacientes. Son muchos por tanto, los factores postulados pero escasos los

estudios que analicen la importancia de cada uno de ellos, así como el mecanismo de acción íntimo, sobre el deterioro del metabolismo óseo^{202,203}. Los productos avanzados y finales de la glicación (AGES) que se generan por la glicosilación secuencial y no enzimática de las proteínas y que se ha visto que se acumulan en distintos tejidos tales como el riñón y las arterias coronarias, contribuyen a las complicaciones vasculares de la diabetes²⁰⁴. También se ha observado la acumulación de AGES en el hueso, y ello se ha visto, en animales de experimentación, que está asociado con alteraciones de las propiedades biomecánicas del esqueleto (7-8)^{205,206}.

De una revisión sistemática de 16 estudios procedentes de EEUU y Europa, la mayoría de cohortes que incluyeron 836.941 pacientes y 139.531 fracturas incidentes, se comprobó que la Diabetes tipo 2 estaba asociada con un incremento en el riesgo de fracturas de cadera en ambos sexos. En hombres el riesgo relativo fue de 2.8 (IC 95% 1.2-6.6) y en mujeres el riesgo relativo fue 2.1 (IC 95% 1.6-2.7), encontrando una mayor asociación entre la diabetes tipo 1 y la fractura de cadera que con la tipo 2. Por tanto la diabetes como factor de riesgo de fracturas osteoporóticas se comprueba tanto en mujeres como en varones²⁰⁷.

3.18. LEPTINA.

La relación de la leptina y la DMO no está aclarada totalmente y es probable que varíe en función de diversas circunstancias, como la edad del esqueleto²⁰⁸.

Es conocido que con la edad se produce una pérdida de hueso, a la vez que se acumulan adipocitos en la médula ósea. Además, se ha comprobado que las mujeres con osteoporosis tienen mayor número de adipocitos en la médula ósea que mujeres con masa ósea normal y la tasa de formación de hueso se correlaciona a la inversa con el número de adipocitos tanto en hombres como de mujeres. El estímulo de la leptina sobre sus receptores en el hipotálamo disminuye la población de adipocitos en la médula ósea, principalmente por su apoptosis²⁰⁹. Es también conocido que la masa ósea y los niveles de leptina sérica son mayores en la obesidad. Los osteoblastos y los adipocitos tienen un precursor común en médula y la leptina actúa en las células estromales de la médula para favorecer la diferenciación de osteoblastos e inhibir la diferenciación de adipocitos, actuando así como un regulador fisiológico²¹⁰. Estudios *in vitro* apuntan que la leptina actúa aumentando la diferenciación osteoblástica e inhibiendo la de adipocitos²¹⁰. Todo explicaría, al menos en

parte, por qué las personas obesas, con mayores niveles de leptina, presentan niveles más altos de DMO y menor riesgo de fracturas óseas. Sin embargo existen estudios contradictorios, los cuales no encuentran una asociación entre los niveles séricos de leptina y DMO^{211,212}. En cuanto a las diferencias encontradas entre sexos, en las mujeres se encuentra una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas de leptina y la DMO en cuello de fémur y, en esta misma línea, se describen niveles de leptina menores en mujeres con fracturas vertebrales frente a las no fracturadas^{213,214,215}. Sin embargo otros autores no llegan a la misma conclusión, no encontrando que los niveles de leptina tengan una influencia sobre la masa ósea en la mujer postmenopausica²¹⁶. En los varones también existen controversias. Hay estudios que no encuentran la relación positiva entre niveles de leptina y DMO encontrada en las mujeres²¹³ y otros en los que encuentran una relación inversa, sugiriendo que un aumento de la leptina sérica reduce la formación de hueso y disminuya DMO en hombres adultos²¹⁷.

3.19. CIRCUNSTANCIAS ASOCIADAS A LAS CAIDAS.

La tendencia a sufrir caídas es otro factor de riesgo independiente de padecer fracturas de cadera. La mayor parte de las fracturas osteoporóticas se producen tras una caída y sobre todo las de cadera^{218,219,220,221}. Con la edad el riesgo de las caídas se ve incrementado hasta el punto que un tercio de las personas mayores que viven en la comunidad se caen cada año y cerca de la mitad de ellas más de una vez^{222,223}. Si consideramos las personas institucionalizadas, la incidencia y prevalencia de caídas es aún mayor²²⁴. Con frecuencia, la etiología de la caída es multifactoria y común en ambos sexos, influyendo la edad, estadio de Barthel previo, el consumo de benzodiazepinas y psicofármacos, diuréticos, antihipertensivos, número total de caídas previas. En los varones se señala una mayor comorbilidad, un consumo mayor del número total de fármacos, así como un mayor porcentaje de causa combinada de la caída, como factores de riesgo asociados²²⁵.

3.20. FRACTURAS PREVIAS.

Tener una historia previa de fractura incrementa el riesgo de presentar otra fractura más allá de lo explicable por la medida de DMO²²⁶.

Este incremento en el riesgo es variable, oscilando entre 1,5 y 9,5 veces, dependiendo de la edad, el número de fracturas previas y su localización, pero de forma global y para cualquier lugar del esqueleto, el riesgo de fractura de un individuo con una fractura osteoporótica previa es de 2,2 veces mayor²²⁷. Los estudios que han valorado este aspecto en ambos sexos concluyen que tras cualquier fractura osteoporótica el riesgo absoluto de una segunda fractura en cualquier localización esquelética y durante un periodo de diez años es similar en hombres y mujeres²²⁸. Las que mejor predicen una futura fractura son las vertebrales, hasta el punto que el 25% de mujeres afectadas presentarán un nuevo episodio en otro cuerpo vertebral en el año siguiente. Este riesgo relativo de 4, aumenta de 2 a 4 veces más por cada fractura presente basalmente. Las que mejor predicen el riesgo futuro de las fracturas de cadera son las vertebrales y las propias de cadera, estimándose un RR de 2.3 para ambos casos²²⁹. La fractura de colles ha sido señalada, sin embargo, como predictora de una futura fractura de cadera con un mayor potencia en el hombre que en la mujer, con un riesgo relativo de 4,59 y 0.84, respectivamente^{228,230}.

3.21. ESTADOS PATOLOGICOS Y TOMA DE MEDICACIÓN.

Un gran número de estados patológicos están asociados con osteoporosis y un incremento en el riesgo de fracturas. Estos pueden ser organizados en varias categorías: Alteraciones genéticas, estados hipogonadales, desordenes endocrinos (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo), enfermedades gastrointestinales (malabsorción), enfermedades hematológicas, enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide), deficiencias nutricionales, uso de algunas drogas y una variedad de otras enfermedades crónicas sistémicas comunes tales como el fallo cardíaco congestivo, enfermedades renales en estadio avanzado y alcoholismo. La distribución de las causas más comunes difiere dependiendo de los grupos demográficos estudiados. En los hombres entre el 30 y el 60% de las formas de osteoporosis están asociadas a causas secundarias, entre las más comunes se encuentra el hipogonadismo, uso de corticoides y alcoholismo. En la mujer perimenopausica más del 50% de los casos de osteoporosis están asociadas a causas secundarias entre las que figura como más frecuente el déficit de estrógeno, el uso de corticoides, el exceso de hormonas tiroideas y la terapia anticonvulsionante. En mujeres postmenopausicas las formas de osteoporosis secundarias son mucho menos frecuentes, incluyendose la hipercalciuria, el hiperparatiroidismo y la malabsorción como las

condiciones secundarias más habituales que causan pérdida de masa ósea. Entre las causas de osteoporosis secundarias relacionadas con el uso de medicamentos, los glucocorticoides son los más comunes y su uso prolongado por determinadas patologías como la artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con una alta tasa de fracturas. Determinadas circunstancias como someterse a un trasplante de órganos constituye también un alto riesgo para el desarrollo de osteoporosis debido a una variedad de factores, incluyendo el fallo orgánico pretrasplante en si mismo y el uso de glucocorticoides después del trasplante. Otros fármacos, como los hipnóticos e hipotensores, y ciertos estados patológicos, como, los déficit neurológicos y visuales, pueden predisponer a las caídas y por tanto, son considerados también como factores a tener en cuenta para evaluar el riesgo de fracturas^{231,232,233,234}.

3.22. HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE FRACTURA (FRAX).

Recientemente se ha publicado un estudio²³⁵ que tiene como principal objetivo encontrar una herramienta para evaluar el riesgo de fractura osteoporótica en hombres y mujeres. Se basa en modelos que integran factores de riesgo clínico asociados a las fracturas osteoporóticas con y sin el uso de la DMO de cuello femoral. Calcula la probabilidad de fractura osteoporótica a 10 años, incluyendo la fractura de cadera. Los factores de riesgo clínico que se ha visto que se asocian de forma independiente son el IMC, una historia previa de fractura, el antecedente de fractura de cadera en ascendentes familiares de primer grado, el uso de glucocorticoides orales, la artritis reumatoide y otras causas secundarias de osteoporosis, tales como el tabaquismo y la ingesta de tres o más unidades de alcohol al día.

Para identificar los factores de riesgo relevantes, recogieron los datos de nueve cohortes prospectivas que comprenden los estudios de Rotterdam, EVOS/EPOS, CaMos, Rochester, Sheffield, Dubbo, una cohorte de Hiroshima y dos cohortes de Gothenburg. Así han sido desarrollados en grupos poblacionales de Europa (incluyendo España), América del Norte, Asia y Australia. Se estudiaron hasta un total de 59644 pacientes (75% mujeres y 25% varones) con y sin fractura de cadera, con un seguimiento medio de 8 años, siendo la edad media de 63 años (66 años en las mujeres y 62 años en los varones)^{89,147,161,226,236}

OBJETIVOS.

Los objetivos de nuestro estudio han sido los siguientes:

Como objetivo principal:

1.- Conocer si hombres y mujeres presentan fractura de cadera con un mismo nivel de masa ósea, valorada en distintas regiones esqueléticas.

Objetivos secundarios:

2.- Analizar si hombres y mujeres con fractura de cadera osteoporótica cuentan con los mismos factores de riesgo asociados a la enfermedad:

- Características antropométricas, estilo de vida, hábitos, enfermedades crónicas y uso de medicación de forma crónica.
- Prevalencia de formas primarias y secundarias de osteoporosis.
- Antecedentes previos de fractura.
- Alteraciones en parámetros bioquímicos relacionados con metabolismo óseo: marcadores de remodelado, niveles de vitamina D y de PTH séricas.
- Niveles séricos de hormonas sexuales.

MATERIAL Y MÉTODOS.

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico observacional prospectivo de casos y controles.

Todos los sujetos incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado y se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki.

2. POBLACIÓN ESTUDIADA

2.1. Pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva y aleatoria aquellos pacientes mayores de 50 años, que ingresaban en el Hospital Universitario Virgen Macarena en el Servicio de Traumatología con el diagnóstico de fractura de cadera no traumática, esto es, aquellas que son consecuencia de traumatismos de intensidad leve o moderada (caída desde una altura igual o menor a la del paciente y sin mecanismo de aceleración)

Criterios de exclusión:

- Fracturas de cadera en paciente menor de 50 años de edad
- Aquellas fracturas que fueron consideradas como traumáticas.
- Antecedentes de proceso neoplásico, salvo carcinoma cutáneo.

2.2. Controles

El grupo control lo constituyeron personas de la misma edad, sexo y misma área sanitaria que los pacientes, que fueron reclutados de centros de atención primaria, consultas del hospital y familiares acompañantes.

Se excluyeron aquellos con el diagnóstico previo de osteoporosis y/o fractura de cadera o procesos neoplásicos exceptuando el carcinoma cutáneo.

La recogida de los controles se realizó de forma simultánea a la de los pacientes, para evitar influencia de cambios estacionales, y con domicilio en el mismo distrito de la ciudad.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Admitiendo que la desviación estandar común de los valores de masa ósea a nivel de cuello de fémur es de 0.10 y que por cada desviación estandar se duplica el riesgo de fractura osteoporótica, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 (potencia estadística del 80%) en un contraste bilateral y teniendo en cuenta una pérdida de seguimiento del 10%, se ha calculado que es necesario estudiar un mínimo de 70 pacientes con fractura de cadera (35 de cada sexo), para detectar una diferencia ≥ 0.07 D.S. Con igual riesgo alfa y potencia estadística, se ha calculado que es necesario estudiar un mínimo de 36 personas sin fractura de cadera (18 de cada sexo), para detectar una diferencia ≥ 1 D.S, respecto a cada uno de los géneros de pacientes con fractura de cadera. Se recogieron un total de 105 pacientes y 63 controles entre ambos sexos:

- En el grupo de los pacientes 70 fueron mujeres y 35 varones.
- En el grupo control fueron 30 mujeres y 33 varones.

4. VARIABLES REGISTRADAS, CARÁCTER DE LAS MISMAS Y ASPECTOS TÉCNICOS.

A continuación se señalan las variables que se recogieron en el estudio indicando el carácter (cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo), la definición de las mismas, así como los aspectos técnicos de interés.

4.1. Encuesta

A todos los pacientes y controles incluidos en este estudio se les realizó una encuesta a modo de historia clínica con los siguientes datos que a continuación se detallan:

4.1.1. Datos de filiación y generales

- Nombre y apellidos
- Dirección del domicilio habitual (domicilio familiar / residencia)

- Teléfono de contacto
- Número de historia clínica
- Número de la Seguridad Social
- Fecha de la encuesta
- Fecha de nacimiento/ Edad en años
- Sexo (variable cualitativa dicotómica): mujer, varón
- Peso en kilos (variable cuantitativa)
- Talla en metros (variable cuantitativa)
- IMC en Kg/m² (variable cuantitativa)

4.1.2. Datos de la fractura de cadera en el caso de los pacientes

- Tipo de accidente (caminando, al levantarse de la cama o de una silla, accidente automovilístico, con aceleración, desprendimiento desde una altura superior a la del paciente), para descartar las fracturas patológicas.
- Localización de la fractura:
 - o Derecha (variable cualitativa)
 - o Izquierda (variable cualitativa)
- Tipo de fractura:
 - o Subcapital (variable cualitativa)
 - o Basicervical (variable cualitativa)
 - o Extracapsular: Pertrocanterea (variable cualitativa)

4.1.3. Antecedentes de fracturas previas

Se recogieron todas las fracturas previas que habían ocurrido a edad superior a los 50 años y que eran consideradas como fracturas por fragilidad, esto es, aquellas que son consecuencia de traumatismos de intensidad leve o moderada (caída desde una altura igual o menor a la del paciente). Se consideraron por una parte las de localización típicamente osteoporótica: cadera, vértebra y colles, y se consideraron como a las otras regiones del esqueleto, excluidas las de los dedos de las manos y pies, huesos del cráneo y huesos de la cara (variables cualitativas)

4.1.4. Antecedentes personales de enfermedades crónicas

- Hepatopatía crónica (variable cualitativa)
- Hipertensión arterial (variable cualitativa)
- Diabetes mellitus (variable cualitativa)
- Insuficiencia renal (variable cualitativa)
- Hipogonadismo (variable cualitativa)
- Litiasis renal (variable cualitativa)
- Malabsorción (variable cualitativa)
- Hipertiroidismo (variable cualitativa)
- Hiperparatiriodismo (variable cualitativa)

4.1.5. Toma de medicación de forma crónica

- Corticoides orales y durante un tiempo mayor o igual a 3 meses a lo largo de la vida (variable cualitativa)
- Antiepilepticos (variable cualitativa)
- Tiazidas (variable cualitativa)
- Hipotensores (variable cualitativa)
- Hipnóticos (variable cualitativa)
- Antireabsortivos (variable cualitativa)
- Antiagregantes (variable cualitativa)
- Levotiroxina (variable cualitativa)

4.1.6. Hábitos en la alimentación sobre la ingesta de calcio, en mg/día (variable cuantitativa).

A los datos obtenidos en la encuesta de ingesta de productos lácteos se les aplicó los siguientes valores aproximados de equivalencia:

- o Un vaso de leche de 200 ml (sin hacer distinción entre entera, semidesnatada o desnatada), equivale a 200 mg de calcio.

- Una porción de queso de 100 gramos (curado, semicurado, fresco), equivale a 200 mg de calcio.
- Un postre lácteo (natillas, yogurt), equivale a 200 mg de calcio.

4.1.7. Funciones superiores y físicas

- Funciones superiores, aplicando el test Mini-Mental, (variable semicuantitativa):
 - Normal, mayor o igual de 24 puntos
 - Demencia leve-moderada, entre 23-11 puntos
 - Demencia severa, menor de 10 puntos
- Actividad física (variable semicuantitativa):
 - Activa: Aquella persona que camina dentro y fuera de domicilio.
 - Limitada: Aquella persona que camina sólo en domicilio.
 - Sedentaria: Hace vida cama-sillón.

4.1.8. Hábitos tóxicos

- **Alcohol.**

Consumo de alcohol, valorada en gramos de etanol/día (variable cuantitativa).

La OMS define el alcoholismo como una ingestión diaria de alcohol superior a 50 gramos en la mujer y 70 gramos en los hombres.

Se cuantificó aplicando la fórmula: cantidad de bebida en ml x número de grados x 0.8 /100

Así, una copa de licor o un combinado equivalen a 40 gramos de alcohol, ¼ de litro de vino a 30 gramos y ¼ de litro de cerveza a 15 gramos.

- Bebedores leves hasta 125 ml de alcohol puro a la semana.
- Moderado desde 126 ml hasta 500 ml de alcohol puro a la semana.
- Severo desde 501 ml de alcohol a la semana.

- **Tabaco.**

- Condición de fumador (variable cualitativa):

- Nunca o exfumador hace mas de 2 años
- Fumador en el momento actual o exfumador hace menos de 2 años.

4.2. Variables analíticas (cuantitativas)

Recogida de muestras.

En el grupo de pacientes la obtención de muestras se llevó a cabo en los primeros 5 día siguientes al episodio de la fractura, para evitar alteraciones posteriores en los datos recogidos, que pudieran estar influidos por el remodelado óseo alterado en el foco de la fractura y su repercusión sobre los niveles sérico.

Las muestras recogidas se procesaron en el mismo día para obtener los datos de hemograma y datos bioquímicos generales, reservándose alicuotas de suero a -80°C para la obtención posterior de las determinaciones hormonales y marcadores óseos específicos.

A/ Bioquímica sérica : Las determinaciones del perfil bioquímico general que incluían cifras de glucemia, creatinina, proteínas totales, calcio, fósforo y Fosfatasa alcalina total, se realizaron en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96

- Glucosa se determinó en suero mediante a análisis en autoanalizador DAX-96 midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 70-110
- Creatinina se determinó en suero mediante a análisis en autoanalizador DAX-96 midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 0.70-1.50
- Proteínas totales se determinó en suero mediante a análisis en autoanalizador DAX-96 midiéndose en gr/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 6-8

B/ Determinaciones analíticas en sangre relacionadas con el metabolismo fosfocalcico:

- Calcio se determinó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96, midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 8.5-10.5

- Fósforo se determinó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96, midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 2.5-4.5
- Fosfatasa alcalina total (FA) se determinó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96, midiéndose en UI/l, cuyos valores de referencia normales son entre 90-258
- Fosfatasa alcalina ósea venosa determinada por método inmunoradiométrico (Ostase IRMA) suministrado por Izasa®, en µg/l; con un rango de medidas de 2-120 µg/l. Una sensibilidad de 2 µg/l. CV intraensayo e interensayo inferior a 4,5% y 10,5 % respectivamente. El rango de normalidad considerado fue de 7,50-16,10 µg/l.
- Hormona paratiroidea intacta (PTHi 1-84) determinada por método inmunoradiométrico (IRMA) Scantibodies, suministrado por Izasa®, en pg/ml; con un rango de medidas de 10- 2300 pg/ml. Una sensibilidad de 1,35 pg/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 4 % y 7 % respectivamente. El rango de normalidad considerado fue de 10-50 pg/ml.
- 25(OH)D₃ determinado por RIA (25OH-Vit.D3-ria-CT. Biosource Europe S.A.®), en ng/ml; con un rango de medidas de 2,1- 154 ng/ml. Una sensibilidad de 0,6 ng/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 4,7 % y 5,3 % respectivamente. El rango de normalidad considerado fue de 9-45 ng/ml.
- 1,25(OH)₂D₃ determinado por RIA (25OH-Vit.D3-ria-CT. Biosource Europe S.A.®), en pmol/l. el método incluye un paso previo de extracción de la 1,25OH₂ D₃ de otros metabolitos de la Vitamina D. Con un rango de medidas de 19,44-391,2 pmol/l. Una sensibilidad de 2,4 pmol/l. CV intraensayo e interensayo inferior a 7,8 % y 11,4 % respectivamente. El rango de normalidad considerado fue de 50-105 pmol/l.

C/ Estudio hormonal.

- Estradiol se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en pg/ml; con un rango de medidas de 5.00-4300 pg/ml. Una sensibilidad de 5.0 pg/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 5.7% y 6.2% respectivamente. Los valores limítrofes normales en varón son 5-48, y en la mujer postmenopausica menor de 4.

- Progesterona se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en pg/ml; con un rango de medidas de 0.03-60 ng/ml. Una sensibilidad de 0.03 ng/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 2.7% y 5.4% respectivamente. Los valores limítrofes normales son inferiores a 2,40.

- Testosterona total se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en unidades de nmol/l, con un rango de medidas de 0.069-52.0 nmol/l. Una sensibilidad de 0.069 nmol/l. CV intraensayo e interensayo inferior a 4.6% y 7.4 % respectivamente. Los valores limítrofes normales son en nmol/l (10-28).

- Testosterona libre se determina por técnica inmunoenzimático colorimétrico (DiaMetra) en pg/ml con un rango de medidas de 0.10-100 pg/ml. Una sensibilidad de 0.10 pg/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 3.9% y 6.2% respectivamente. Los valores limítrofes normales son en pg/ml (5-40).

- Dehidroepiandrosterona (DHEAs) se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en µg/dl, con un rango de medidas de 0.003-27 µmol/l. Una sensibilidad de 0.003 µmol/l. El CV intraensayo e interensayo inferior a 2.8% y 3.6% respectivamente. Los valores limítrofes normales son en varones 50-450 µmol/l y en mujeres 30-260 µmol/l.

- TSH se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en µUI/ml, con un rango de medidas de 0.005-100.0 µUI/ml.

Una sensibilidad de 0.014 μ UI/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 8.6% y 8.7% respectivamente. Los valores limítrofes normales entre 0,200-5,000 μ UI/ml.

- Tiroxina libre (T4I) se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en ng/dl, con un rango de medidas de 0.023-7.77 ng/dl. Una sensibilidad de 0.023 ng/dl. CV intraensayo e interensayo inferior a 2.9% y 6.6% respectivamente. Los valores limítrofes normales entre 0,60-1,40 ng/dl.

- Hormona Foliculoestimulante (FSH) se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en mUI/ml, con un rango de medidas de 0.100-200.0 mUI/ml. Una sensibilidad menor de 0.10 mUI/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 1.8% y 5.3% respectivamente. Los valores limítrofes normales en varones entre 2-8 y en mujeres entre 20-140 mUI/ml.

- Hormona luteinizante (LH) se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en mUI/ml, con un rango de medidas de 0.100-0.200 mUI/ml. Una sensibilidad menos de 0.10 mUI/ml. CV intraensayo e interensayo inferior a 1.2% y 2.2% respectivamente. Los valores limítrofes normales en varones entre 2-12 y en mujeres entre 15-60 mUI/ml

4.3. Radiografía simple de columna dorsal y lumbar

Se realizaron radiografías en proyecciones laterales de columna dorsal, centradas en D7, y de columna lumbar, centradas en L2, con el fin de determinar la presencia de deformidades de cuerpos vertebrales comprendidos entre D4 y L4, siguiendo los criterios semicuantitativos de Genant²³⁷, considerándose la existencia de deformidad vertebral si existe en proyección lateral una disminución de al menos un 20%, de la altura anterior, media o posterior de cada cuerpo vertebral comparando cada altura con las demás de esa misma vértebra y con la misma de las vértebras superior e inferior. Considerándose grado I o deformidad ligera: aproximadamente a 20–25% de reducción en la altura vertebral; grado II a un 25–40% de reducción en la altura vertebral; grado III a una reducción mayor del 40% de la altura vertebral.

Las fracturas vertebrales se evalúan en forma visual y se clasifican en cuña, bicóncavas o aplastamiento:

- Las fracturas en cuña son consecuencia de un colapso del borde anterior o posterior del cuerpo vertebral.
- Las fracturas bicóncavas son identificables por el colapso de la porción central del cuerpo vertebral.
- Las fracturas por aplastamiento ocurren cuando todo el cuerpo vertebral se ha colapsado.

4.4. Variables densitométricas (cuantitativas)

Se cuantificó la densidad mineral de columna lumbar (L2-L4) y de cuello de fémur no fracturado mediante densitometría dual de rayos X, modelo HOLLLOGIC QDR-1000

- Densitometría de columna lumbar, valor medio de L1, L2, L3 y L4: expresado en gHA/cm² y T-score. Coeficiente de variación in vitro 0.53%, in vivo 1,40%
- Densitometría de fémur, incluyendo:
 - o cuello de fémur : expresado en gHA/cm² y T-score; con un coeficiente de variación in vitro 3.41%, in vivo 2.90%
 - o fémur total: expresado en gHA/cm² y T-score; con un coeficiente de variación in vitro 0.97%, in vivo 2.5%
 - o triangulo de ward : expresado en gHA/cm² y T-score; con un coeficiente de variación in vitro 0.44%, in vivo 5.11%
 - o intertrocanter : expresado en gHA/cm² y T-score; con un coeficiente de variación in vitro 0.73%, in vivo 1.45%
- Densidad volumétrica columna expresado en gHA/cm³
- Densidad volumétrica cadera expresado en gHA/cm³
- La densidad volumétrica se calcula aplicando las siguientes fórmulas²³⁸:

Densidad volumétrica de columna = DV columna = DMO lumbar total/ Area^{1.5}

Densidad volumétrica de cadera = DV cuello fémur = DMO cadera/ Area²

- El T-score es la comparación de la densidad mineral ósea de una persona con la máxima densidad ósea teóricamente alcanzada por la población sana del entorno, a los 30 años, momento en que se alcanza el máximo capital óseo. El cálculo lo realizamos aplicando las siguientes fórmulas en mujeres:

- T-Score Lumbar = $\text{DMO lumbar total} - 1.040 / 0.104$

- T-Score Cuello = $\text{DMO cadera total} - 0.626 / 0.102$

Y en hombres:

- T-Score Lumbar = $\text{DMO lumbar total} - 1.034 / 0.119$

- T-Score Cuello = $\text{DMO cadera total} - 0.731 / 0.118$

4.5. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico de resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0 para windows. Las variables cuantitativas se compararon por el test de ANOVA para datos independientes, llevándose a cabo el ajuste de variables en aquellas circunstancias en que fue necesario. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante el análisis de frecuencia y su comparación entre grupos se realizó mediante el test de la chi cuadrado. Las correlaciones entre variables fueron analizadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson (para las variables de distribución normal) y mediante el coeficiente de Spearman (para distribuciones no normales). Se utilizó análisis multivariante, regresión logística binaria, para la búsqueda de modelos predictivos de fracturas de cadera con las variables estudiadas y regresión lineal múltiple para el análisis de variables con influencia independiente sobre la densidad mineral ósea. En todos los casos el nivel de significación exigido fue $p \leq 0.05$.

RESULTADOS.

1.- RESULTADOS DE PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA (CASOS) Y PERSONAS SIN FRACTURA (CONTROLES)

El estudio se realizó en 168 personas, de las cuales 105 fueron pacientes con fractura de cadera y 63 controles. Las características generales encontradas en el grupo de casos y controles se reflejan en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue mayor y el índice de masa corporal menor, significativamente, que en los controles, por ello para comparar los resultados se han ajustado por estas dos variables.

Una mayor proporción de pacientes con fractura de cadera llevaba una vida sedentaria y presentaban un deterioro de funciones superiores, frente a los controles, como se refleja en las figuras 20 y 21.

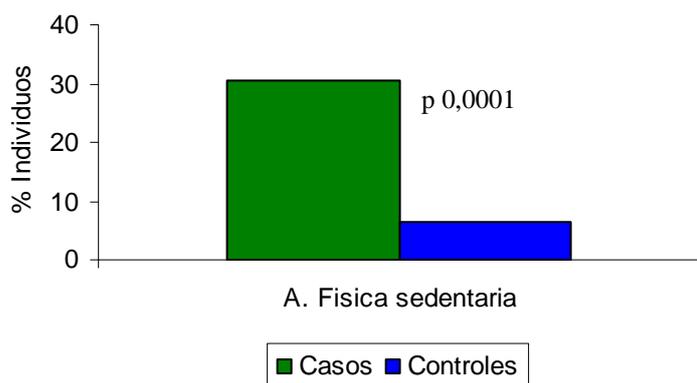
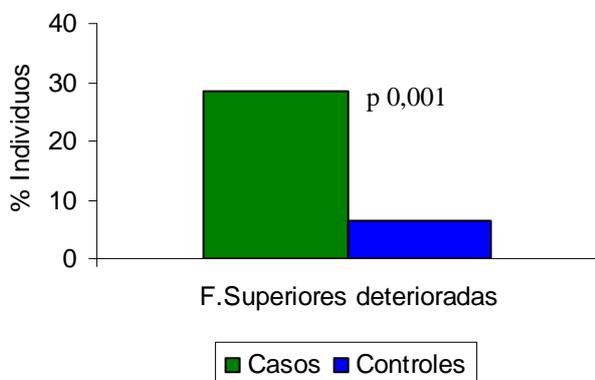


Figura 20. Proporción de casos y controles con actividad física sedentaria



Figuras 21. Proporción de casos y controles con funciones superiores deterioradas.

	Casos N= 105	Controles N= 63	P
Edad (Años)	80± 8	77± 6	0,006
Índice masa corporal (Kg/m²)	26± 5	30± 6	0,0001
Residencia			0,053
- Familiar	99 (94%)	63 (100%)	
- Institución.	6 (6%)	0 (0%)	
Actividad física			-
- Activa	33 (31%)	24 (38%)	
- Limitada	40 (38%)	35 (56%)	
- Sedentaria	32 (30%)	4 (6%)	
Funciones superiores			-
- Normales	75 (71%)	59 (94%)	
- Deterioro moderado	25 (24%)	4 (6%)	
- Deterioro severo	5 (5%)	0 (0%)	
Tabaquismo			-
-Nunca	76 (72%)	36 (57%)	
-Exfumador	17 (16%)	21 (33%)	
-Fumador	12 (11%)	6 (10%)	
Ingesta de alcohol			-
-Nada	87 (83%)	52 (82%)	
-Leve	2 (2%)	5 (8%)	
-Moderada	6 (6%)	4 (6%)	
-Severa	10 (9%)	2 (3%)	

Tabla 1. Comparación de las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos entre el grupo de pacientes con fractura de cadera y personas sin fractura. Actividad física (activa =camina dentro y fuera de domicilio, limitada = camina sólo en domicilio, sedentaria = vida cama-sillón). Funciones superiores (según test minimental: normal ≥ 24 puntos minimental, deterioro moderado entre 23-11 puntos y deterioro grave ≤ 10 puntos). Tabaquismo (nunca, exfumador de hace mas de 2 años, fumador activo o exfumador de < 2 años). Ingesta de alcohol (nada, leve hasta 125 ml de alcohol puro a la semana, moderada desde 126 ml hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severa >501 ml/ semana)

La ingesta de calcio diaria en ambos grupos fue menor de las recomendadas por la OMS, aunque en ambos muy similar, sin existir diferencia significativa (Figura 22).

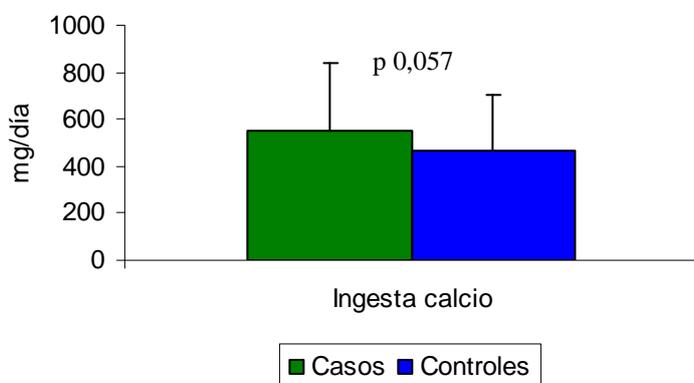


Figura 22. Ingesta de calcio en md/día en casos y controles.

Si considerabamos las fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales, los casos presentaron en un 38% antecedentes de fracturas óseas por encima de los 50 años de edad, frente a un 6% en los controles siendo estadísticamente significativa esta diferencia. Las más prevalentes fueron las no vertebrales y en el grupo de fractura de cadera, las de colles y fractura previa de la otra cadera ocupaban el 13% y 11%, respectivamente. Sin embargo, si consideramos las fracturas vertebrales radiológicas, la prevalencia de éstas fue mucho más elevada en ambos grupos de estudio, estando presentes en el 81% de los casos y en el 76% de los controles (no diferencia significativa). Figura 23.

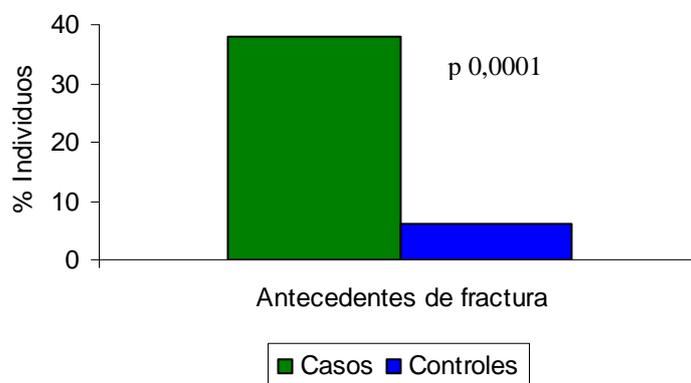


Figura 23. Pacientes con y sin fractura de cadera (casos y controles) que han padecido previamente una fractura no traumática a partir de los 50 años.

El la tabla 2 y en la figura 24 se pueden observar los diferentes tipos de fracturas y la proporción que existía de cada uno de ellos comparando el grupo de casos y controles.

	Casos	Controles	P
Fracturas previas	40 (38%)	4 (6%)	0,0001
Fracturas vertebrales clínicas	1 (1%)	0 (0%)	–
Fracturas vertebrales radiológicas	38 (82,6%)	29 (76,3%)	–
Fracturas de Colles	14 (13%)	0 (0%)	0,002
Fracturas de cadera contralateral	11 (11%)	0 (0%)	0,008
Otras fracturas	23 (38%)	4 (6%)	0,008

Tabla 2. Antecedentes de fracturas no traumáticas, en mayores de 50 años, en pacientes con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles).

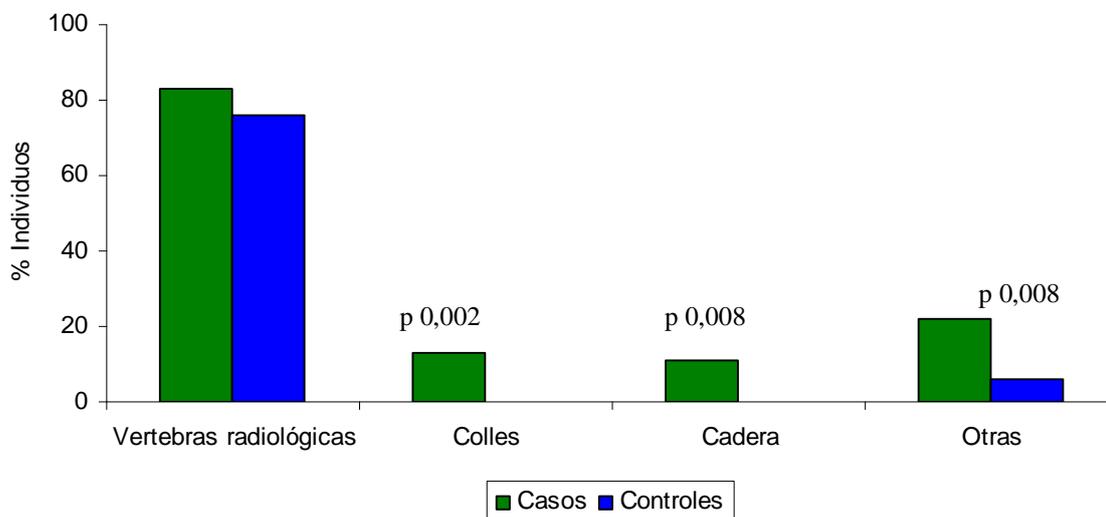


Figura 24. Fracturas previas no traumáticas en mayores de 50 años, según localización, en casos y controles.

En cuanto a la localización más frecuente de las fracturas radiológicas vertebrales fue a nivel de la región dorsal en D-12 la localización más frecuente en ambos grupos sin existir diferencia significativa (Figura 25).

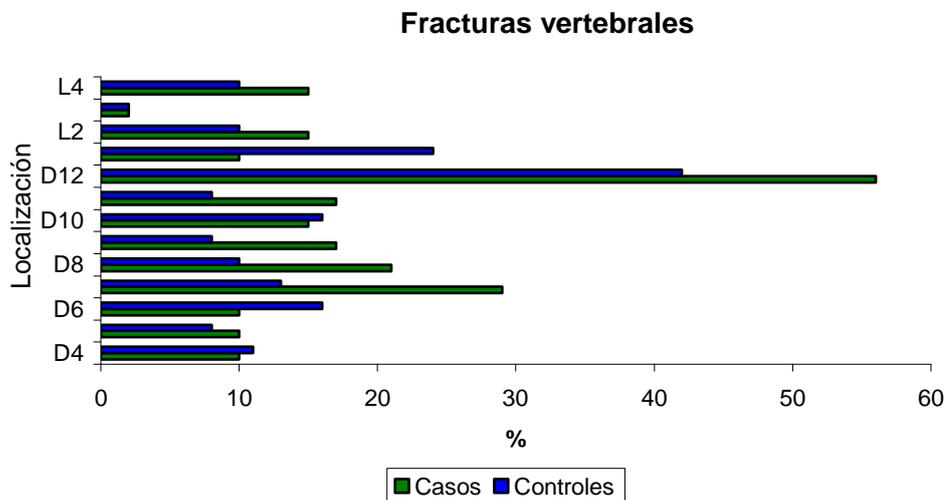


Figura 25. Localización de las fracturas vertebrales radiológicas previas en pacientes con y sin fractura de cadera (casos y controles)

En el grupo de pacientes con fractura de cadera el porcentaje de fracturas vertebrales según grado I, II y III de Genant fue del 13.2%, 76.3% y 10.5% respectivamente, mientras que en el grupo de controles fue del 41.4%, 58.6% y 0% respectivamente. Esto implica que entre los pacientes con fractura de cadera la proporción de deformidades radiológicas más severas (grado II y III de Genant) está presente en el 86.8% frente al 58.6% de los controles ($p=0.009$). En los casos el 45.6% tenía forma de cuña, 25.2% fue bicóncava y el 29.2% sufría aplastamiento, frente al 58.5%, 23.3% y 18.2% en los controles respectivamente.

Dentro de la comorbilidad en los pacientes con fractura de cadera y en el grupo control se valoran enfermedades que pudieran influir negativamente con el metabolismo óseo, no presentando diferencias estadísticamente significativas como se refleja en la tabla 3 y figura 26.

	Casos N=105	Controles N=63	p
HTA	58 (55%)	42 (67%)	–
Insuficiencia renal conocida	8 (8%)	4 (6%)	–
Insuficiencia renal bioquímica (creatinina >1.5 mg/dl)	24 (23%)	11 (20%)	–
Diabetes Mellitus	25 (24%)	23 (46%)	–
PTH elevada (>50 pg/ml)	34 (43%)	13 (34%)	–
Hiperparatiroidismo	0 (0%)	0 (0%)	–
Nefrolitiasis	5 (5%)	4 (6%)	–
Malnutrición	1 (1%)	1 (2%)	–
Hipogonadismo	0(0%)	0 (0%)	–
Enfermedad hepática	6 (6%)	2 (3%)	–

Tabla 3. Prevalencia de enfermedades concomitantes, con influencia sobre el metabolismo óseo en pacientes con fractura de cadera y controles. HTA= Hipertensión arterial.

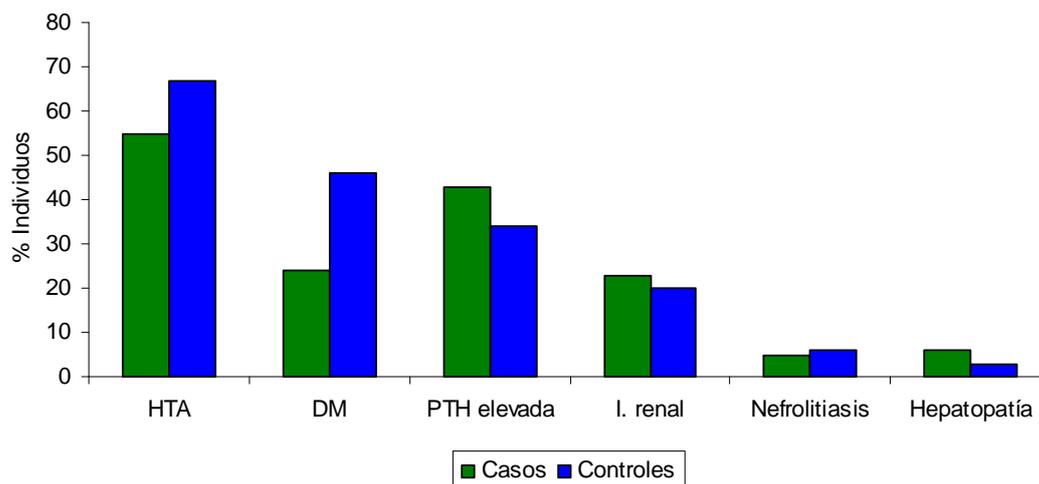


Figura 26. Proporción de casos y controles que padecían enfermedades crónicas que interferían en el metabolismo óseo. HTA= Hipertensión arterial. DM= Diabetes mellitus. PTH elevada (determinación bioquímica de hormona paratiroidea>50pg/ml) I. renal= insuficiencia renal (creatinina>1.5 mg/dl).

En la tabla 4 y la figura 27 se muestra el consumo de fármacos que pueden tener efecto sobre el metabolismo óseo en ambos grupos estudiados.

	Casos	Controles	p
Corticoides	0 (0%)	1(2%)	–
Tiazidas	8 (8%)	26 (41%)	0,0001
Hipotensores	60 (57%)	39 (62%)	–
Hipnóticos	30 (29%)	19 (30%)	–
Antiepilépticos	7 (7%)	1 (2%)	–
Levotiroxina	0 (0%)	0 (0%)	–
Antireabsortivos	2 (2%)	6 (10%)	0,025
Antiagregantes	2 (2%)	13 (21%)	0,0001

Tabla 4. Número y porcentaje de pacientes con fractura de cadera y controles que tomaban medicación con influencia sobre el metabolismo óseo.

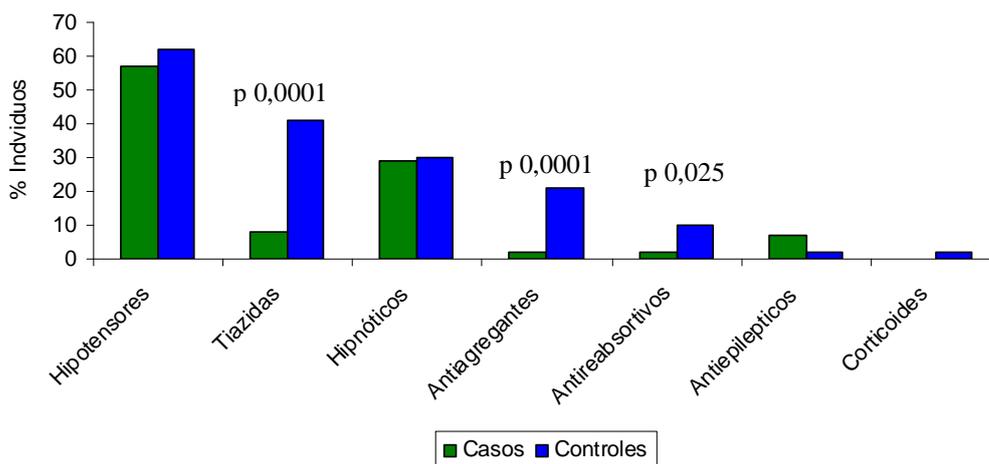
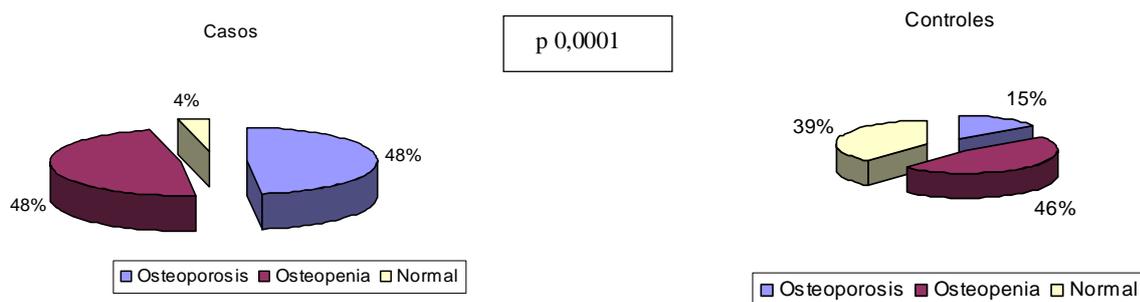


Figura 27. Representación gráfica de los medicamentos con influencia sobre el metabolismo óseo que tomaban los casos y controles.

La toma de tiazidas estuvo presente en un mayor porcentaje de controles respecto a los casos, siendo estadísticamente significativo ($p=0.0001$). El tratamiento con antireabsortivos también fue mayor en el grupo control respecto a los pacientes con fractura de cadera ($p=0.025$)

Las figuras 28 y 29 muestran el porcentaje de pacientes y controles con criterios densitométricos de osteoporosis, osteopenia o masa ósea normal. El porcentaje de osteoporosis fue mayor estadísticamente significativo en el grupo de casos (48% vs 15%, $p 0.0001$). Un alto porcentaje de pacientes con fractura de cadera (52%) presentaban un valor de masa ósea en rango normal u osteopénico.



Figuras 28 y 29. Proporción de masa ósea en rango normal, osteopénicos y osteoporotico según la OMS, en pacientes con y sin fractura de cadera (casos y controles). Normal: T-score > -1 D.E; osteopenia: T-score entre -1 y -2.5 D.E; osteoporosis: T-score \leq 2.5 D.E.

Los valores de masa ósea ajustados por edad e índice de masa corporal (IMC) se muestran en las tablas 5 y figura 30. En cualquiera de las localizaciones consideradas, columna lumbar L2-L4, fémur total o cuello de fémur los valores fueron menores estadísticamente significativos ($p \leq 0.001$) que los encontrados en el grupo control.

	$\bar{X} \pm E.S.$	IC 95%	p
DMO-L2-L4 control	0,951 \pm 0,022	0,907-0,995	0,001
DMO-L2-L4 casos	0,832 \pm 0,024	0,785-0,879	
DMO-Fémur control	0,824 \pm 0,018	0,789-0,859	0,0001
DMO-Fémur casos	0,678 \pm 0,020	0,639-0,718	
DMO-Cuello fémur control	0,710 \pm 0,014	0,682-0,738	0,0001
DMO-Cuello fémur casos	0,612 \pm 0,016	0,580-0,644	
DMO-Trocanter control	0,610 \pm 0,014	0,581-0,638	0,0001
DMO-Trocantes casos	0,484 \pm 0,016	0,452-0,516	
DMO-Ward's control	0,453 \pm 0,014	0,425-0,481	0,0001
DMO-Ward's casos	0,374 \pm 0,016	0,342-0,405	
DV-Cuello control	0,131 \pm 0,003	0,125-0,137	0,0001
DV-Cuello casos	0,114 \pm 0,003	0,107-0,120	
DV-Columna control	0,138 \pm 0,003	0,131-0,114	0,0001
DV-Columna casos	0,129 \pm 0,004	0,122-0,136	

Tabla 5. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) en gHA/cm² y DV (densidad volumétrica) en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estandar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por la edad e IMC.

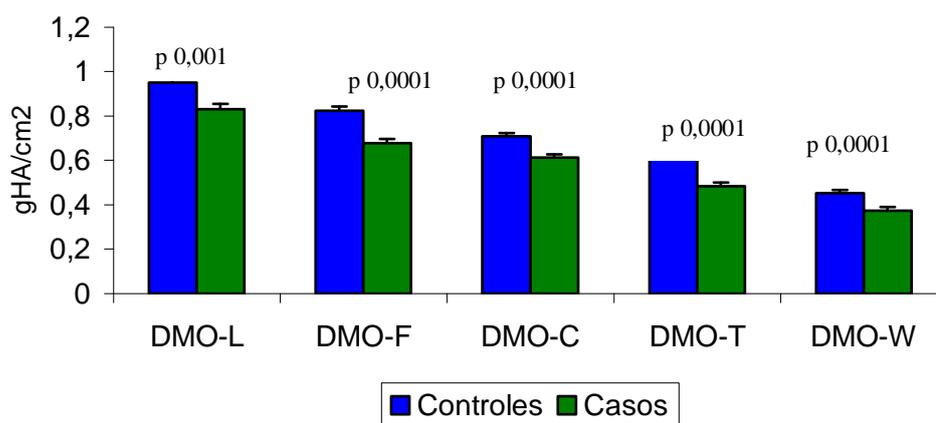


Figura 30. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) y DV (densidad volumétrica) en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estandar, tras ser ajustados por la edad e IMC. (DMO- Lumbar; DMO- Fémur; DMO-Cuello de fémur; DMO-Trocanter; DMO-Ward's).

Cuando los valores de masa ósea se expresaron como densidad volumétrica (DV) la diferencia entre casos y controles persistía ($p=0.0001$) Figura 31.

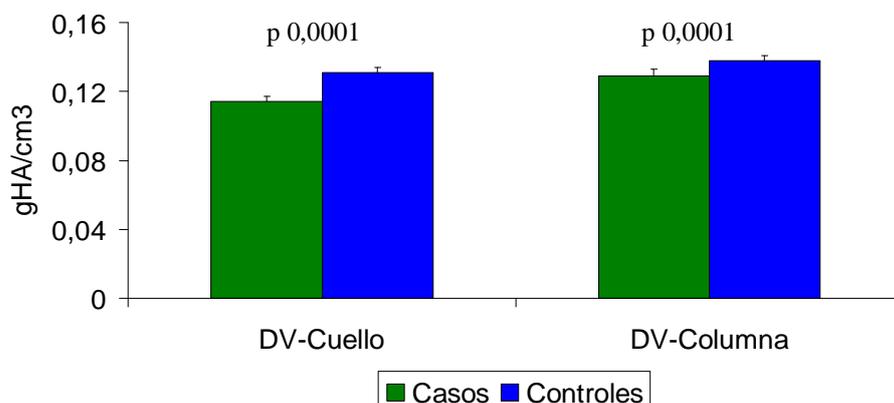


Figura 31. Masa ósea expresada como densidad volumetrica (DV) medidos en gHA/cm^3

Se analizó la influencia de cada variable sobre la masa ósea y, aquellas para las que se demostró una asociación, fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple con la intención de conocer las que se asociaban de una manera independiente, así como la variabilidad del modelo, sobre el total de la densidad mineral ósea. En este caso, las variables que se incluyeron en el análisis fueron sexo, edad, IMC, calcemia, niveles de FSH, LH, estradiol, FAO y $25(OH)D_3$, así como el tratamiento con tiazidas y las que se asociaron de forma significativa fueron el sexo, IMC, niveles de estradiol y toma de tiazidas, responsables de una variabilidad del 58% de la DMO-F (tabla 6).

	β	IC (95%)	p
Sexo	0,515	0,112-0,224	0,0001
IMC	0,349	0,005-0,014	0,0001
Estradiol	0,263	0,001-0,003	0,002
Tiazidas	0,175	0,007-0,132	0,029

Tabla 6. Variables con influencia independiente sobre la DMO-F. ICM: Índice de masa corporal.

En un porcentaje similar de casos y controles (23.3% y 19.3%, respectivamente) los valores de creatinina sérica se encontraban en rango de insuficiencia renal (>1.5 mg/dl). Dado que ello puede modificar datos analíticos, calculamos estos parámetros excluyendo aquellos pacientes cuyos valores de creatinina estuvieran por encima de 1.5 mg/dl. En la tabla 7 y figuras 32-38 se expresan los valores medios analíticos de parámetros relacionados con el metabolismo cálcico en personas con función renal normal. Los valores son expresados como media \pm D.S.

	Casos $\bar{X} \pm DS$	Controles $\bar{X} \pm DS$	P
Creatinina (mg/dl)	1,05 \pm 0,16	1,10 \pm 0,18	–
Fosfatasa alcalina (UI/l)	178,7 \pm 80,7	166,5 \pm 75,8	–
Fósforo (pg/ml)	3,3 \pm 0,6	3,3 \pm 0,6	–
Calcio (pg/ml)	8,8 \pm 0,6	9,2 \pm 0,6	0,0001
FAO (mcg/l)	16,5 \pm 12,4	12,1 \pm 10,2	0,034
PTH (pg/ml)	39,6 \pm 21,9	45,7 \pm 27,5	–
TSH (UI/ml)	1,6 \pm 1,1	2,0 \pm 1,6	–
T4 (ng/dl)	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	–
25(OH) D₃ (ng/dl)	17,5 \pm 11,5	20,0 \pm 12,2	–
1-25(OH)₂D₃ (pmol/ml)	74,8 \pm 37,2	85,3 \pm 34,9	–
FSH (mUI/ml)	33,9 \pm 25,6	25,0 \pm 24,0	–
LH (mUI/ml)	19,8 \pm 16,3	13,2 \pm 12,3	0,022
Estradiol (pg/ml)	20,1 \pm 20,7	36,1 \pm 20,3	0,024
DHEA-S. (μmol/l)	57,2 \pm 29,7	55,1 \pm 43,6	–

Tabla 7. Valores medios analíticos de parámetros relacionados con el metabolismo cálcico en personas con función renal normal. Los valores son expresados como media \pm D.S.

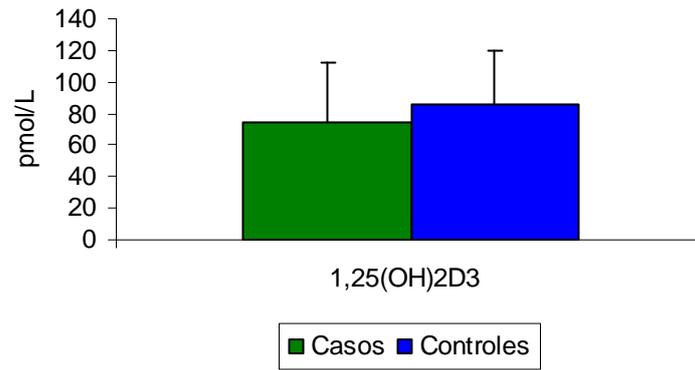


Figura 32. Niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃ medidos en pmol/l, en casos y controles.

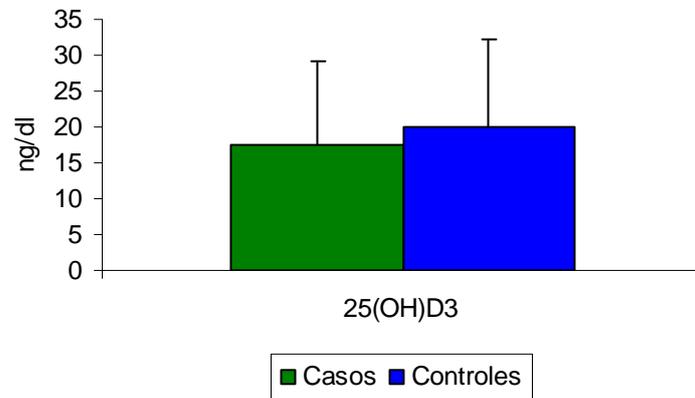


Figura 33. Niveles séricos de 25(OH)D₃ medidos en ng/ml, en casos y controles.

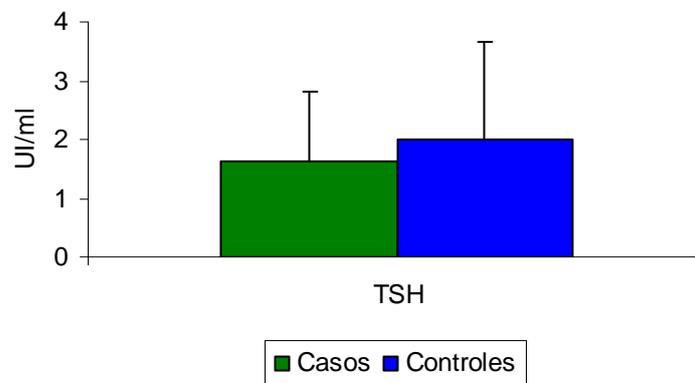


Figura 34. Niveles séricos de tirotrópina (TSH) medidos en UI/ml, en casos y controles.

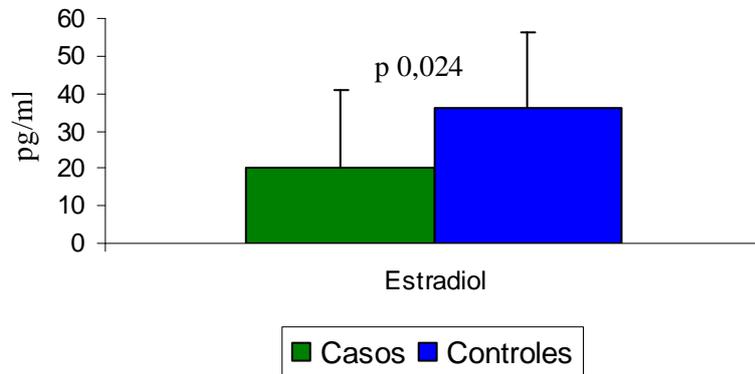


Figura 35. Niveles séricos se estradiol medidos en pg/ml, en casos y controles.

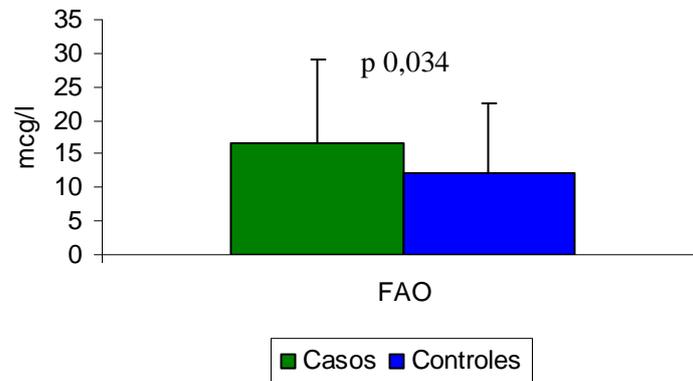


Figura 36. Niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea medidos en mcg/l, en casos y controles.

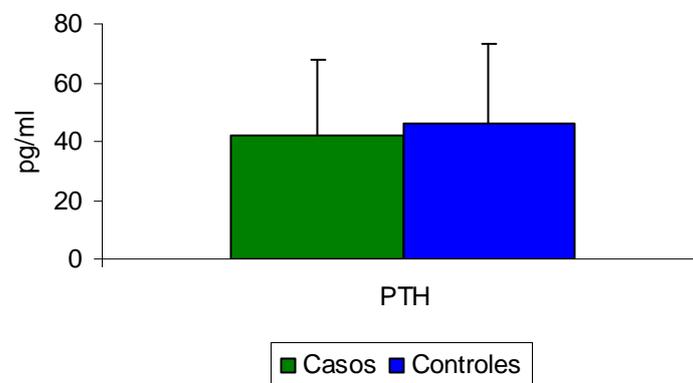


Figura 37. Niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) medidos en pg/ml, en casos y controles.

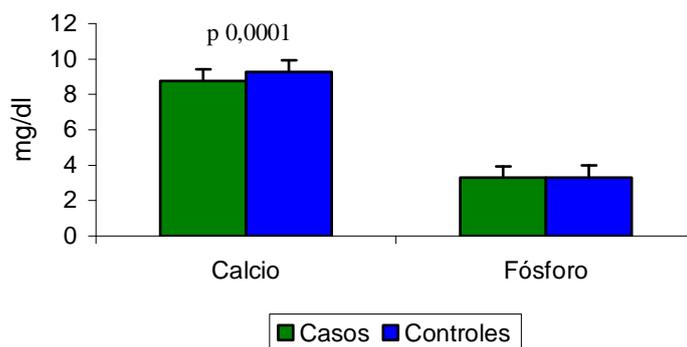


Figura 38. Niveles séricos de calcio y fósforo medidos en mg/ml en casos y controles.

Cuando medimos la proporción de pacientes y controles que presentaban niveles normales o insuficientes de vitamina 25(OH)D₃, (normal ≥ 20 ng/dl, insuficiente < 20 ng/dl), el número de personas con niveles insuficientes fue muy elevado, llegando a estar presente hasta en el 73% de los casos y el 56% de los controles (Figura 39)

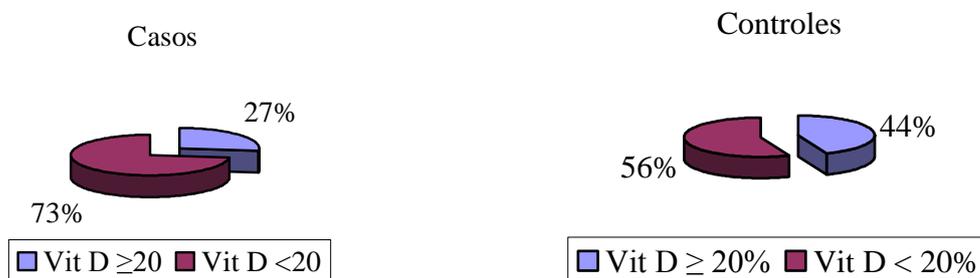


Figura 39. Proporción de pacientes y controles con 25(OH)D₃ normal o insuficiente (< 20 ng/dl).

Los niveles séricos de 25(OH)D₃ (tabla 8) se relacionan positivamente con los de calcio ($r = 0.200$; $p = 0.028$), 1,25 (OH)₂D₃ ($r = 0.295$; $p = 0.001$), DMO -L ($r = 0.380$; $p = 0.001$), DMO-Fémur ($r = 0.282$; $p = 0.010$) y DV-columna ($r = 0.366$; $p = 0.002$). Comprobamos también que hubo una relación inversa con la edad ($r = -0.189$; $p = 0.034$) y PTH ($r = -0.259$, $p = 0.003$); de manera que a mayor edad corresponden menores niveles de vitamina D y esto se asocia a mayores niveles de PTH (Fig 40).

	Vitamina D \geq 20 ng/dl	Vitamina D $<$ 20 ng/dl	p
PTH (pg/ml)	39,7 \pm 25,5	57,1 \pm 50,5	0,005
Calcio (mg/dl)	9,1 \pm 0,7	8,8 \pm 0,5	0,055
Fósforo (mg/dl)	3,2 \pm 0,8	3,5 \pm 0,6	–
1,25(OH)$_2$D$_3$ (pmol/l)	87,3 \pm 41,9	64,7 \pm 31,6	0,0001
DMO-Lumbar (gHA/cm2)	0,9 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	0,0001
DMO-Fémur (gHA/cm2)	0,8 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	0,015
DV-columna (gHA/cm3)	0,14 \pm 0,02	0,12 \pm 0,02	0,025

Tabla 8. Parámetros relacionados con el metabolismo cálcico en relación con niveles séricos de vitamina D normal (\geq 20ng/dl) o insuficiente ($<$ 20ng/dl), en pacientes con fractura de cadera y sin fractura.

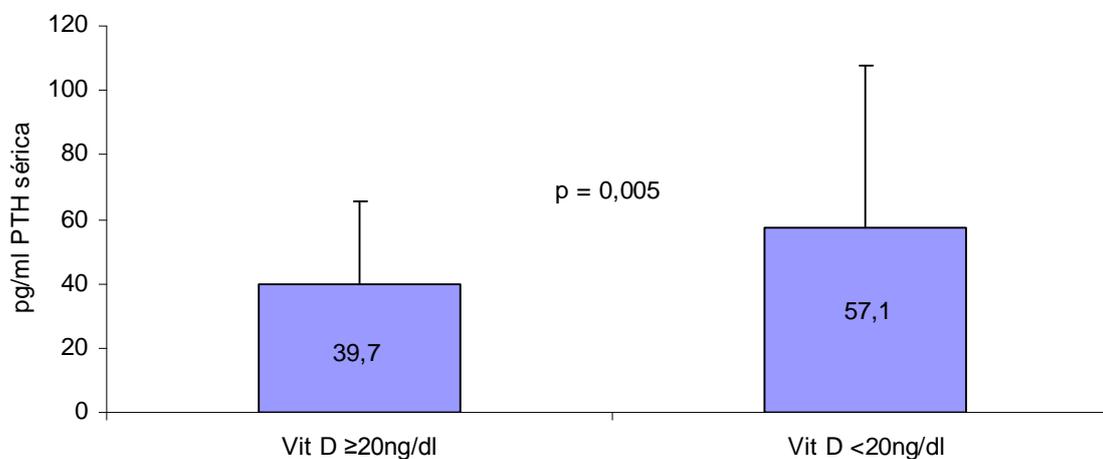
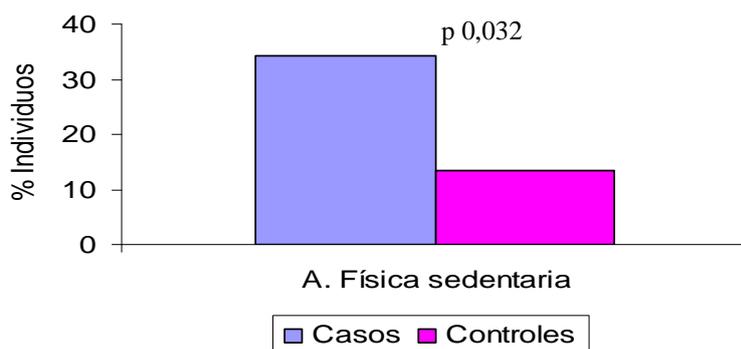


Figura 40. Cifras de PTH sérica (pg/ml) en relación a valores de 25(OH)D₃ normales (\geq 20ng/dl) o insuficientes ($<$ 20ng/dl).

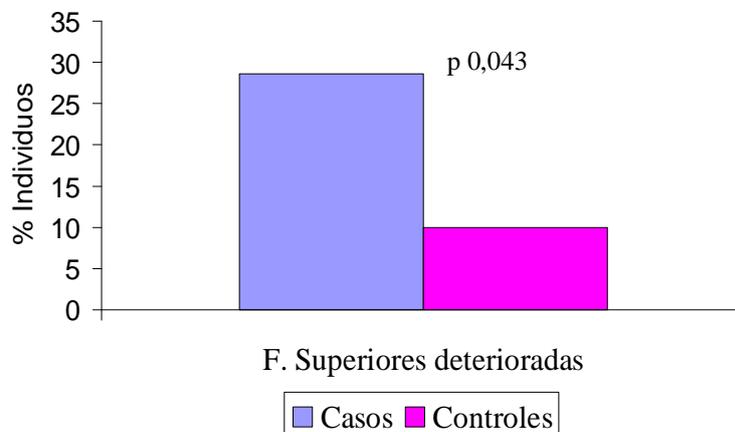
2.- RESULTADOS DE PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA (CASOS) Y PERSONAS SIN FRACTURA (CONTROLES) EN EL GRUPO DE MUJERES ESTUDIADAS.

Las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos de mujeres con y sin fractura de cadera se encuentran en la tabla 9.

Una actividad física sedentaria, prácticamente sólo movilizarse para desplazarse de la cama al sillón fue más común en el grupo de casos que en los controles. El deterioro cognitivo fue también más prevalente entre mujeres con fractura de cadera. En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0.032$ y $p = 0.043$ respectivamente). Figuras 41-42.



Figuras 41. Proporción de casos y controles mujeres con actividad física sedentaria.



Figuras 42. Proporción de casos y controles mujeres con funciones superiores deterioradas.

	Casos Mujeres N=70	Controles Mujeres N= 30	P
Edad (Años)	82± 8	78± 6	0,017
Indice masa corporal (Kg/m2)	26± 6	32 ± 6	0,0001
Residencia			-
-Familiar	66 (94%)	30 (100%)	
-Institución.	4 (6%)	0 (0%)	
Actividad física			
- Activa	21 (30%)	7 (23%)	
- Limitada	25 (36%)	19 (63%)	
- Sedentaria	24 (34%)	4 (13%)	
Funciones superiores			
-Normales	50 (71%)	27 (90%)	
-Deterioro moderado	16 (23%)	3 (10%)	
-Deterioro severo	4 (6%)	0 (0%)	
Tabaquismo			
-Nunca	70 (100%)	30 (100%)	
-Exfumador	0 (0%)	0 (0%)	
-Fumador	0 (0%)	0 (0%)	
Ingesta de alcohol			
-Nada	70 (100%)	27 (90%)	
-Leve	0 (0%)	3 (10%)	
-Moderado	0 (0%)	0 (0%)	
-Severo	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 9. Comparación de las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos entre el grupo de mujeres con fractura de cadera y personas sin fractura. Actividad física (activa =camina dentro y fuera de domicilio, limitada = camina sólo en domicilio, sedentaria = vida cama-sillón). Funciones superiores (según test minimental: normal ≥ 24 puntos minimental, deterioro moderado entre 23-11 puntos y deterioro grave ≤ 10 puntos). Tabaquismo (nunca, exfumador de hace mas de 2 años, fumador activo o exfumador de < 2 años). Ingesta de alcohol (nada, leve hasta 125 ml de alcohol puro a la semana, moderada desde 126 ml hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severa >501 ml/ semana).

El consumo de calcio fue mayor en los casos, estadísticamente significativo ($p = 0.032$), pero en ambos grupos por debajo de las recomendaciones de la OMS. (Fig. 43)

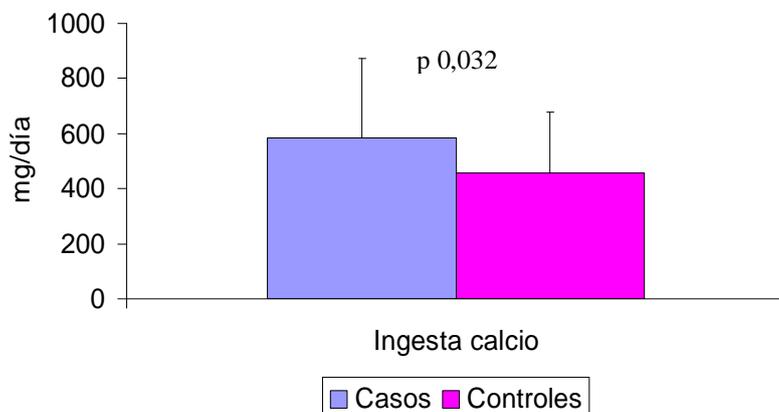


Figura 43. Ingesta de calcio en mg/día en casos y controles mujeres.

En la tabla 10 y en las figuras 44- 45 se pueden observar los diferentes tipos de fracturas no traumáticas previas y su frecuencia. Tanto en los casos como en los controles la más común fue la fractura radiológica de cuerpos vertebrales. Las fracturas vertebrales radiológicas, como las de colles y las de cadera contralateral fueron más frecuentes entre los antecedentes del grupo de casos que de los controles ($p = 0.057$, $p = 0.029$ y $p = 0.029$, respectivamente)

	Casos M	Controles M	p
Fracturas previas	29 (41%)	1 (3%)	0,0001
Fracturas vertebrales clínicas	1 (1%)	0 (0%)	–
Fracturas vertebras radiológicas	31 (86%)	12 (63%)	0,057
Fracturas de Colles	10 (14%)	0 (0%)	0,029
Fracturas de cadera	10 (14%)	0 (0%)	0,029
Otras fracturas	16 (23%)	1 (3%)	0,017

Tabla 10. Antecedentes de fracturas no traumáticas, en mayores de 50 años, en mujeres con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles).

Entre los antecedentes personales, a partir de los 50 años de edad, en ambos grupos existía una elevada proporción de fracturas vertebrales radiológicas, que era aún mayor en los casos, llegando a alcanzar casi diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.057$) Figura 45.

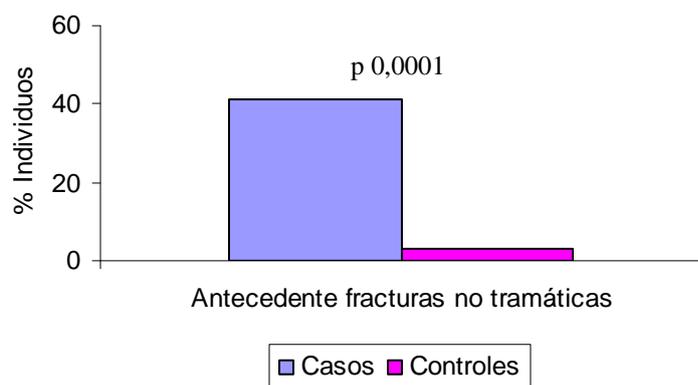


Figura 44. Frecuencia de fracturas no traumáticas previas en mujeres fracturadas (casos) y controles.

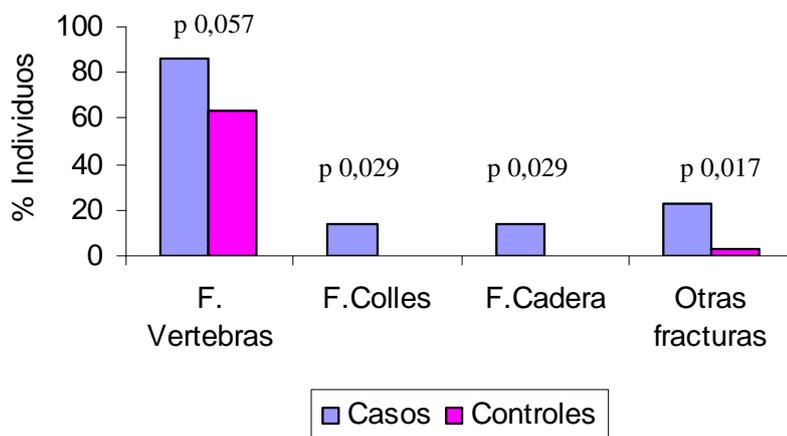


Figura 45. Frecuencia de fracturas previas no traumáticas, según localización, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles)

La localización más frecuente de las fracturas de columna fue a nivel de D12. En D6 y en D7 el porcentaje fue mayor en los casos siendo esta diferencia estadísticamente significativo. ($p = 0.041$ y $p = 0.041$ respectivamente) Fig. 46.

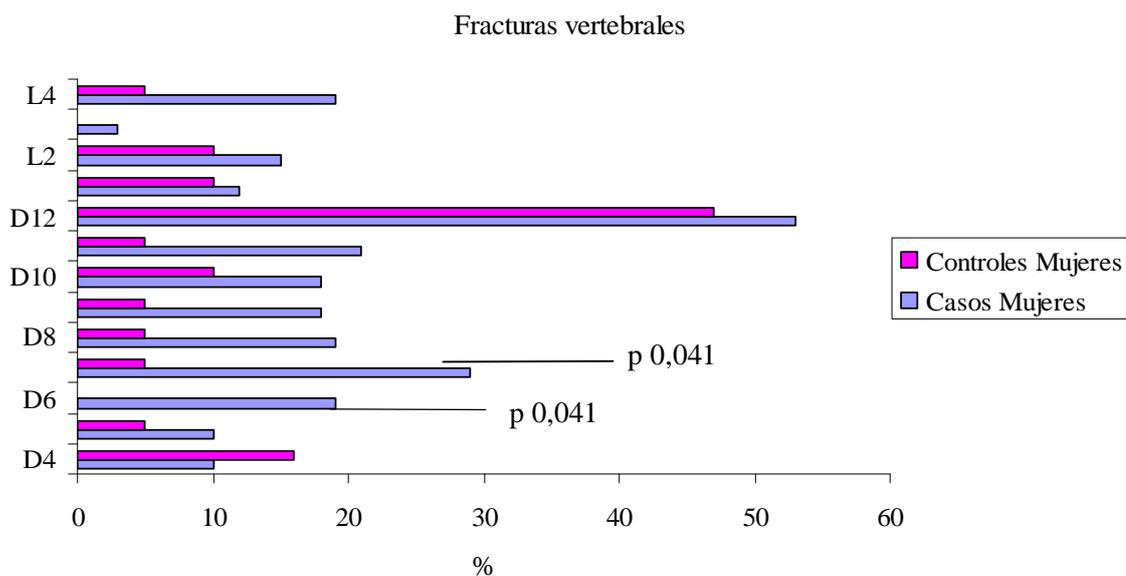


Figura 46. Localización de las fracturas vertebrales radiológicas previas, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles)

El grado de deformidad vertebral según el método semicuantitativo de Genant fue del 9.7% y del 50% del grado I; del 83.9% y 50% del grado II y de 6.5% y 0% del grado III en casos y controles respectivamente. Las deformidades más severas, grado II y III de Genant, ocurrieron mas frecuentemente (90.3%) entre los pacientes con fractura de cadera (p=0.004). Las deformidades fueron en cuña en el 42% y 53.3% (en casos y controles respectivamente), biconcavas en el 26% y 10%(en casos y controles respectivamente) y aplastamientos en el 32 % y 25% (en casos y controles respectivamente).

Se valoró la presencia de enfermedades concomitantes, que pudieran afectar al metabolismo óseo, comprobándose que la frecuencia de aparición era semejante en casos y controles, tabla 11 y figura 47.

	Casos M N=70	Controles M N=30	p
HTA	43 (61%)	21(70%)	–
Insuficiencia renal conocida	3 (4%)	3 (10%)	–
Insuficiencia renal bioquímica (creatinina>1,5 mg/dl)	11 (16%)	6 (24%)	–
Diabetes Mellitus	18 (26%)	18 (26%)	–
PTH elevada (>50pg/ml)	28 (47,5%)	5 (33,3%)	–
Hiperparatiroidismo	0 (0%)	0 (0%)	–
Nefrolitiasis	3 (4%)	2 (7%)	–
Malnutrición	1 (1%)	1 (3%)	–
Hipogonadismo	0 (0%)	0 (0%)	–
Enfermedad hepática	2 (3%)	0 (0%)	–

Tabla 11. Prevalencia de enfermedades con influencia sobre el metabolismo óseo en mujeres con y sin fractura de cadera. HTA= Hipertensión arterial.

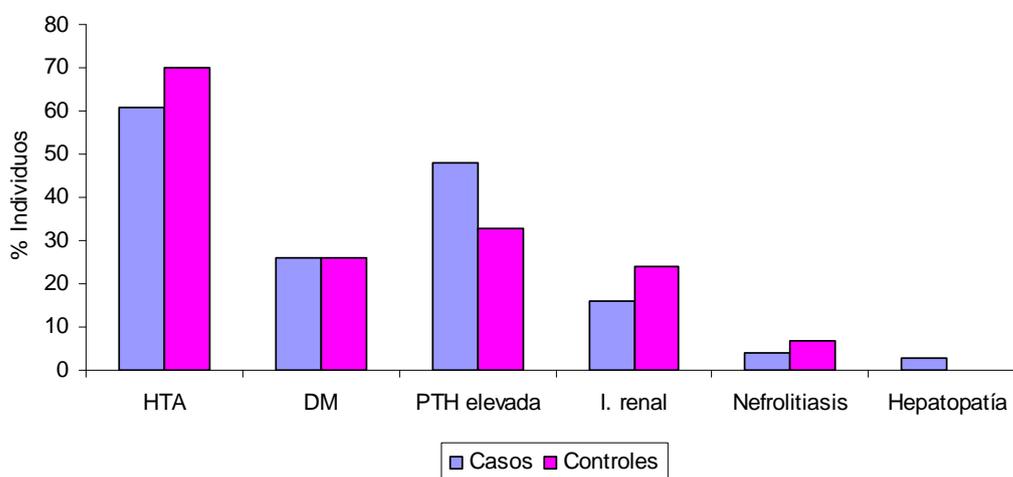


Figura 47. Proporción de mujeres casos y controles que padecen enfermedades crónicas que interfieren en el metabolismo óseo. HTA= Hipertensión arterial. Diabetes= Diabetes mellitus. PTH elevada (determinación bioquímica de hormona paratiroidea>50pg/ml) I. renal= insuficiencia renal (creatinina >1.5 mg/dl).

En cuanto al consumo de fármacos que pueden tener influencia sobre el metabolismo óseo en ambos grupos estudiados se muestran en la tabla 12 y figura 48. La toma de

tiazidas y antiagregantes estuvo presente en una proporción mayor estadísticamente significativa ($p = 0.0001$ y $p = 0.001$, respectivamente) en el grupo control que en el de mujeres con fractura de cadera.

	Casos Mujeres	Controles Mujeres	p
Corticoides	0 (0%)	1 (3%)	–
Tiazidas	8 (11%)	15 (50%)	0,0001
Hipotensores	45 (64%)	22 (73%)	–
Hipnóticos	18 (26%)	13 (43%)	–
Antiepilepticos	3 (4%)	0 (0%)	–
Levotiroxina	0 (0%)	0 (0%)	–
Antireabsortivos	2 (3%)	2 (7%)	–
Antiagregantes	1 (1%)	6 (20%)	0,001

Tabla 12. Mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles) que tomaban fármacos con influencia sobre el metabolismo óseo.

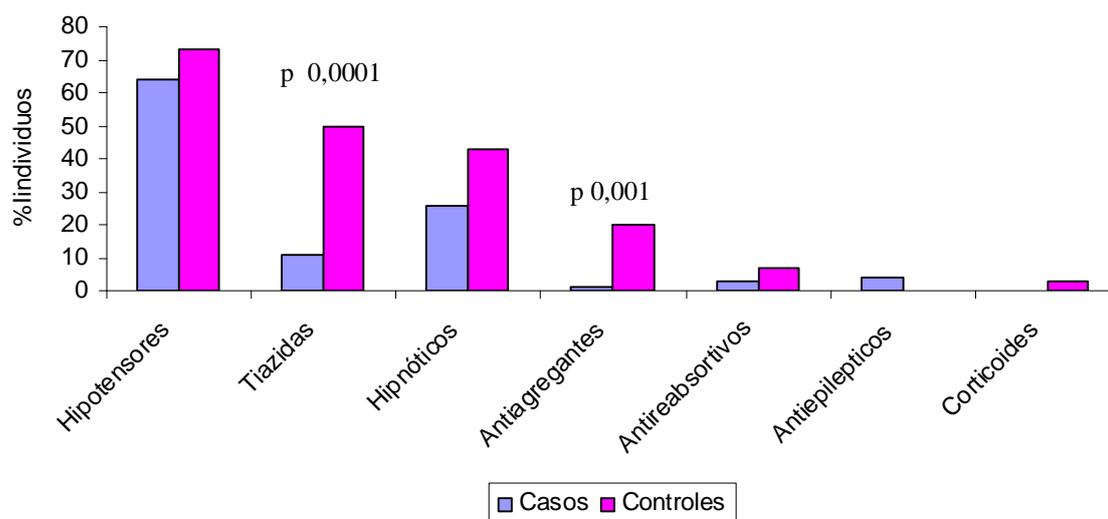


Figura 48. Representación gráfica de los medicamentos con influencia sobre el metabolismo óseo que tomaban las mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

Siguiendo los criterios de la OMS, el porcentaje de mujeres con fractura de cadera con criterios de osteoporosis fue mayor significativamente que el encontrado en controles ($p=0.018$). No obstante un elevado número de mujeres (49%) con fractura de cadera presentaban valores de DMO en rango osteopéxico o normal. (Figura 49)

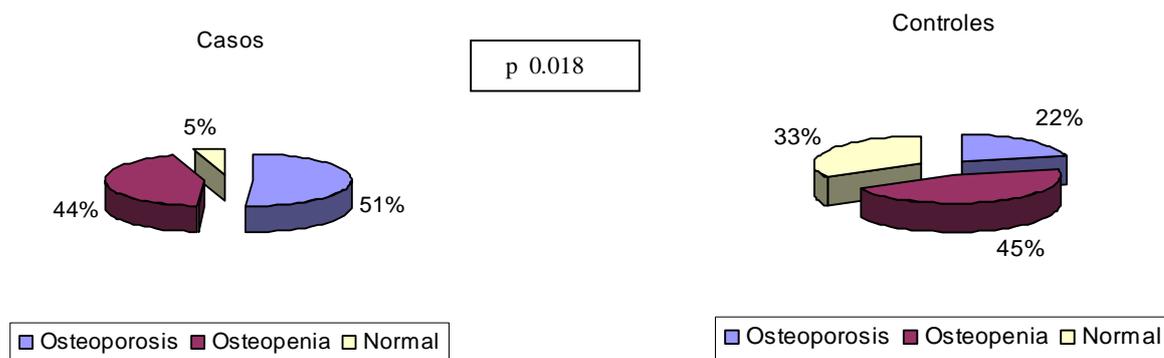


Figura 49. Proporción de masa ósea en rango normal, osteopéxico y osteoporótico según la OMS, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles). Normal: T-score > -1 D.E; osteopenia: T-score entre -1 y -2.5 D.E; osteoporosis: T-score ≤ -2.5 D.E.

Los valores de masa ósea ajustados por edad e índice de masa corporal (IMC) se muestran en la tabla 13 y figura 50. Como era de esperar los casos presentaron valores menores que los controles siendo estadísticamente significativos en la mayoría de las localizaciones del esqueleto ($p < 0.05$).

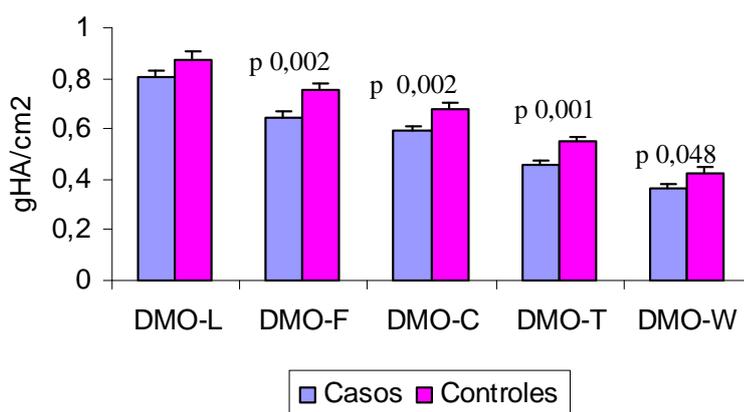


Fig. 50. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea), medidos en gHA/cm^2 , en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estándar, tras ser ajustados por la edad e IMC. (DMO- Lumbar; DMO- Fémur; DMO-Cuello de fémur; DMO-Trocanter; DMO-Ward's)

	$\bar{X} \pm E.S.$	IC 95%	p
DMO-L2-L4 control	0,876 \pm 0,030	0,817-0,936	-
DMO-L2-L4 casos	0,805 \pm 0,024	0,757-0,852	
DMO-Fémur control	0,757 \pm 0,024	0,709-0,805	0,002
DMO-Fémur casos	0,648 \pm 0,021	0,606-0,690	
DMO-Cuello fémur control	0,682 \pm 0,019	0,643-0,721	0,002
DMO-Cuello fémur casos	0,594 \pm 0,017	0,559-0,628	
DMO-Trocater control	0,553 \pm 0,019	0,515-0,590	0,001
DMO-Trocantes casos	0,460 \pm 0,016	0,427-0,493	
DMO-Ward's control	0,425 \pm 0,021	0,382-0,467	0,048
DMO-Ward's casos	0,365 \pm 0,019	0,328-0,403	
DV-Cuello control	0,136 \pm 0,004	0,127-0,145	0,0001
DV-Cuello casos	0,113 \pm 0,003	0,105-0,121	
DV-Columna control	0,134 \pm 0,005	0,123-0,145	-
DV-Columna casos	0,132 \pm 0,004	0,123-0,141	

Tabla 13. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) medidos en gHA/cm² y DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estandar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por la edad e IMC.

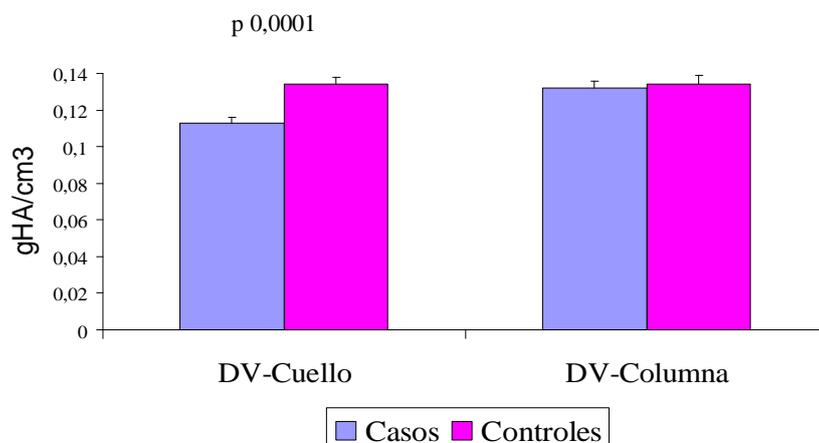


Fig.51. Masa ósea expresada como DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estandar, tras ser ajustados por la edad e IMC. (DV-Cuello; DV-Lumbar)

Cuando se aplica la densidad volumétrica se mantienen valores menores en el grupo de casos siendo estadísticamente significativo sólo en DV de cuello ($p = 0.0001$). Fig. 51.

No hemos encontrado diferencias en la DMO de las pacientes fracturadas en relación con la localización de la fractura, intra o extracapsular (tabla 14).

	$\bar{X} \pm E.S.$	IC 95% Límite Inf-Sup	p
DMO-Lumbar			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,783 \pm 0,029	0,724-0,841	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,786 \pm 0,031	0,722-0,850	–
DMO-Fémur			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,636 \pm 0,026	0,583-0,689	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,624 \pm 0,025	0,572-0,675	–
DMO-Cuello			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,594 \pm 0,022	0,550-0,639	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,565 \pm 0,021	0,522-0,608	–
DMO-Trocanter			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,469 \pm 0,021	0,426-0,512	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,430 \pm 0,020	0,388-0,472	–
DMO-War'd			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,362 \pm 0,024	0,313-0,412	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,355 \pm 0,023	0,307-0,403	–
DV-Cuello			
- Intracapsular (gHA/cm ³)	0,112 \pm 0,005	0,102-0,121	–
- Extracapsular (gHA/cm ³)	0,109 \pm 0,004	0,100-0,117	–
DV-Lumbar			
-Intracapsular (gHA/cm ³)	0,128 \pm 0,005	0,118-0,139	–
-Extracapsular (gHA/cm ³)	0,127 \pm 0,005	0,117-0,138	–

Tabla 14. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea), medidos en gHA/cm², y DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto, en fracturas intra y extracapsulares. Los valores son expresados como media \pm error estándar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por la edad e IMC. (DMO- Lumbar; DMO-Fémur; DMO-Cuello de fémur; DMO-Trocanter; DMO-Ward's; DV-Cuello; DV-Lumbar)

Se analizó la influencia de cada variable sobre la masa ósea y, aquellas para las que se demostró una asociación, fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple con la intención de conocer las que se asociaban de una manera independiente, así como la variabilidad del modelo, sobre el total de la densidad mineral ósea. En este caso, las variables que se incluyeron en el análisis fueron edad, IMC, calcemia, niveles de FSH, LH, estradiol, FAO y 25(OH)D₃, años de menopausia, así como el tratamiento con tiazidas y las que se asociaron de forma significativa fueron el IMC y los niveles de estradiol, responsables de una variabilidad del 41% de la DMO-F (tabla 16).

En cuanto a los parámetros séricos relacionados con el metabolismo cálcico ($\bar{X} \pm DS$) en personas sin insuficiencia renal podemos observarlos en la tabla 15 y figuras 52-58.

	Casos Mujeres $\bar{X} \pm DS$	Controles Mujeres $\bar{X} \pm DS$	P
Creatinina (mg/dl)	1,04±0,16	1,07±0,18	–
Fosfatasa alcalina (UI/l)	195±85,2	154±62,5	–
Fósforo (pg/ml)	3,4±0,6	3,5±0,5	–
Calcio (pg/ml)	8,823±0,614	9,4±0,6	0,0001
FAO (mcg/l)	17,0±10,9	12,1±5,2	–
PTH (pg/ml)	41,9±23,1	44,5±26,6	–
TSH (UI/ml)	1,6±1,2	2,2±2,2	–
T4 (ng/dl)	1,1±0,3	1,2±0,27	–
25(OH) D₃ (ng/dl)	16,6±11,1	15,9±9,5	–
1-25(OH)₂D₃ (pmol/ml)	73,1±33,7	68,2±35,1	–
FSH (mUI/ml)	43±24,6	45,8±19,8	–
LH (mUI/ml)	23±17,7	18,8±9,7	–
Progesterona (ng/ml)	0,17±0,11	0,17±0,12	–
Estradiol (pg/ml)	15,5±15,4	26,8±14,1	0,009
DHEA-S. (μmol/l)	72,8±31,4	38,4±18,3	0,012

Tabla 15. Valores medios analíticos de parámetros relacionados con el metabolismo cálcico en personas con función renal normal. Los valores se expresan en media±D.S.

	β	IC (95%)	p
IMC	0,288	0,031-0,001	0,011
Estradiol	0,436	0,001-0,005	0,002

Tabla 16. Variables con influencia independiente sobre la DMO-F. ICM: Índice de masa corporal.

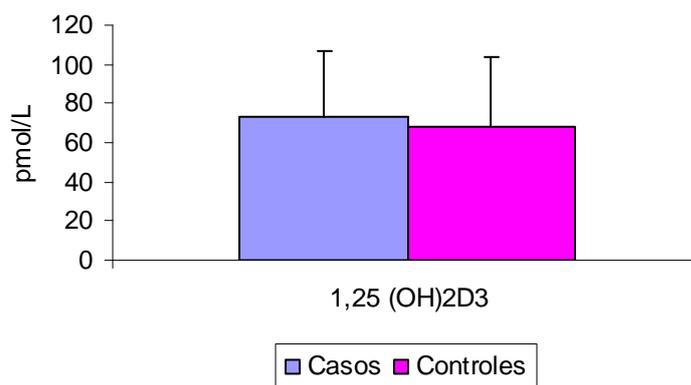


Figura 52. Niveles séricos de 1,25 (OH)₂D₃ medidos en pmol/L, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

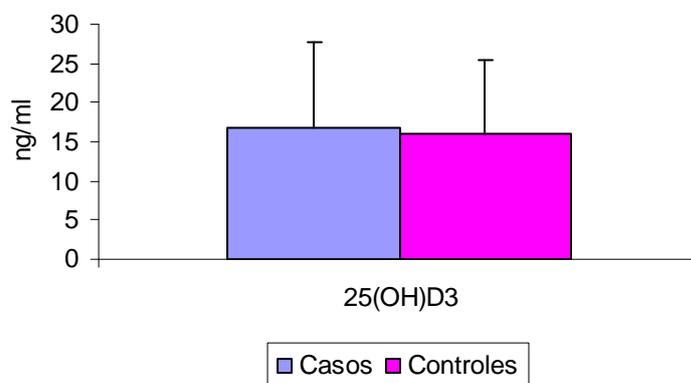


Figura 53. Niveles séricos de 25(OH)D₃ medidos en ng/ml, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

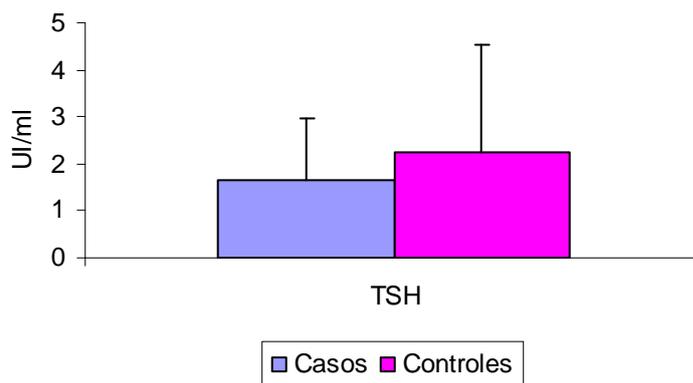


Figura 54. Niveles séricos de tirotrópina (TSH) medidos en UI/ml, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

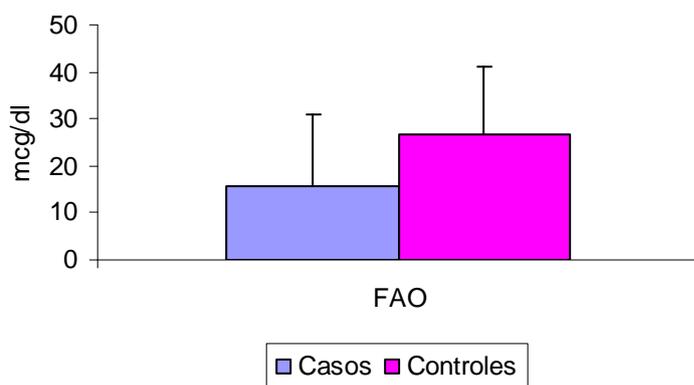


Figura 55. Niveles de fosfatasa alcalina ósea (FAO) medidos en mcg/dl, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

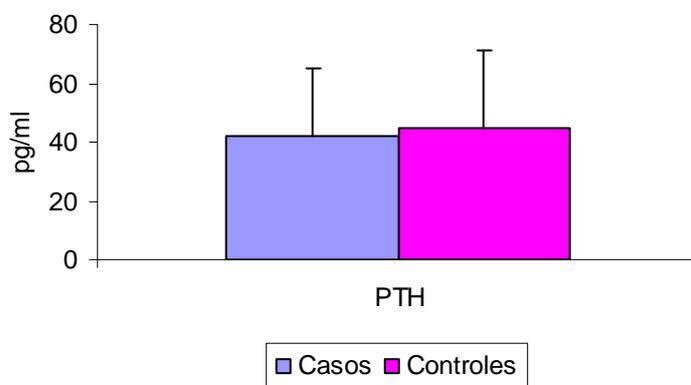


Figura 56. Niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) medidos en pg/ml, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

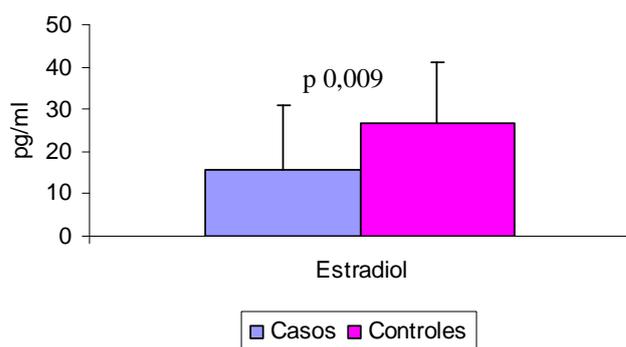


Figura 57. Niveles séricos de estardiol medidos en pg/ml en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

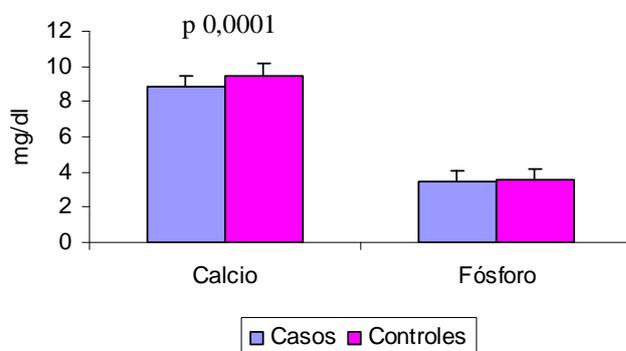


Figura 58. Niveles séricos de calcio y fósforo (P) medidos en mg/dl, en mujeres con y sin fractura de cadera (casos y controles).

Cuando medimos la proporción de pacientes y controles que presentaban niveles insuficientes de vitamina 25(OH)D₃, (normal ≥ 20 ng/dl, insuficiente < 20 ng/dl), el porcentaje es del 76% en la mujeres de ambos grupos (casos y controles) Fig.59

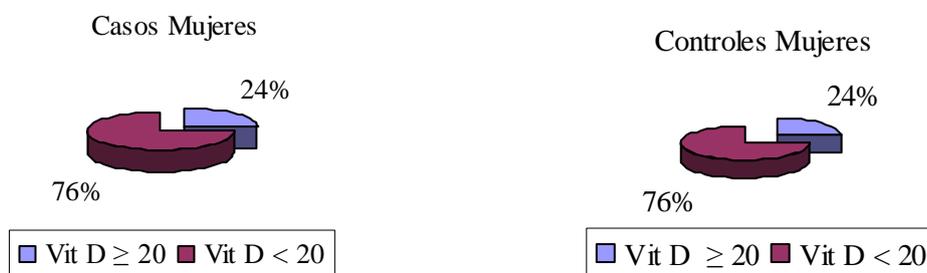


Figura 59. Proporción de mujeres con fractura de cadera (casos) y controles con 25(OH)D₃ (Vit.D) normal (≥ 20 ng/dl) o insuficiente (< 20 ng/dl).

3.- RESULTADOS DE PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA (CASOS) Y PERSONAS SIN FRACTURA (CONTROLES) EN EL GRUPO DE VARONES ESTUDIADOS.

Las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos de pacientes varones con fractura de cadera y controles se reflejan en la tabla 17.

	Casos Hombres N= 35	Controles Hombres N= 33	p
Edad (Años)	78± 8	77 ± 6	–
IMC (Kg/m2)	25 ± 3	28 ±4	0,011
Residencia N (%)			
- Familiar	33 (94%)	33 (100%)	–
- Institución.	2 (6%)	0 (0%)	
Actividad física			
- Activa	12 (34%)	17 (51%)	–
- Intermedio	15 (43%)	16 (48%)	
- Sedentario	8 (23%)	0 (0%)	
	2 (6%)	0 (0%)	
Funciones superiores			
-Normal	25 (71%)	32 (97%)	–
-Deterioro moderado	9 (26%)	1 (3%)	
-Deterioro severo	1 (3%)	0 (0%)	
Tabaquismo			
-Nunca	6 (17%)	6 (18 %)	–
-Exfumador	17 (47%)	21 (64%)	
-Fumador	12 (34%)	6 (18%)	
Ingesta de alcohol			
-Nada	17 (49%)	23 (70%)	–
-Leve	2 (6%)	4 (12%)	
-Moderada	6 (17%)	4 (12%)	
-Severa	10 (29%)	2 (6%)	

Tabla 17. Comparación de las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos entre el grupo de hombres con fractura de cadera y personas sin fractura. Actividad física (activa =camina dentro y fuera de domicilio, limitada = camina sólo en domicilio, sedentaria = vida cama-sillón). Funciones superiores (según test minimental: normal ≥ 24 puntos minimental, deterioro moderado entre 23-11 puntos y deterioro grave ≤ 10 puntos). Tabaquismo (nunca, exfumador de hace mas de 2 años, fumador activo o exfumador de < 2 años). Ingesta de alcohol (nada, leve hasta 125 ml de alcohol puro a la semana, moderada desde 126 ml hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severa >501 ml/ semana).

La actividad física era menor en el grupo casos como cabía esperar, también estaban más deterioradas las funciones superiores en este grupo, siendo en ambos casos estadísticamente significativo ($p = 0.003$ y $p = 0.004$ respectivamente), como se refleja en las figuras 60-61

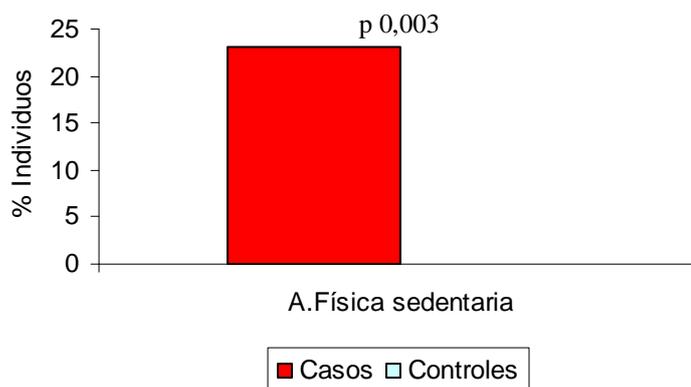


Figura 60. Proporción de hombres con y sin fractura de cadera (casos y controles), con actividad física sedentaria.

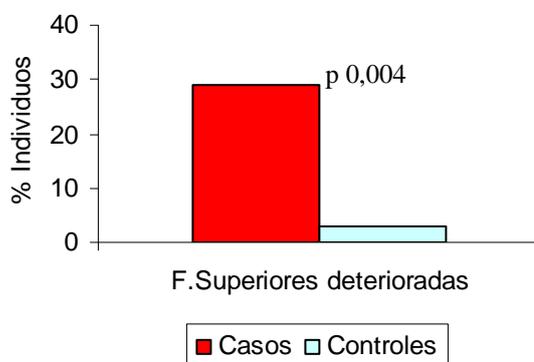


Figura 61. Proporción de hombres con y sin fractura de cadera (casos y controles), con funciones superiores deterioradas.

El porcentaje de fumadores y consumidores de alcohol fue mayor en el grupo de pacientes con fractura de cadera, siendo estadísticamente significativo en el caso de consumo de etanol ($p = 0.015$). Figuras 62-63.

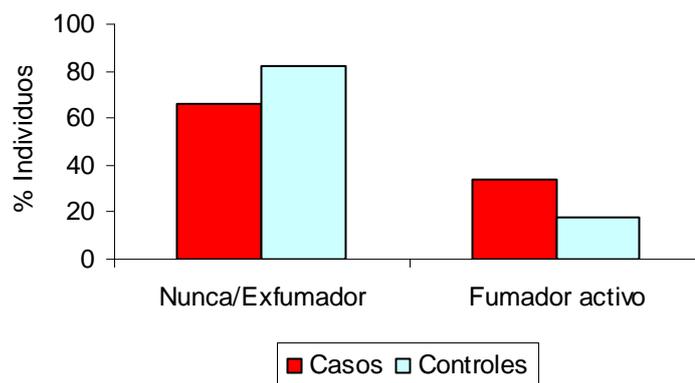


Figura 62. Hábito tabaquero en varones con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles): nunca o exfumador desde hace más de 2 años y fumador activo o exfumador de < 2 años). Ingesta de alcohol (nada, leve hasta 125 ml de alcohol puro a la semana, moderada desde 126 ml hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severa >501 ml/ semana).

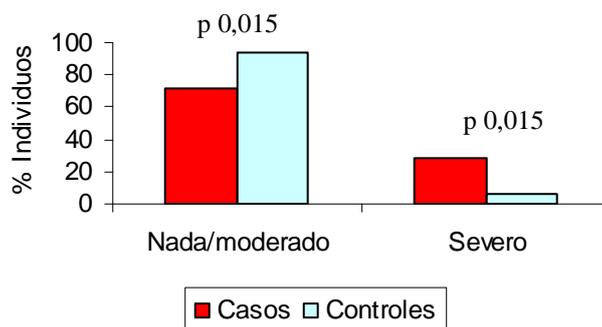


Figura 63. Hábito enológico en varones con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles): Ingesta de alcohol (nada, leve hasta 125 ml de alcohol puro a la semana, moderada desde 126 ml hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severa >501 ml/ semana)

La ingesta diaria de calcio era comparable en ambos grupos e inferior a la recomendada por la OMS (Figura 64)

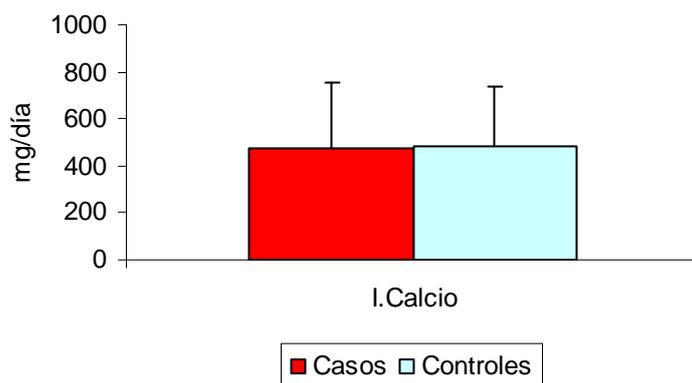


Figura 64. Ingesta diaria de calcio en mg/dl en varones con fractura de cadera (casos) y sin fractura de cadera (controles).

El 31% de los casos contaba entre sus antecedentes con al menos una fractura previa a una edad mayor de 50 años, frente al 9% de los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativo ($p = 0.023$).

Si incluimos las fracturas vertebrales documentadas radiológicamente la proporción de fracturas aumentaba (45% en los casos y 60% en los controles)

La localización de mayor a menor frecuencia fueron las vertebrales radiológicas, fractura de colles y fracturas de cadera contralateral. Figuras 65-66 y tabla 18.

	Casos Hombres	Controles Hombres	p
Fracturas previas	11 (31%)	3 (9%)	0,023
Fracturas vertebrales clínicas	0 (0%)	0 (0%)	–
Fracturas vertebrales radiológicas	7 (70%)	17 (90%)	–
Fracturas de Colles	4 (11%)	0 (0%)	0,045
Fracturas de cadera	1 (3%)	0 (0%)	–
Otras fracturas	7 (20%)	3 (9%)	–

Tabla 18. Antecedentes de fracturas no traumáticas, a una edad mayor de 50 años, en varones con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles).

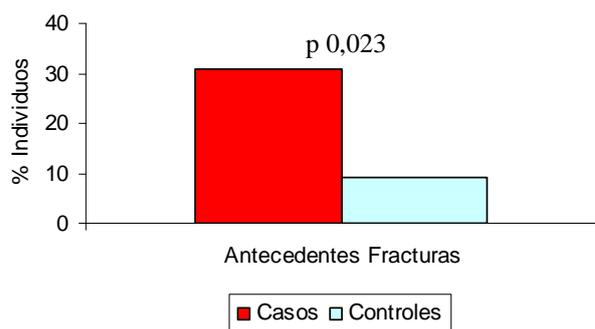


Figura 65. Frecuencia de pacientes con fracturas no traumáticas previas, a una edad mayor de 50 años, en varones casos y controles.

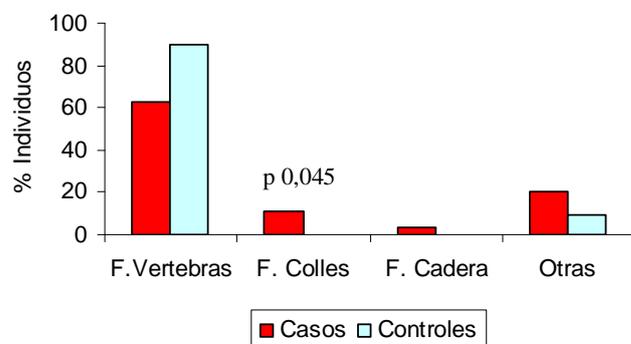


Figura 66. Frecuencia de fracturas previas, a una edad mayor de 50 años, según localización, en varones casos y controles.

En columna vertebral la localización más frecuente de fractura vertebral fue a nivel de D12 en ambos grupos. La proporción de fracturas en L1 fue menor en los casos siendo esta diferencia significativa ($p = 0.046$)

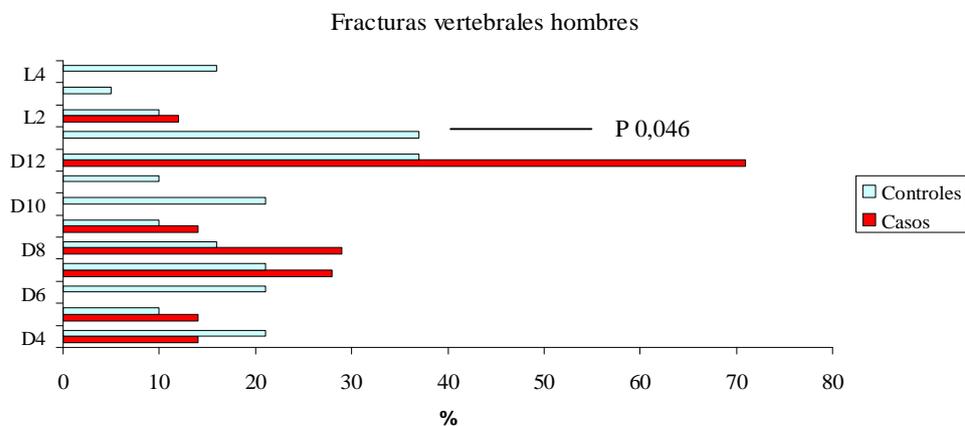


Figura 67. Localización de las fracturas vertebrales radiológicas previas en varones casos y controles.

Las deformidades según la escala de Genant en hombres con fractura de cadera fueron del 28.6% grado I, 42.9% grado II y 28.6% grado III; en el grupo control 35.3% grado I, 64.7% grado II y del 0% grado III. Esto implica que los varones con fractura de cadera presentaban deformidades vertebrales más severas (grado II y III) siendo del 71.5%. Las fracturas fueron en cuña en el 68% y 72%, biconcavas en el 23% y 22% y aplastamientos en el 9% y 25% de los casos y controles respectivamente.

Valorados las enfermedades que pudieran interferir negativamente en el metabolismo óseo pudimos comprobar que la frecuencia de cada uno de ellas era muy similar en ambos grupos, la HTA fue la más prevalente, seguido de la diabetes, como puede observarse en la tabla 19 y figura 68.

	Casos H N=35	Controles H N=33	P
HTA	15 (43%)	21 (64%)	–
Insuficiencia renal conocida	5 (14%)	1 (3%)	–
Insuficiencia renal bioquímica (creatinina >1,5 mg/dl)	13 (37%)	5 (16%)	0,056
Diabetes Mellitus	7 (20%)	11 (33%)	–
PTH elevada (>50 pg/ml)	6 (30%)	8 (35%)	–
Hiperparatiroidismo	0 (0%)	0 (0%)	–
Nefrolitiasis	2 (6%)	2 (6%)	–
Malnutrición	0 (0%)	0 (0%)	–
Hipogonadismo clínico	0 (0%)	0 (0%)	–
Enfermedad hepática	4 (11%)	2 (6%)	–

Tabla 19. Prevalencia de enfermedades concomitantes con influencia sobre el metabolismo óseo en pacientes varones con fractura de cadera y controles. HTA: Hipertensión arterial.

A pesar de que ninguno de los varones refería hipogonadismo entre los antecedentes personales, desde el punto de vista bioquímico se encontraron cifras de testosterona libre < 5 pg/ml en el 27.3% de los casos y en el 50% de los controles. IC 95% (-0.059-0.514, p = 0,019)

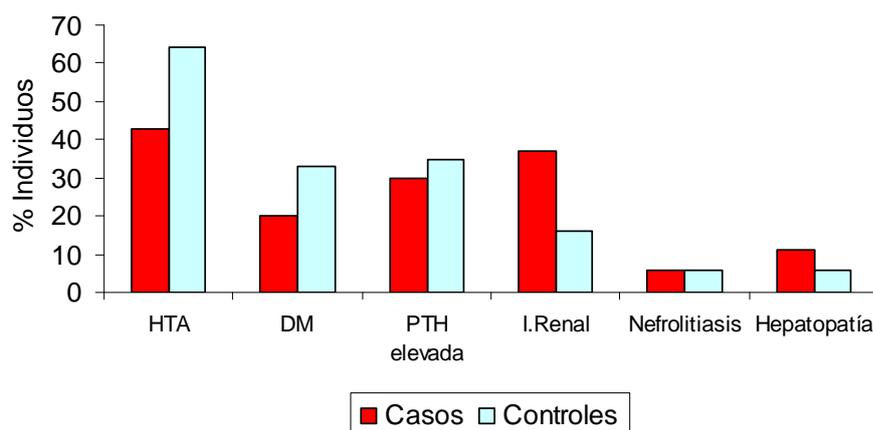


Figura 68. Proporción de varones casos y controles que padecen enfermedades crónicas que interfieren en el metabolismo óseo. HTA= Hipertensión arterial. Diabetes= Diabetes mellitus. PTH elevada (determinación bioquímica de hormona paratiroidea >50pg/ml) I. renal= insuficiencia renal (creatinina >1,5 mg/dl).

La toma de fármacos, de forma crónica, que pudiera interferir sobre el metabolismo óseo se muestran en la tabla 20 y figura 69. Al igual que en la comparación realizada entre grupo de casos y controles en mujeres, la proporción de casos tratados con tiazidas fue menor estadísticamente significativa ($p = 0.0001$) que en los controles. Los fármacos hipotensores e hipnóticos fueron los más ampliamente utilizados en ambos grupos y los antireabsortivos y antiagregantes eran más frecuentemente empleados en el grupo de casos ($p < 0.05$)

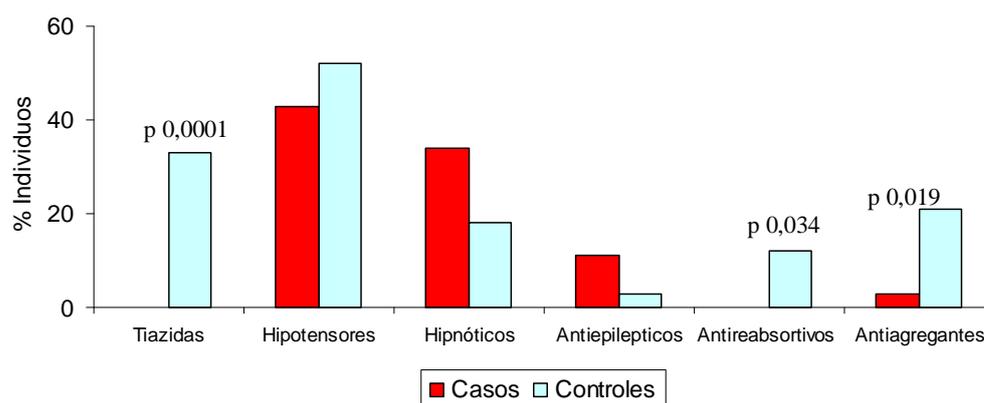


Figura 69. Representación grafica de los fármacos con influencia sobre el metabolismo cálcico que tomaban los pacientes varones con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles).

	Casos Hombres	Controles Hombres	p
Corticoides	0 (0%)	0 (0%)	–
Tiazidas	0 (0%)	11 (33%)	0,0001
Hipotensores	15 (43%)	17 (52%)	–
Hipnóticos	12 (34%)	6 (18%)	–
Antiepilépticos	4 (11%)	1 (3%)	–
Levotiroxina	0 (0%)	0 (0%)	–
Antireabsortivos	0 (0%)	4 (12%)	0,034
Antiagregantes	1 (3%)	7 (21%)	0,019

Tabla 20. Número y porcentaje de pacientes varones con fractura de cadera (casos) y controles que tomaban medicación con influencia sobre el metabolismo óseo.

Atendiendo a los criterios de la OMS y según los valores de DMO valorados, hemos comprobado que el porcentaje de osteoporosis fue del 40% en el grupo de casos varones con fractura de cadera frente al 9% en los controles, sin embargo hasta en un 60% de los varones fracturados el valor de masa ósea estuvo en rango osteopénico (figura 70).

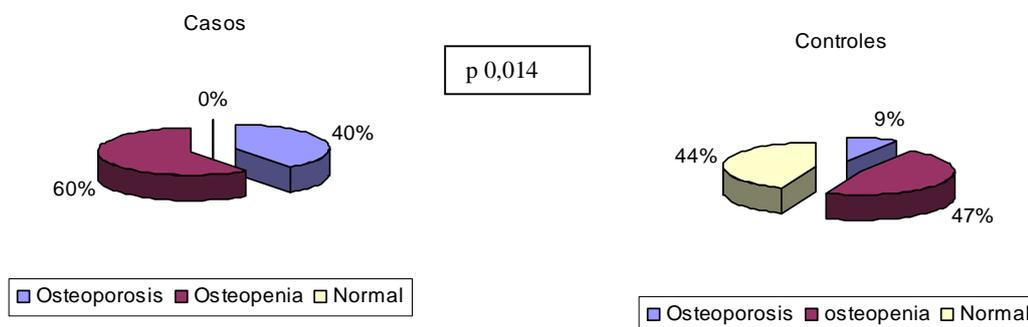


Figura 70. Proporción de masa ósea en rango normal, osteopénico y osteoporótico según la OMS, en varones con y sin fractura de cadera (casos y controles). Normal: T-score > -1 D.E; osteopenia: T-score entre -1 y -2,5 D.E; osteoporosis: T-score ≤ 2,5 D.E.

Los valores de masa ósea ajustados por IMC, se muestran en la tabla 21 y figura 71. Los casos presentaron valores menores que los controles en las localizaciones de DMO fémur, DMO-trocanter, DMO-ward's. ($p < 0.05$)

	$\bar{X} \pm E.S.$	IC 95%	p
DMO-L2-L4 control	0,992 \pm 0,030	0,932-1,052	-
DMO-L2-L4 casos	0,917 \pm 0,044	0,829-1,005	
DMO-Fémur control	0,866 \pm 0,019	0,828-0,905	0,029
DMO-Fémur casos	0,783 \pm 0,030	0,722-0,845	
DMO-Cuello fémur control	0,726 \pm 0,018	0,689-0,763	-
DMO-Cuello fémur casos	0,675 \pm 0,029	0,616-0,734	
DMO-Trocanter control	0,647 \pm 0,016	0,615-0,679	0,014
DMO-Trocantes casos	0,568 \pm 0,025	0,517-0,619	
DMO-Ward's control	0,472 \pm 0,017	0,436-0,507	0,052
DMO-Ward's casos	0,404 \pm 0,028	0,348-0,461	
DV-Cuello control	0,127 \pm 0,004	0,119-0,135	-
DV-Cuello casos	0,116 \pm 0,006	0,103-0,128	
DV-Columna control	0,139 \pm 0,004	0,131-0,148	0,047
DV-Columna casos	0,124 \pm 0,006	0,112-0,136	

Tabla 21. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) medidos en gHA/cm² y DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estándar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por el IMC.

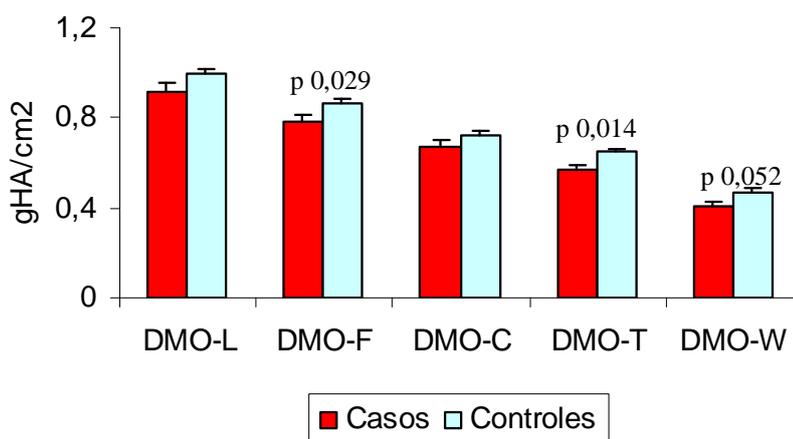


Figura 71. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) medidos en gHA/cm², en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media ± error estandar, tras ser ajustados por el IMC.

Valorando la densidad volumétrica se mantienen valores de masa ósea menores en el grupo de pacientes fracturados, siendo estadísticamente significativo en el caso de la DV columna (p = 0.047) Fig. 72.

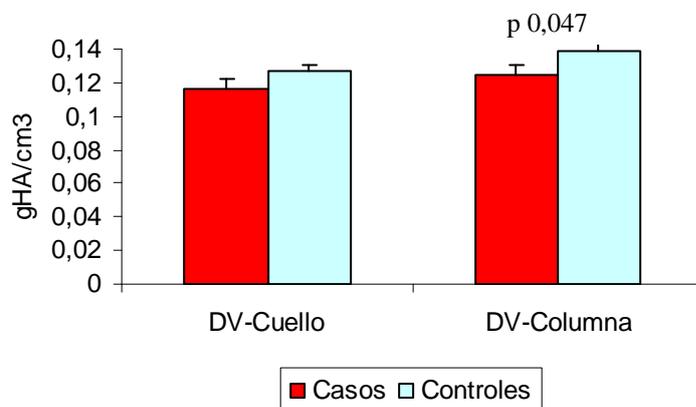


Figura 72. Masa ósea expresada como DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media ± error estandar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por el IMC.

No hemos comprobado diferencias en la DMO de pacientes con fractura de cadera dependiendo de que la localización de ésta fuera intra o extracapsular (Tabla 22)

	$\bar{X} \pm ES$	IC95% Límite Inf-Sup	p
DMO-Lumbar			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,960±0,072	0,801-1,119	—
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,862±0,051	0,751-0,973	—
DMO-Fémur			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,749±0,042	0,654-0,844	—
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,734±0,027	0,672-0,796	—
DMO-Cuello			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,590±0,063	0,447-0,732	—
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,662±0,041	0,668-0,755	—
DMO-Trocanter			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,566±0,038	0,481-0,651	—
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,523±0,025	0,467-0,578	—
DMO-War'd			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,348±0,050	0,235-0,461	—
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,388±0,030	0,314-0,462	—
DV-Cuello			
- Intracapsular (gHA/cm ³)	0,101±0,011	0,075-0,126	—
- Extracapsular (gHA/cm ³)	0,116±0,008	0,098-0,134	—
DV-Lumbar			
-Intracapsular (gHA/cm ³)	0,139±0,013	0,110-0,167	—
-Extracapsular (gHA/cm ³)	0,116±0,008	0,097-0,134	—

Tabla 22. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) medidos en gHA/cm², y DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto en pacientes con fractura de cadera intra o extracapsular. Los valores son expresados como media \pm error estandar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por el IMC.

Se analizó la influencia de cada variable sobre la masa ósea y, aquellas para las que se demostró una asociación, fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple con la intención de conocer las que se asociaban de una manera independiente, así como la variabilidad del modelo, sobre el total de la densidad mineral ósea. En este caso, las variables que se incluyeron en el análisis fueron edad, IMC, calcemia, niveles de FSH, LH, estradiol, FAO y 25(OH)D₃, testosterona total, testosterona libre, así como el tratamiento con tiazidas y las que se asociaron de forma significativa fueron el IMC,

niveles de estradiol, y el tratamiento con tiazidas, responsables de una variabilidad del 63% de la DMO-F (tabla 24).

Los resultados de los parámetros bioquímicos séricos relacionados con el metabolismo cálcico en personas con función renal normal se muestran en la tabla 23 y figura 73-78. Los valores medios fueron comparables y dentro de la normalidad en ambos grupos, si bien los niveles de calcio sérico fueron significativamente inferiores y los de T4 significativamente superiores en el grupo de casos respecto al de controles ($p < 0.05$)

	Casos Hombres $\bar{X} \pm DS$	Controles Hombres $\bar{X} \pm DS$	P
Creatinina (mg/dl)	1,06±0,15	1,13±0,18	–
Fosfatasa alcalina (UI/l)	138,2±53,7	176±84,5	–
Fósforo (pg/ml)	3,1±0,5	3,1±0,7	–
Calcio (pg/ml)	8,6±0,7	9,1±0,6	0,012
FAO (mcg/l)	15,3±15,8	12±4,7	–
PTH (pg/ml)	33,7±17,8	46,5±28,6	–
TSH (UI/ml)	1,5±0,8	1,4±0,7	–
T4 (ng/dl)	1,2±0,2	1,1±0,1	0,030
25(OH) D₃ (ng/dl)	19,9±12,5	22,8±13,2	–
1-25(OH)₂D₃ (pmol/ml)	79,2±45,7	96,8±30,4	–
FSH (mUI/ml)	12,7±11,7	10,1±13,2	–
LH (mUI/ml)	12,6±9,3	9,2±12,5	–
Estradiol (pg/ml)	30,7±27,3	42,8±21,7	–
Testosterona total (nmol/l)	9,4±8,2	7,8±6,1	–
Testosterona libre (pg/ml)	8,2±7	8,9±6,2	–
DHEA-S. (µmol/l)	53,6±28,8	64,1±50,7	–

Tabla 23. Valores medios analíticos de parámetros relacionados con el metabolismo cálcico en personas con función renal normal. Los valores son expresados en $\bar{X} \pm D.S.$

	β	IC 95%)	p
IMC	0,506	0,009-0,025	0,0001
Estradiol	0,271	0,0003-0,0034	0,020
Tiazidas	0,286	0,017-0,182	0,020

Tabla 24 Variables con influencia independiente sobre la DMO-F. ICM: Índice de masa corporal.

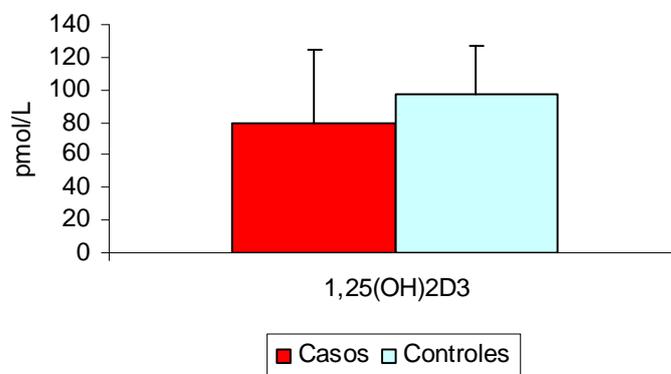


Figura 73. Niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃ medidos en pmol/l, en varones casos y controles.

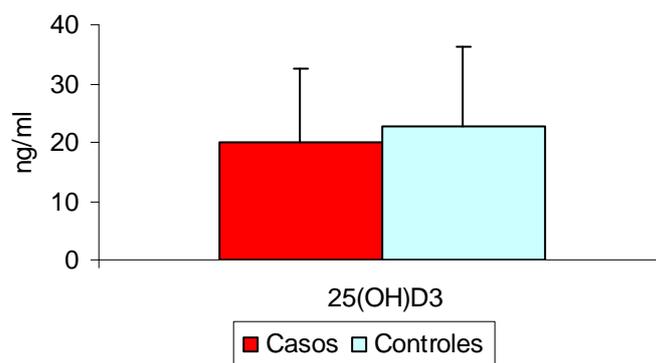


Figura 74. Niveles séricos de 25(OH)D₃ medidos en ng/ml, en varones casos y controles.

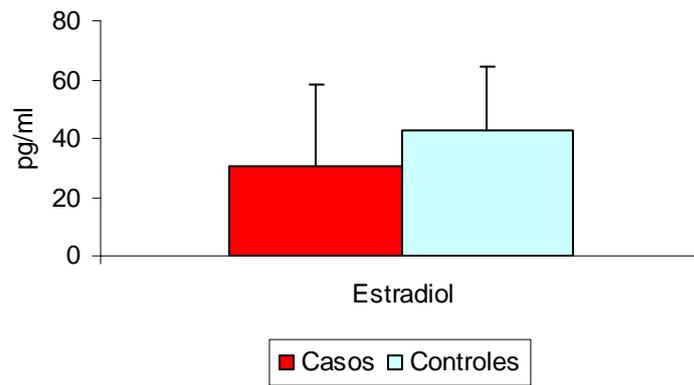


Figura 75. Niveles séricos de estradiol medidos en pg/ml, en varones casos y controles.

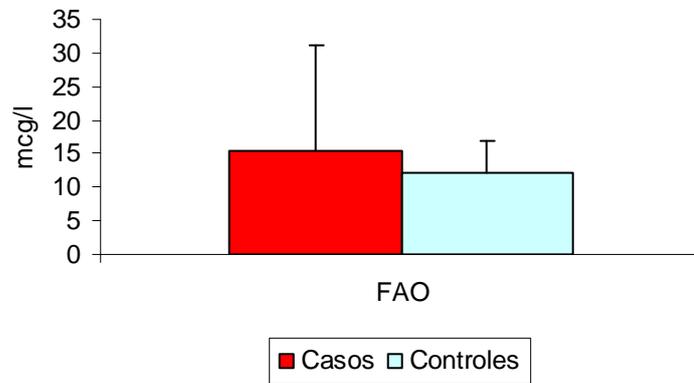


Figura 76. Niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea (FAO) medidos en mcg/l, en varones casos y controles.

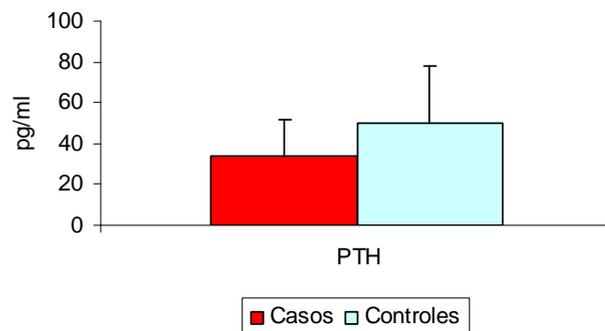


Figura 77. Niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH), medidos en pg/ml en varones casos y controles

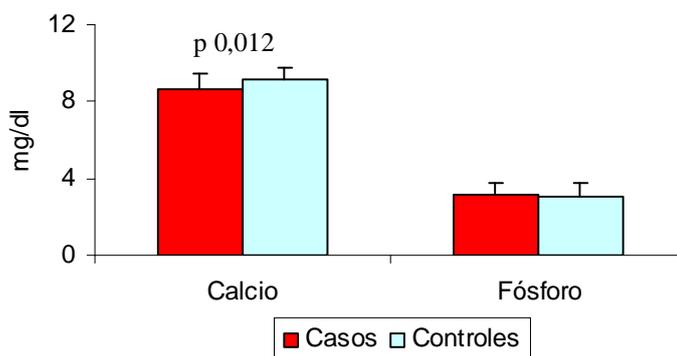


Figura 78. Niveles séricos de calcio y fósforo (P), medidos en mg/dl, en varones casos y controles.

Cuando medimos la proporción de pacientes y controles que presentaban niveles insuficientes de vitamina 25(OH)D₃, (normal ≥ 20 , insuficiente < 20 ng/dl), el porcentaje fue el 67% de los casos y 42% de los controles (fig.79)



Figura 79. Proporción de varones con fractura de cadera (casos) y sin fractura (controles) que presentan niveles de 25(OH)D₃ normales (≥ 20 ng/dl) o insuficientes (< 20 ng/dl).

4.- RESULTADOS DE HOMBRES Y MUJERES CON FRACTURA DE CADERA

Puesto que uno de los principales objetivos del presente estudio era conocer si hombres y mujeres que presentaban una fractura osteoporótica de cadera presentaban o no características diferentes en cuanto al estilo de vida, hábitos tóxicos, enfermedades concomitantes y toma de fármacos de manera crónica, valores de masa ósea y niveles séricos de parámetros relacionados con el metabolismo cálcico, hemos comparado los resultados obtenidos sobre estas variables en hombres y mujeres con fractura de cadera.

El grupo de casos se dividió en dos grupos por sexos para establecer posibles diferencias entre los individuos fracturados. Se compararon un total de 70 mujeres frente a 35 hombres, la proporción por tanto ha sido de 2:1 (Figuras 81-85)

En ambos grupos el tipo de fractura mayoritariamente fue la subcapital, seguida de la pertrocanterea y de la basicervical (Fig. 80).

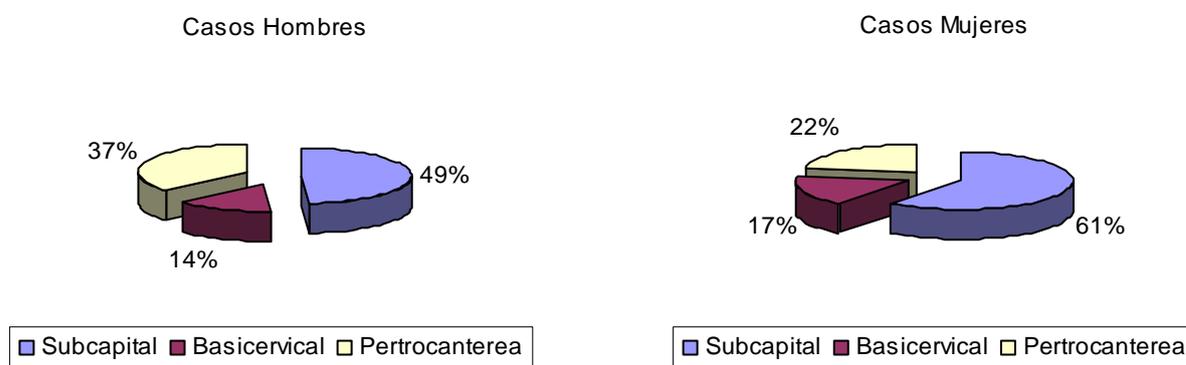


Figura 80. Fractura de cadera según localización en varones y mujeres.

En la tabla 25 se muestran las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos de hombres y mujeres con fractura de cadera. La edad media de las mujeres con fractura de cadera ha sido significativamente mayor a la de los hombres ($p=0.02$).

	Casos Hombres N=35	Casos Mujeres N=70	P
Edad (Años)	78± 8	82± 8	0,029
Indice masa corporal (kg/m²)	25± 3	26± 6	–
Localización			
- Derecha	16 (46%)	36 (51%)	–
- Izquierda	19 (54%)	34 (49%)	
Tipo Fractura			
- Subcapital	17 (49%)	40 (57%)	–
- Basicervical	5 (14%)	11 (16%)	
- Pertocanterea	13 (37%)	19 (21%)	
Residencia			
- Familiar	33 (94%)	66 (94%)	–
- Institución.	2 (6%)	4 (6%)	

Tabla 25. Comparación de las características generales, edad, índice de masa corporal (Kg/m²), localización de la fractura, tipo de fractura y residencia habitual entre el grupo de hombres y mujeres con fractura de cadera.

Un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos llevaba a cabo una actividad física sedentaria y contaba con funciones superiores normales. En el grupo de varones era más común el hábito tabáquico y el consumo de alcohol severo frente a las mujeres (p=0.0001). La ingesta de calcio fue escasa pero similar en ambos grupos de pacientes (Tabla 26 y figuras 81-85)

	Casos Hombres	Casos Mujeres	p
Actividad Física			
- Activo	27 (77%)	46 (66%)	-
- Sedentario	8 (23%)	24 (34%)	
Funciones superiores			
- Normales	25 (71%)	50 (71%)	-
- Deterioro moderado/severo	10 (29%)	20 (29%)	
Tabaquismo			
- Nunca/exfumador	23 (66%)	70 (100%)	0,0001
- Fumador activo	12 (34%)	0 (0%)	
Ingesta de alcohol			
- Nada/leve	25 (71%)	70 (100)	0,0001
- Moderado/severo	10 (29%)	0 (0%)	
Ingesta de calcio al día (mg/día)	472±285	586±288	0,058

Tabla 26. Comparación de las características generales, estilo de vida y hábitos tóxicos entre el grupo de hombres y mujeres con fractura de cadera. Actividad física (activa =camina dentro y fuera de domicilio, sedentaria = camina sólo en domicilio/vida cama-sillón). Funciones superiores (según test minimental: normal ≥ 24 puntos minimental, deterioro moderado/severo ≤ 23). Tabaquismo (nunca/exfumador de hace mas de 2 años, fumador activo o exfumador de < 2 años). Ingesta de alcohol (nada/ moderado hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severo desde 501 ml/ semana).

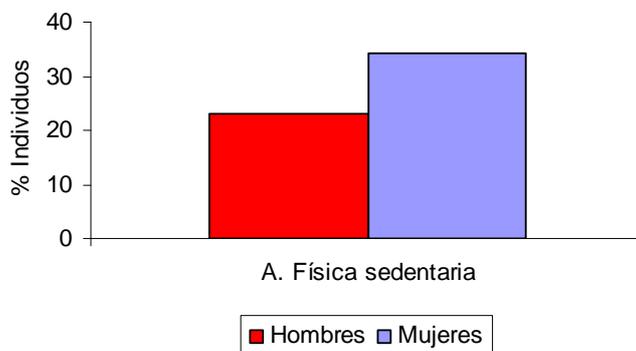
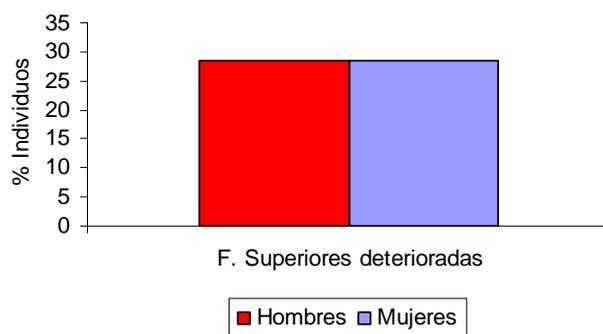


Figura 81. Proporción de varones y mujeres con fractura de cadera, con actividad física sedentaria.



Figuras 82. Proporción de varones y mujeres con fractura de cadera, con funciones superiores deterioradas.

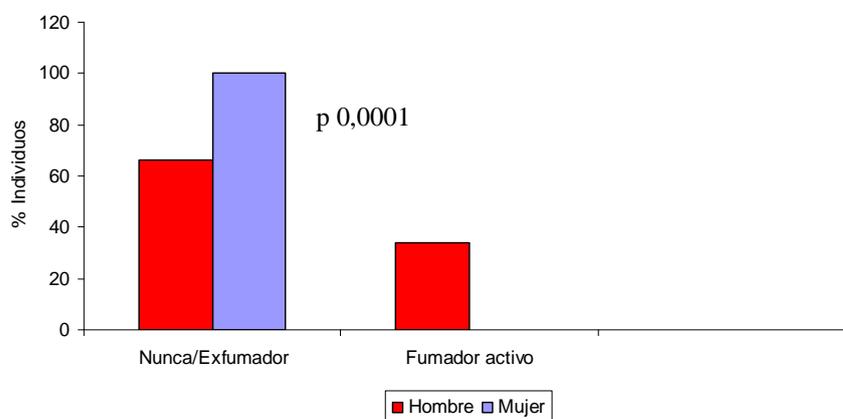


Figura 83. Proporción de varones y mujeres con fractura de cadera fumadores (activos o exfumadores de menos de dos años), o no fumadores/exfumadores (más de dos años sin fumar).

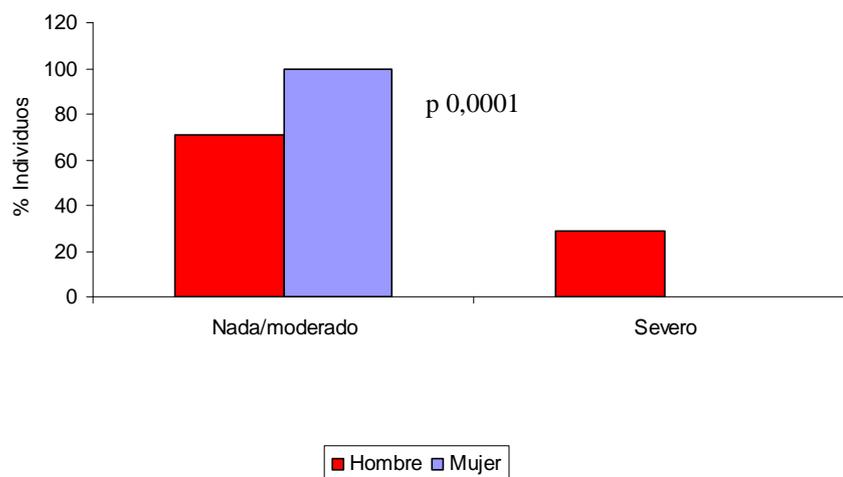


Figura 84. Ingesta de alcohol en varones y mujeres con fractura de cadera (nada/ moderado hasta 500 ml de alcohol puro a la semana, severo desde 501 ml/ semana)

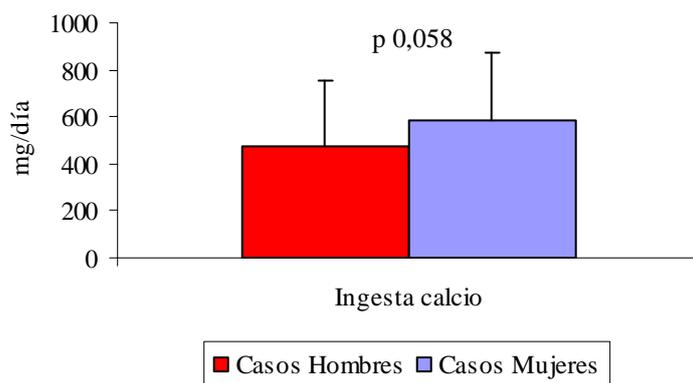


Figura 85. Ingesta de calcio en mg/día en hombres y mujeres con fractura de cadera.

Las mujeres contaban entre sus antecedentes un 40% de fracturas óseas documentadas, a una edad mayor de 50 años, frente a un 30% en los varones (figura 86). Siendo la más frecuente la fractura vertebral en ambos casos (figuras 86 - 87 y tabla 27).

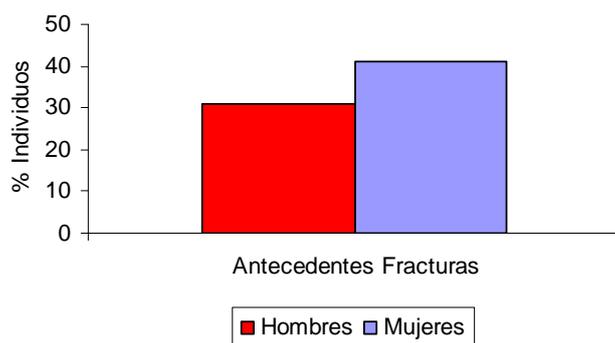


Figura 86. Antecedente de fracturas osteoporóticas ocurridas a partir de los 50 años en hombres y mujeres con fractura de cadera.

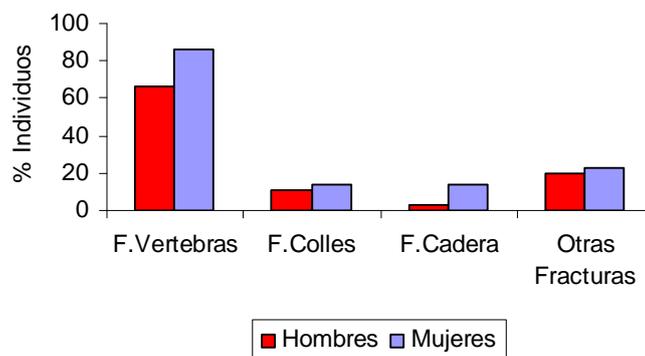


Figura 87. Frecuencia de antecedentes de fracturas osteoporóticas a partir de los 50 años en hombres y mujeres con fractura de cadera según diferentes localizaciones del esqueleto.

	Casos Hombres	Casos Mujeres	p
Fracturas previas	11 (31%)	29 (41%)	–
Fracturas vertebrales clínicas	0 (0%)	1 (1%)	–
Fracturas vertebrales radiológicas	7 (70%)	31 (86%)	–
Fracturas de Colles	4 (11%)	10 (14%)	–
Fracturas de cadera	1 (3%)	10 (14%)	–
Otras fracturas	7 (20%)	16 (23%)	–

Tabla. 27 Antecedentes de fracturas no traumáticas ocurridas a partir de los 50 años, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

Las fracturas vertebrales mas frecuentes en ambos sexos fueron las localizadas en D12. No existió diferencia significativa en la frecuencia de aparición de fracturas vertebrales en ninguna localización (fig. 88).

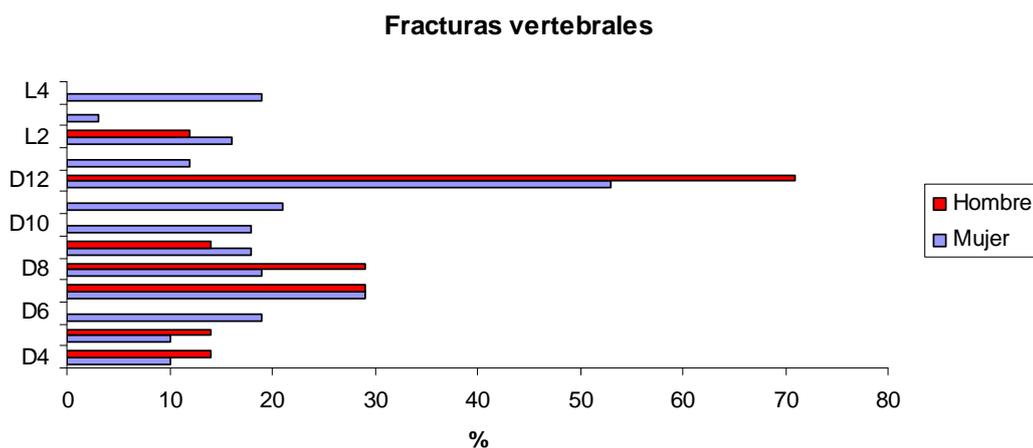


Figura 88. Localización de las fracturas vertebrales radiológicas previas, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

Según la escala de Genant la deformidad fue de grado I en el 28.6%, grado II 42.9%, Grado III 28.6% en varones y del 9.7% grado I, 83.9% grado II, 6.5% grado en III en mujeres. Las deformidades más severas (grado II y III) se dieron en mujeres 90%, frente al 71.5% en varones. Las fracturas fueron en cuña en el 68% y 42%, biconcavas en el 23% y 26% y aplastamientos en el 9% y 32% en hombres y mujeres respectivamente.

La comorbilidad existente en ambos grupos queda reflejada en la tabla 28 y figura 89 donde se muestran la frecuencia de enfermedades que pueden influir sobre el metabolismo óseo.

	Casos Hombres N=35	Casos Mujeres N=70	p
HTA	15 (50%)	43 (61%)	–
Insuficiencia renal conocida	5 (14%)	3 (4%)	–
Insuficiencia renal bioquímica	13 (17%)	11 (16%)	–
Diabetes Mellitus	7 (20%)	18(26%)	–
PTH elevada	6 (30%)	28 (47,5%)	–
Hiperparatiroidismo	0 (0%)	0 (0%)	–
Nefrolitiasis	2 (6%)	3 (4%)	–
Malnutrición	0 (0%)	1 (1%)	–
Hipogonadismo clínico	0 (0%)	0 (0%)	–
Enfermedad hepática	4 (11%)	2 (3%)	–

Tabla 28. Proporción de hombres y mujeres con fractura de cadera que padecen enfermedades crónicas que interfieren en el metabolismo óseo. HTA: Hipertensión arterial.

La hipertensión fue la más común seguida por la diabetes. No observamos diferencias en la frecuencia de enfermedades concomitantes entre hombres y mujeres pero si encontramos algunos datos de interés tales como: El diagnóstico de insuficiencia renal era conocido por el 14% y el 4% de hombres y mujeres, sin embargo, la frecuencia de una función renal alterada, valorada por niveles de creatinina en suero > de 1,5 mg/dl llegó a ser del 17% y el 16%. De la misma manera ocurrió con respecto a la prevalencia de hiperparatiroidismo, que no estaba presente en ningún caso en hombres y mujeres, sin embargo niveles elevados

de PTH sérica, por encima del rango normal de nuestro laboratorio (PTH >50pg/ml) estuvo presente en el 30% y 47,5% de hombres y mujeres, respectivamente.

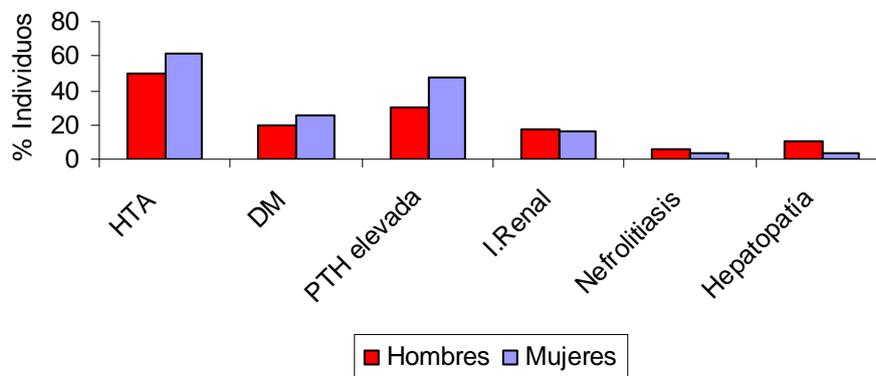


Figura 89. Proporción de hombres y mujeres con fractura de cadera que padecen enfermedades crónicas que interfieren en el metabolismo óseo. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. PTH elevada: determinación bioquímica de hormona paratiroidea >50pg/ml. I. renal: insuficiencia renal (creatinina >1,5 mg/dl).

La frecuencia del empleo de tratamientos farmacológicos que se sabe pueden tener efecto sobre metabolismo óseo se muestran en la tabla 29 y figura 90. En los varones ningún paciente había recibido tratamiento con tiazidas frente a un 11% en las mujeres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.037$). El 43% de los hombres recibía de forma prolongada tratamiento hipotensor frente al 64% de las mujeres ($p=0.036$).

	Casos Hombres	Casos Mujeres	p
Corticoides	0 (0%)	0 (0%)	–
Tiazidas	0 (0%)	8 (11%)	0,037
Hipotensores	15 (43%)	45 (64%)	0,036
Hipnóticos	12 (34%)	18 (26%)	–
Antiepilepticos	4 (11%)	3 (4%)	–
Levotiroxina	0 (0%)	0 (0%)	–
Antireabsortivos	0 (0%)	2 (3%)	–
Antiagregantes	1 (3%)	1 (1%)	–

Tabla 29. Hombres y mujeres con fractura de cadera que tomaban fármacos con influencia sobre el metabolismo ósea.

La frecuencia del consumo del resto de fármacos valorados fue comparativa en hombres y mujeres.

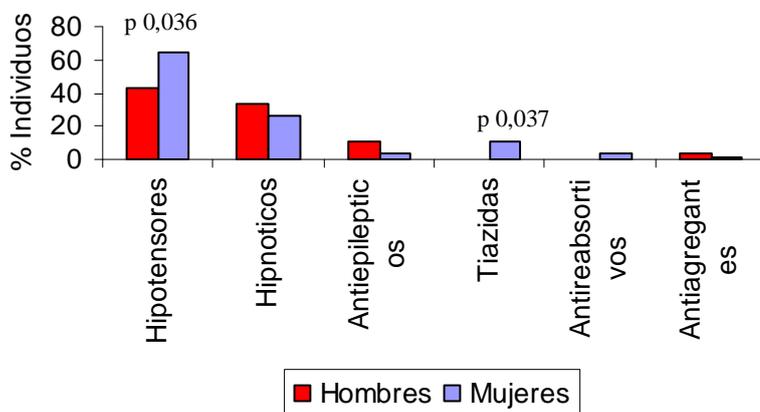


Figura 90. Representación gráfica de hombres y mujeres con fractura de cadera que tomaban fármacos con influencia sobre el metabolismo ósea.

Teniendo en cuenta la presencia de al menos una de las circunstancias, entre las que hemos valorado, a las que se puede asociar la producción de osteoporosis tales como consumo excesivo de alcohol, tratamiento con antiepilepticos, uso de glucocorticoides superior a seis meses, insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl), malabsorción, hipogonadismo (testosterona libre < 5 pg/ml) e hipertiroidismo, hemos podido comprobar que la osteoporosis de causa secundaria es mucho más común en el varón que en la mujer, hasta el punto que en nuestra serie estuvo presente en el 68% de los hombres y sólo en el 21% de las mujeres (p=0.0001). Tablas 30-31.

	Casos hombres	Casos mujeres	IC 95%	p
Osteoporosis primaria	32%	79%	0,059-0,361	0,0001
Osteoporosis secundaria	68%	21%		

Tabla 30. Osteoporosis primaria y secundaria en hombres y mujeres con fractura de cadera.

	Casos hombres	Casos mujeres
Consumo excesivo de alcohol	29%	0%
Tratamiento con antiepilépticos	11%	4%
Tratamiento con corticoides >6 meses	0%	0%
Insuficiencia renal (creatinina >1,5mg/dl)	17%	16%
Malabsorción	0%	1%
Hipertiroidismo	0%	0%
Hipogonadismo (testosterona libre<5pg/dl)	27%	0%

Tabla 31. Causas de osteoporosis secundaria en hombres y mujeres con fractura de cadera.

La proporción de pacientes que se incluía en cada grupo, según fueran calificados los valores de DMO, en rango osteopénico, osteoporótico o normal, siguiendo los criterios de la OMS, demostró ser muy semejante en hombres y mujeres. Hasta un 49% de las mujeres y un 60% de los hombres que sufren fractura de cadera presentan valores de masa ósea en rango osteopénico o normal. (figura 91)

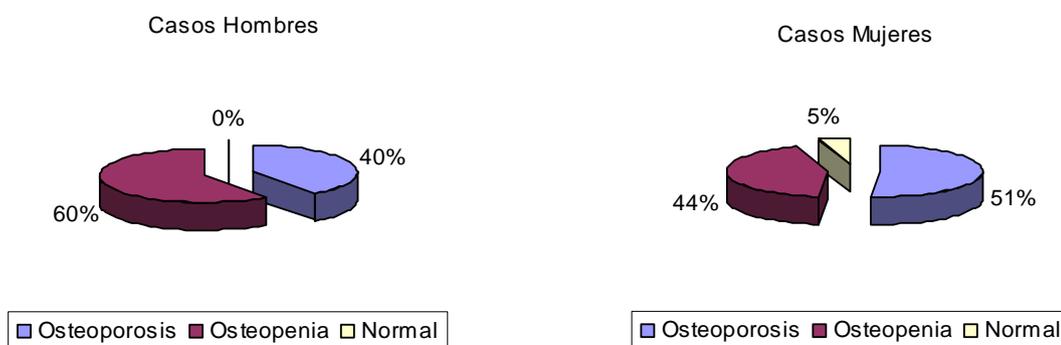


Figura 91. Proporción de hombres y mujeres con fractura de cadera con masa ósea normal, osteopénico y osteoporótico, según los criterios de la OMS.

Si expresamos la masa ósea como densidad mineral ósea, las mujeres presentaron valores significativamente inferiores en las localizaciones de columna lumbar, fémur total y trocánter, sin embargo si estos valores eran expresados como densidad volumétrica eran comparables en ambos sexos (tabla 32 y figura 92).

	$\bar{X} \pm E.S.$	IC 95%	p
DMO-L2-L4 hombres	0,888±0,036	0,815-0,962	0,027
DMO-L2-L4 mujeres	0,787 ±0,024	0,738-0,836	
DMO-Fémur hombres	0,738 ±0,033	0,672-0,805	0,008
DMO-Fémur mujeres	0,630 ±0,021	0,588-0,671	
DMO-Cuello fémur hombres	0,639 ±0,029	0,581-0,698	-
DMO-Cuello fémur mujeres	0,579 ±0,018	0,543-0,616	
DMO-Trocanter hombres	0,536 ±0,027	0,482-0,590	0,009
DMO-Trocantes mujeres	0,449 ±0,017	0,415-0,483	
DMO-Ward's hombres	0,375 ±0,026	0,322-0,429	-
DMO-Ward's mujeres	0,359 ±0,017	0,325-0,392	
DV-Cuello hombres	0,110 ±0,005	0,100-0,121	-
DV-Cuello mujeres	0,110 ±0,004	0,103-0,117	
DV-Columna hombres	0,122 ±0,006	0,109-0,134	-
DV-Columna mujeres	0,128 ±0,004	0,120-0,136	

Tabla 32. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) medidos en gHA/cm² y DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media ± error estandar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por la edad.

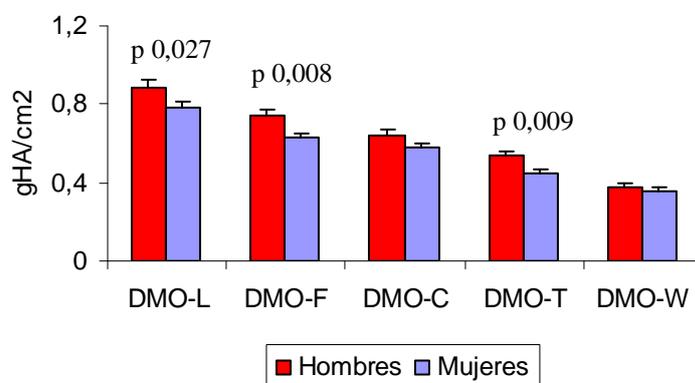


Figura 92. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea) medidos en gHA/cm², en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media ± error estandar, tras ser ajustados por la edad.

Al agrupar los pacientes según el tipo de fractura de cadera fuera intracapsular y extracapsular, no hemos encontrado diferencias significativas en los valores de masa ósea de ninguna de las zonas del esqueleto estudiadas, como se puede comprobar en la tabla 33.

	$\bar{X} \pm E.S.$	IC 95% Límite Inf-Sup	P
DMO-Lumbar			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,814 ± 0,031	0,751-0,877	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,823 ± 0,030	0,762-0,883	–
DMO-Fémur			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,661 ± 0,029	0,602-0,719	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,660 ± 0,025	0,609-0,711	–
DMO-Cuello			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,596 ± 0,024	0,547 -0,644	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,597 ± 0,021	0,554 -0,639	–
DMO-Trocanter			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,491 ± 0,023	0,444-0,538	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,460 ± 0,020	0,419-0,502	–
DMO-War'd			
-Intracapsular (gHA/cm ²)	0,360 ± 0,021	0,317-0,403	–
-Extracapsular (gHA/cm ²)	0,366 ± 0,019	0,328-0,403	–
DV-Cuello			
- Intracapsular (gHA/cm ³)	0,109 ± 0,005	0,100-0,118	–
- Extracapsular (gHA/cm ³)	0,111 ± 0,004	0,103-0,119	–
DV-Lumbar			
-Intracapsular (gHA/cm ³)	0,130 ± 0,005	0,120-0,141	–
-Extracapsular (gHA/cm ³)	0,123 ± 0,004	0,114-0,132	–

Tabla 33. Masa ósea expresada como DMO (densidad mineral ósea), medidos en gHA/cm², y DV (densidad volumétrica), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto, en fracturas intra y extracapsulares. Los valores son expresados como media ± error estándar y como rango para un intervalo de confianza al 95%, tras ser ajustados por la edad (DMO- Lumbar; DMO- Fémur; DMO- Cuello de fémur; DMO-Trocanter; DMO-Ward's; DV-Cuello; DV-Lumbar)

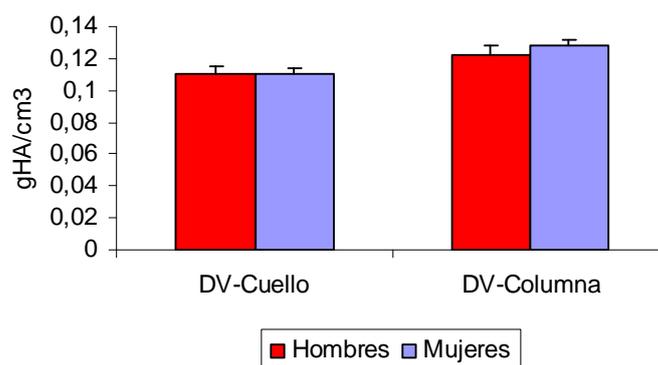


Figura 93. Densidad volumétrica (DV), medidos en gHA/cm³, en distintas áreas del esqueleto. Los valores son expresados como media \pm error estándar tras ser ajustados por la edad.

Para el análisis estadístico de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo cálcico hemos excluido los pacientes con niveles de creatinina sérica >1.5 mg/dl. Los valores medios de hombres y mujeres con fractura de cadera, se expresan en la tabla 34 y figuras 94-100.

	Casos Hombres $\bar{X} \pm DS$	Casos Mujeres $\bar{X} \pm DS$	P
Creatinina (mg/dl)	1,06 \pm 0,15	1,04 \pm 0,16	–
Fosfatasa alcalina (UI/l)	138,3 \pm 53,7	195,1 \pm 85,3	0,005
Fósforo (pg/ml)	3,1 \pm 0,5	3,4 \pm 0,6	–
Calcio (pg/ml)	8,6 \pm 0,7	8,8 \pm 0,6	–
FAO (mcg/l)	15,3 \pm 11,8	17 \pm 10,9	–
PTH (pg/ml)	33,8 \pm 17,4	44,9 \pm 27,7	–
TSH (UI/ml)	1,5 \pm 0,8	1,6 \pm 1,2	–
T4 (ng/dl)	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,3	–
25(OH) D ₃ (ng/dl)	19,9 \pm 12,5	16,6 \pm 11,1	–
1-25(OH) ₂ D ₃ (pmol/ml)	79,2 \pm 45,7	73,1 \pm 33,7	–
FSH (mUI/ml)	12,7 \pm 11,7	43,1 \pm 24,6	0,0001
LH (mUI/ml)	12,6 \pm 9,3	23 \pm 17,7	0,002
Estradiol (pg/ml)	30,7 \pm 27,3	15,5 \pm 15,4	0,024
DHEA-S. (μ mol/l)	53,6 \pm 28,8	72,8 \pm 31,4	–

Tabla 34. Valores medios analíticos de parámetros relacionados con el metabolismo cálcico en personas con función renal normal. Los valores son expresados en $\bar{X} \pm DS$.

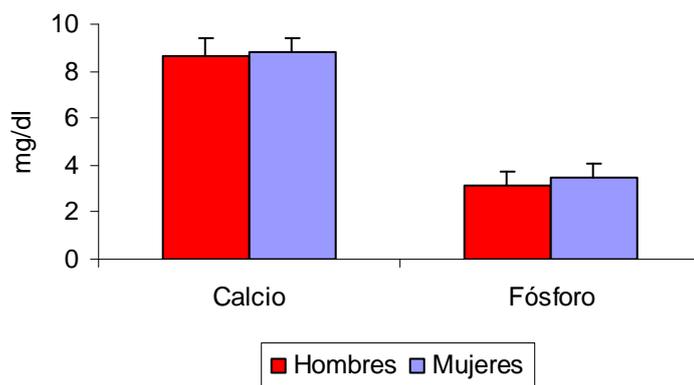


Figura 94. Niveles de calcio y fósforo (P) sérico, medidos en mg/dl, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

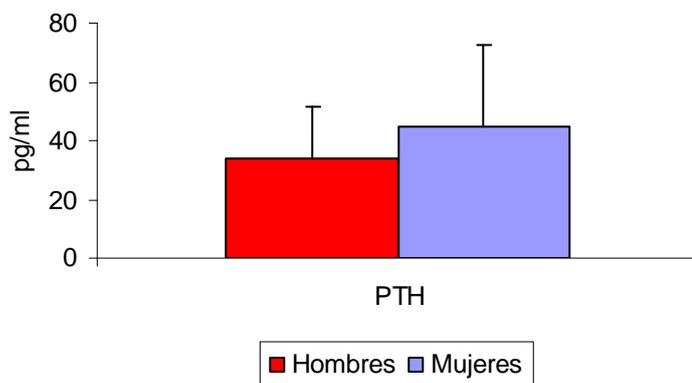


Figura 95. Niveles de hormona paratifoidea (PTH) sérico, medidos en pg/ml, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

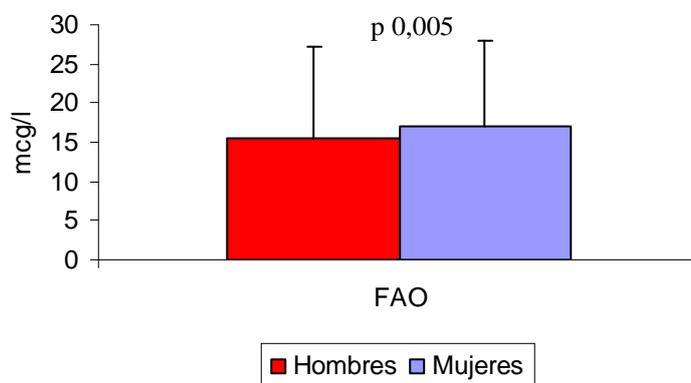


Figura 96. Niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea , medidos em mcg/l, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

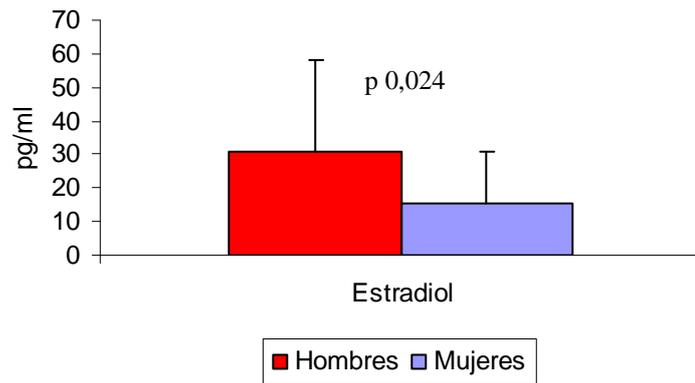


Figura 97. Niveles séricos de estradiol, medidos en pg/ml, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

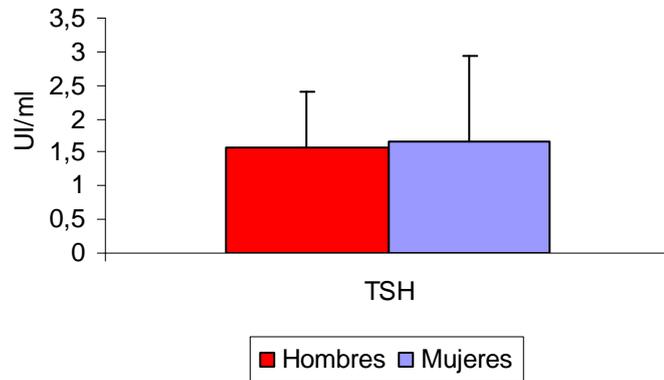


Figura 98. Niveles séricos de tirotropina (TSH), medidos en UI/ml, e hombres y mujeres con fractura de cadera.

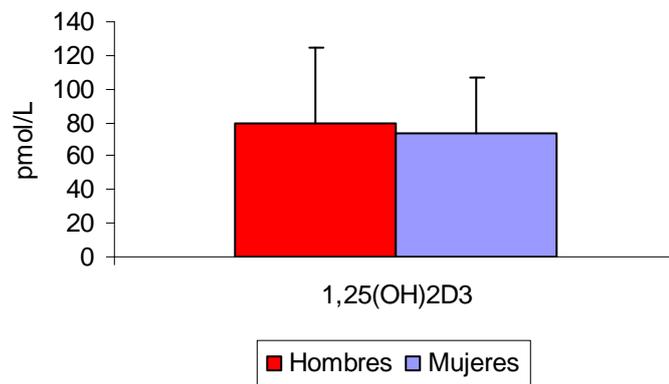


Figura 99. Niveles séricos de 1,25 (OH)₂D₃, medidos en pmol/l, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

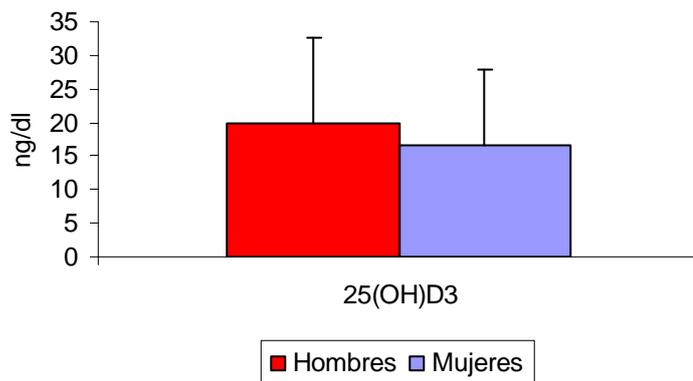


Figura 100. Niveles séricos de 25(OH)D₃, medidos en ng/dl, en hombres y mujeres con fractura de cadera.

Cuando medimos la proporción de hombres y mujeres con fractura de cadera que presentaban niveles insuficientes de vitamina 25(OH)D₃, (normal ≥ 20 , insuficiente < 20 ng/dl), comprobamos que ocurría en el 67% de los hombres y en el 76% de las mujeres (figura 101), frecuencia muy elevada pero semejante en ambos sexos.



Figura 101. Proporción de hombres y mujeres con fractura de cadera con niveles insuficientes de vitamina D (< 20 ng/dl) y normales (≥ 20 ng/dl).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Todas las variables que de una forma individual habían mostrado una asociación significativa con la presencia de fractura de cadera osteoporótica fueron incluidas en un análisis multivariante (tabla 35). En este análisis se pudo comprobar que las variables que mejor predicen el hecho de padecer una fractura de cadera no traumática eran:

- El antecedente de una fractura ósea no traumática a una edad igual o superior a los 50 años.
- La DMO de cadera total, valorada en el estudio del fémur.
- Niveles de calcio sérico.
- Niveles séricos de estradiol.
- Toma de tiazidas.

El valor predictivo de este conjunto de variables alcanzaba el 82.2% y los coeficientes y niveles de significación de cada uno de ellos se encuentra en la tabla 36.

Todas las variables que demostraron ser predictivas de padecer fractura de cadera fueron aplicadas en un análisis multivariante posterior para cada uno de los sexos independientes. Para el caso de las mujeres se comprobó que el modelo que mejor predecía la aparición de fractura de cadera (hasta un 85.4%) era el formado por las variables:

- Antecedente de fractura previa osteoporótica a una edad mayor o igual a 50 años.
- La DMO de cadera total.
- Los niveles séricos de calcio.
- El tratamiento con tiazidas.

Los coeficientes y la significación de cada una de estas variables del modelo se incluyen en la tabla 37.

Por último, para el caso de los varones, la única variable predictiva de padecer una fractura de cadera osteoporótica (85.7%) ha sido la DMO de cadera total (tabla 37).

	β	SE	Exp (β)	IC (95%)	p
Sexo	- 0,788	0,326	0,455	0,240-0,862	0,016
Edad	0,061	0,023	1,063	1,017-1,111	0,023
Indice masa corporal	-0,134	0,034	0,875	0,818-0,935	0,0001
Actividad física sedentaria	1,867	0,558	6,466	2,164-16,320	0,001
F. superiores deterioradas	1,775	0,560	5,900	1,969-17,682	0,002
Calcemia serica (mg/dl)	-1,395	0,309	0,248	0,135-0,454	0,0001
Tratamiento con tiazidas	2,142	0,448	8,520	3,540-20,506	0,0001
Fracturas previas	2,206	0,180	9,077	3,062-26,905	0,0001
DMO-Fémur	-9,636	2,067	$6,53 \times 10^{-5}$	$1,13 \times 10^{-6}$ -0,004	0,0001
DV-cuello	-45,678	10,928	$1,45 \times 10^{-20}$	$7,24 \times 10^{-30}$ - $2,91 \times 10^{-11}$	0,0001
DV-columna	-25,532	9,479	$8,16 \times 10^{-12}$	$6,96 \times 10^{-20}$ -0,001	0,007

B = pendiente; SE = error estándar; Exp = exponente de β ; IC = intervalo de confianza

Tabla 35. Variables incluidas en el análisis multivariante. Son variables que de una forma individual habían mostrado una asociación significativa con la presencia de fractura de cadera osteoporótica.

	β	SE	Exp (β)	IC (95%)	P
Fracturas previas	1,673	0,845	5,327	1,017-27,900	0,048
Calcemia sérica mg/dl	-1,691	0,592	0,184	0,058-0,588	0,004
Estradiol sérico (pg/ml)	-0,058	0,024	0,943	0,899-0,990	0,017
Tratamiento con tiazidas	-3,102	1,213	0,045	0,004-0,484	0,011
DMO-Fémur	-9,012	3,371	0,0001	$1,64 \times 10^{-7}$ -0,090	0,008

B = pendiente; SE = error estándar; Exp = exponente de β ; IC = intervalo de confianza

Tabla 36. Variables predictivas de fractura de cadera no traumáticas.

	β	SE	Exp (β)	IC (95%)	P
MUJERES					
Fracturas previas	2,947	1,543	19,041	0,926-391,484	0,056
Calcemia sérica mg/dl	-2,791	1,169	0,061	0,006-0,606	0,017
Tratamiento con tiazidas	-3,993	1,440	0,018	0,001-0,310	0,006
DMO-Fémur	-14,377	6,518	$5,70 \times 10^{-7}$	$1,61 \times 10^{-12}$ -0,201	0,027
VARONES					
DMO-Fémur	-9,156	3,636	0,0001	$8,48 \times 10^{-8}$ -0,132	0,012

B = pendiente; SE = error estándar; Exp = exponente de β ; IC = intervalo de confianza

Tabla 37. Variables que demostraron ser predictivas de padecer fractura de cadera en hombres (DMO-fémur) y mujeres (fracturas osteoporóticas en ≥ 50 años, tratamiento con tiazidas, DMO-Fémur)

DISCUSIÓN.

Nuestro estudio se realizó sobre un total de 168 individuos de ambos sexos, 105 con fractura de cadera y 63 personas sin fractura, reclutados en el periodo de año y medio.

A la hora de la discusión, dado que la finalidad fundamental del estudio es profundizar en las posibles diferencias entre ambos sexos a la hora de presentar una fractura de cadera, creemos más operativo analizarlo desde el punto de vista de los 4 grupos siguientes:

- .- Pacientes con fractura de cadera-personas sin fractura de cadera (casos y controles).
- .- Mujeres con fractura de cadera (casos)-mujeres sin fractura de cadera (controles).
- .- Hombres con fractura de cadera (casos)-hombres sin fractura de cadera (controles).
- .- Pacientes con fractura de cadera hombres-mujeres.

1.- COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA Y NO FRACTURADOS (CASOS-CONTROLES INCLUIDOS AMBOS SEXOS)

Se estudiaron un total de 105 casos y 63 controles de ambos géneros.

Son múltiples los factores de riesgo que existen para padecer osteoporosis y por tanto una fractura de cadera. En líneas generales, los factores de riesgo que hemos encontrado que se asocian a padecer una fractura de cadera son semejantes a los publicados, pero consideramos de gran importancia validarlos en nuestro medio^{35,227,233,239,240,241}.

Así el índice de masa corporal (IMC) fue menor en los casos que en los controles ($p = 0.0001$). Como ya otros autores han señalado un índice de masa corporal bajo predispone a presentar una menor masa ósea y supone por tanto un riesgo para padecer una fractura de cadera. El efecto positivo del índice de masa corporal se debe al sobrepeso, que es un factor protector para la fractura, debido a que incrementa la concentración plasmática de estrógenos libres, promueve la formación ósea mediante un mero estímulo mecánico y proporciona un acolchamiento natural alrededor de la cadera en caso de caída^{84,90,242,243,244,245}.

La disminución de la masa ósea es la variable más reconocida con asociación de forma independiente, al aumento de la fragilidad del hueso y a la aparición de fracturas. Nosotros encontramos una DMO más baja en el grupo de pacientes fracturados, y tras el ajuste de esta variable por edad y por el IMC, en todas las regiones esqueléticas valoradas, DMO-L, DMO-F, DMO-C, DMO-T, DMO-W han sido estadísticamente más baja en los casos frente a los controles ($p = 0.001$ en la DMO-L y $p = 0.0001$ para el resto). Cuando medimos la densidad volumétrica, DV-cuello y DV-columna también se mantuvo esta diferencia significativa ($p = 0.0001$, $p = 0.004$ respectivamente). Es un hecho admitido que a medida que disminuye la DMO, aumenta el riesgo de fractura de cadera, como ya ha sido ampliamente afirmado por otros autores^{8,27,28,30,31,246}.

La proporción de personas con osteoporosis densitométrica resultó mayor entre los pacientes fracturados (48%) que en los controles (15%). Se sabe que la DMO es una variable continua, con un mayor riesgo de padecer fracturas por fragilidad cuanto menor sea esta, pero se sabe que no todas las personas con fracturas tienen un valor de DMO en rango osteoporótico y así un número de casos importante son osteopénicas^{8,247,248,249,250}. En la población que estudiamos, un 48% de los pacientes fracturados presenta DMO en rango de osteopenia, porcentaje que fue muy similar al encontrado en un 46% de los controles.

La mayoría de los individuos incluidos en el estudio viven en domicilio familiar, tan sólo un pequeño porcentaje vive en una residencia (6%, N=6) y todos ellos corresponden a pacientes con fractura de cadera. En nuestra serie el porcentaje de personas institucionalizadas es tan bajo que no permite valorar este aspecto como factor de riesgo de fractura de cadera, como otros estudios sí han señalado. Posiblemente la mayor frecuencia de fractura de cadera en personas que viven institucionalizados sea debido a múltiples factores asociados como una menor exposición solar, menor actividad física, encamamientos prolongados, funciones superiores más comúnmente deterioradas, enfermedades concomitantes más frecuentes, que contribuyan directa o indirectamente a una menor masa ósea, a una mayor propensión a las caídas y/o a no recibir de forma óptima el tratamiento médico que precisan para su enfermedad^{251,252}.

El grupo de pacientes con fractura de cadera presentaba menor actividad física y un deterioro más acusado de la salud mental, que el de controles ($p = 0.0001$ y $p = 0.001$,

respectivamente). Estos aspectos también han sido estudiados y, como es sabido, realizar una actividad física adecuada, así como conservar las funciones superiores supone un factor protector para las fracturas osteoporosis^{35,163,164,165}.

En nuestra población la proporción de pacientes fumadores y con ingesta elevada de alcohol fue baja en ambos grupos y similar entre ellos, no observando una asociación de estas variables con un mayor riesgo de padecer fracturas osteoporóticas, como sí ha sido señalado por algunos estudios^{120,147,148,149,253,254}.

Se sabe que la ingesta de calcio en la dieta influye en el desarrollo y mantenimiento de una masa ósea adecuada²⁵⁵. Nosotros medimos de forma semicuantitativa el consumo de calcio en nuestra población a través de una encuesta de frecuencia de ingesta de los alimentos lácteos y derivados, reflejando un consumo diario muy por debajo de los 800 mg en la mayoría de los casos estudiados, que es la cantidad que recomienda como mínimo la OMS. Los resultados que hemos obtenido no muestran diferencias entre ambos grupos. Los estudios afirman que una ingesta adecuada de calcio desde la infancia, así como mantener un aporte adecuado en la dieta a lo largo de la vida y en el anciano, favorece tener una masa ósea adecuada, y por tanto tener menor riesgo de sufrir una fractura osteoporótica en el futuro^{256,257,258,259}.

Respecto a los antecedentes de fracturas osteoporóticas a partir de los 50 años y sin tener en cuenta las fracturas vertebrales radiológicas, en el grupo de casos existió una mayor proporción (38%) que en los controles (6%) siendo esta diferencia significativa ($p = 0.0001$). En este sentido, es bien conocido que el haberse producido una fractura por fragilidad constituye otro factor de riesgo independiente y muy importante para padecer nuevas fracturas no traumáticas²²⁶. Si consideramos entre los antecedentes de fracturas las detectadas radiológicamente, a nivel vertebral, podemos observar que en ambos grupos estas han sido las más frecuentes, llegando a estar presentes en un 82.6% de los casos y en un 76.3% de los controles. Llama la atención la gran diferencia que existe cuando comparamos fracturas radiológicas o clínicas, ya que sólo en 1 de los casos y en ninguno de los controles los sujetos habían referido padecer una fractura de este tipo previamente. De los resultados de nuestra serie debemos reseñar dos aspectos, en primer lugar que la relación entre fracturas vertebrales clínicas y radiológicas es mucho menor a la que se

viene señalando de $1/3$ ²³² y, por otra, nos indica que contamos con una elevada prevalencia de fracturas vertebrales en la población general. Bien es verdad que se han incluido como fracturas vertebrales los casos de deformidad grado I de Genant²⁶⁰. En el grupo de pacientes con fractura el porcentaje de fracturas grado I, II y III ha sido 13.2%, 76.3% y 10.5% y en los controles 41.4%, 58.6% y 0%, indicándonos, por tanto que son más severas en el grupo de casos. En Europa uno de los estudios de prevalencia de fractura vertebral más importantes es el European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS) en el que participaron cuatro ciudades españolas (Oviedo, Madrid, Barcelona y Las Palmas). Los datos que obtuvieron ponían de manifiesto una gran variabilidad en la prevalencia de fractura vertebral, oscilando entre un 7.7% y un 26.6% en función del método utilizado (McCloskey y Eastell respectivamente). En este estudio no se ha utilizado el método semicuantitativo de Genant, por lo que no podemos comparar nuestros resultados con los publicados por ellos y, además, la edad media de la población estudiada fue de 64 años frente a los 80 de nuestro estudio, lo que puede explicar una mayor tasa de fracturas vertebrales en nuestra población²⁶¹. En una publicación de Oviedo del año 2000 se muestran datos de prevalencia de fracturas vertebrales según el método de Genant en la población general mayor de 75 años, obteniéndose un rango entre 38.8 – 55.1%, en las mujeres y entre el 17.3-30.8%²⁶². Otro estudio multicéntrico, llevado a cabo en la población de mujeres españolas con diagnóstico densitométrico de osteopenia y edad media de 64 años, señala una prevalencia de fracturas vertebrales del 48.8%, utilizando, el mismo método que nosotros de medición²⁶³. No existe por tanto una unanimidad en la proporción de fracturas en edades mayores entre distintas áreas geográficas. Por otro lado, el número total de vértebras facturadas en los pacientes con fractura de cadera fue de 103 y 77 en el grupo control. En el análisis del tipo de deformidad, en los casos, 47 (46%) fueron acunamiento, 26 (25%) bicóncavas y 30 (29%) aplastamiento y en los controles, 45 (59%) acunamiento, 18 (23%) bicóncavas y 14 (18%) aplastamientos. Indicándonos, una vez más, deformidades más severas, en los pacientes con fractura de cadera. En el estudio antes comentado, la deformidad más común también fueron los acunamientos (61%), seguidos de los aplastamientos con un 31%.

Otro aspecto importante ha sido el hallazgo de fracturas vertebrales múltiples, que ha llegado a ser de un 57%, semejante en ambos grupos estudiados, 47.4 % en los casos y 52.6% en los controles.

En cuanto a la localización vertebral más frecuente se describe que el tramo característico que se afecta es entre la D4 y la L3, con dos puntos de máxima incidencia, D9 y D12-L1^{232,262}. En nuestro estudio la más frecuente fue la fractura en D12 (59.7%) en ambos grupos, al igual que reflejan en otros estudios²⁶⁴, seguidas de la D7 y L1 con un 26.6% y 20.3% respectivamente.

Existe un grupo de enfermedades concomitantes que influye negativamente en el metabolismo óseo, como la hipertensión arterial, insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipogonadismo, malabsorción, nefrolitiasis, hepatopatías. En nuestra serie no hemos constatado la existencia de ningún caso de hipogonadismo ni malabsorción, en ninguno de los grupos, si bien el resto de patologías estuvo presente en el 55%, 24%, 23%, 5%, y 6%, del grupo de caso, y en el 67%, 46%, 20%, 6% y 3% de los controles, respectivamente. No encontramos una asociación entre estas enfermedades y el hecho de padecer fractura osteoporótica de cadera, ya que la frecuencia de las mismas no muestra diferencias entre ambos grupos. Esto sí ha sido demostrado en otros estudios^{265,266,267}.

Varias alteraciones, en cuanto a parámetros relacionados con el metabolismo óseo se han descrito en los pacientes con osteoporosis^{46,268}. Nosotros hemos valorado los niveles séricos de PTH, vitamina 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃, FA total, FAO, calcio y fósforo. Para ello hemos descartado aquellos pacientes (22.8% casos y 17.46% controles) con insuficiencia renal (creatinina >1,5 mg/dl) para que no se vieran afectados los parámetros determinados. En la población que estudiamos no existió ningún caso de hiperparatiroidismo clínico conocido, a diferencia de lo que señalan otros autores²⁶⁹. Si bien no encontramos diferencias en los valores absolutos de PTH entre fracturados y controles, señalada por algunos²⁷⁰, sí hemos comprobado un número importante, de igual magnitud en ambos grupos de estudio, de pacientes con cifras elevadas de PTH sérica (> 50 pg/ml, límite superior normal de nuestro laboratorio), a pesar de excluir a aquellos con insuficiencia renal (creatinina >1,5 mg/dl). Esto ocurrió hasta en un 43% casos y 34% controles, similar al 33% señalado por Sahota y cols²⁷¹. Se conoce que la osteoporosis senil se relaciona con más frecuencia con un hiperparatiroidismo subclínico, y éste a su vez esta relacionado con un déficit de vitamina D y, por tanto, con una disminución en la absorción intestinal de calcio^{272,273}. El aumento en la secreción de la PTH estimula el recambio óseo, potenciando las pérdidas de masa ósea y el déficit de vitamina D ocasiona un menor efecto estimulante sobre osteoblastos^{274,275,276}. En nuestra población hemos podido comprobar que junto con estas cifras aumentadas de PTH o hiperparatiroidismo subclínico, existe una

menor ingesta de calcio y unos niveles deficitarios de vitamina D, al igual que señalan otros autores²⁷⁷. Tomando como valores insuficientes de vitamina D aquellos menores a 20 ng/ml²⁷⁸, en nuestro estudio un 73% de pacientes fracturados presentan hipovitaminosis D y un 56% de los controles. Además, las personas con menores niveles de 20ng/ml de vitamina D, cuentan con valores significativamente más bajos de calcio sérico, más altos de PTH y menores valores de masa ósea, tanto en columna, como fémur como se ha comentado por algunos autores⁹⁷. Así mismo hemos encontrado una correlación negativa entre niveles de vitamina D y PTH.

Es bastante común encontrar en la población senil niveles bajos de vitamina D y no sólo en los países nórdicos, donde la proporción de horas solares es menor^{279,280}, sino también en otros países del sur de Europa. En España, el déficit de vitamina D es más frecuentemente de lo que se suponía. Así, un estudio multicéntrico llevado a cabo entre mujeres postmenopáusicas de edad superior a 65 años, con el diagnóstico de osteoporosis densitométrica ha mostrado que los niveles insuficientes de 25(OH)₂D₃ (< de 30 ng/ml o 75 nmol/l llegan a estar presentes hasta en el 64% de las pacientes en tratamiento y hasta el 76.4% de las no tratadas²⁸¹. Como resultado de todas las alteraciones descritas, la insuficiente ingesta de calcio, los niveles inadecuados de vitamina D y el hiperparatiroidismo subclínico secundario, se puede conducir a un aumento del recambio óseo, que puede ser comprobado con algún marcador de remodelado óseo como la FAO²⁸². Este marcador bioquímico sérico estuvo más elevado significativamente en el grupo de pacientes con fractura y es sabido que la combinación de una masa ósea baja y un aumento del remodelado óseo incrementan el riesgo de fractura, aún más que cada uno de estos factores aislados⁴⁶. En resumen, se han detectado alteraciones en los niveles de hormonas y marcadores relacionados con el metabolismo óseo en un importante número de pacientes con y sin fractura de cadera, pero no olvidemos, como ya hemos comentado, que en la población en general otro tipo de fracturas osteopóricas también se han producido afectando a un gran número de personas de ambos grupos de estudio.

Respecto a las determinaciones hormonales con influencia sobre el hueso hemos encontrado que el grupo de casos muestra menores niveles de estradiol en comparación con el grupo control, siendo esta diferencia significativa ($p = 0.024$). Es bien conocido y está descrito el efecto protector sobre el hueso que ejercen los estrógenos y que su disminución contribuye a una aceleración de la pérdida de masa ósea y aumenta el riesgo

de fracturas osteoporóticas. Esto es más notable en la etapa postmenopausica en la que se experimenta una caída brusca del nivel de estrógenos^{63,171}. Las hormonas sexuales son imprescindibles para el normal desarrollo del esqueleto en la mujer y en el varón, ejerciendo un efecto anabólico en la etapa adulta, favoreciendo la formación y sobre todo evitando la resorción ósea, y por tanto la consiguiente pérdida de masa ósea, que ocurre tras el cese espontáneo o inducido de la función ovárica. En los varones tanto los estrógenos como los andrógenos juegan un importante papel también en el mantenimiento de la masa ósea. Los andrógenos se transforman en estrógenos pero además también ejercen un papel directo y positivo sobre el hueso^{64,178,283}.

Hemos valorado también aquellos fármacos utilizados durante periodos prolongados por los pacientes, como tratamientos concomitantes, que pudieran haber influido en el metabolismo óseo, disminuyendo la masa ósea, así como aquellos que indirectamente pudieran facilitar la propensión a la caída y por tanto haber sido favorecedores de la aparición de fracturas osteoporóticas. Entre los considerados, los corticoides (casos = 0%, controles = 2%), hipotensores (casos = 57%, controles = 62%), hipnóticos (casos = 29%, controles = 30%), anticonvulsionantes (casos = 7%, controles = 2%), anticoagulantes (casos = 0%, controles = 0%). También se ha tenido en cuenta los que podrían haber realizado un efecto positivo, evitando la pérdida de masa ósea como los antiagregantes (casos = 2%, controles = 21%), las tiazidas (casos = 8%, controles 41%), y los antirresortivos (casos = 2% y controles = 10%). La toma de corticoides orales, incluso a dosis bajas por periodos mayor a 6 meses, aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas^{284,285,286,287,288,289,290,291}. Sin embargo en nuestra población fue un fármaco prácticamente no presente (sólo en uno de los controles). Los fármacos hipotensores e hipnóticos también aumentan el riesgo de fractura osteoporotica por favorecer caídas, debido a sus efectos secundarios como disminución de la tensión arterial y mayor dificultad para caminar^{292,293}. Nuestros datos no mostraron diferencias entre ambos grupos. Tampoco mostró diferencias el consumo de anticonvulsionantes, con los que está descrito un recambio óseo acelerado^{294,295,296}. El empleo a largo plazo con anticoagulantes puede favorecer las fracturas osteoporoticas²⁹⁷, pero tampoco en nuestra población hubo ningún individuo que estuviera anticoagulado. Sin embargo, 13 controles y sólo 2 casos (21% y 2% respectivamente, $p = 0.0001$) tomaban medicación antiagregante para los que se ha descrito un efecto beneficioso sobre la mas ósea, protegiendo en cierta medida de futuras

fracturas osteoporóticas^{298,299}. El consumo de tiazidas, otro de los fármacos con efecto beneficioso sobre el metabolismo óseo^{300,301,302}, fue menor significativamente entre los pacientes con fractura ($p = 0.0001$). El efecto beneficioso de las tiazidas sobre el metabolismo óseo es debido, en parte, a una baja excreción de calcio por los riñones³⁰³, y a su efecto favorecedor de la DMO y protector de las fracturas, que desaparece al suspender el tratamiento^{304,305}. La proporción de pacientes en nuestro estudio en tratamiento con fármacos antirreabsortivos, fue menor entre el grupo de fracturados con una diferencia significativa ($p = 0.025$). Es ampliamente conocido el beneficio de estos fármacos para evitar fracturas osteoporóticas, tanto vertebrales como periféricas, reduciendo el turnover óseo^{306,307,308,309}.

2.- COMPARACIÓN ENTRE MUJERES CON Y SIN FRACTURA DE CADERA

De la misma forma que hemos analizado los resultados de nuestra población de estudio de forma general, estudiamos ahora al sexo femenino, dividiéndolo en dos grupos, casos y controles. En la mayoría de los aspectos los resultados fueron superponible a lo descrito previamente con sólo pequeñas diferencias que iremos describiremos a continuación.

El grupo de pacientes fracturados mostró un hábito constitucional más delgado, con un IMC significativamente más bajo que los controles, como ya ha sido descrito por otros autores^{84,310}.

Las determinaciones de DMO realizadas por densitometría, ajustadas por edad e IMC, demuestran una menor masa ósea en las localizaciones DMO-F, DMO -C, DMO -W ($p = 0.002$, $p = 0.002$, $p = 0.001$, respectivamente); diferencia que se mantiene en la densidad volumétrica de cuello femoral ($p = 0.0001$). No ocurre lo mismo en la valoración de DMO-L ni en la DV-L donde no encontramos diferencias entre ambos grupos. A estas edades mayores es conocido que pueden existir artefactos, tales como la presencia de osteofitos y calcificaciones arteriales, que pueden falsear ostensiblemente los valores densitométricos a nivel lumbar, por lo que esta localización cobra menos interés como predictor de riesgo de fractura³¹¹.

Una vez más el porcentaje de mujeres con osteoporosis densitométrica que presentaron fractura de cadera (51%) fue superior al encontrado en no fracturadas (22%). Como otros autores han señalado, en nuestra serie, hubo también un elevado número de mujeres con fractura cuyos valores de masa ósea se incluían en rango osteopénico, porcentaje que fue muy similar al obtenido en el grupo control (43% y 44%, respectivamente)^{8,247,248,249,250}.

La disminución en la actividad física y el deterioro de las funciones superiores afectó más al grupo de casos, mostrando diferencias significativas ($p = 0.032$ y $p = 0.043$ respectivamente), como también otros autores han señalado^{164,165,312}.

En toda la población femenina de nuestro estudio la ingesta de calcio calculada se sitúa por debajo de la cifras recomendadas por la OMS, e incluso fue aún menor en los controles ($p = 0.032$).

En cuanto al antecedente de fractura osteoporótica por encima de los 50 años, estuvo presente en un mayor porcentaje de pacientes con fractura de cadera (41.3%), respecto a las mujeres controles (3%). Esto ocurre tanto cuando valoramos cualquier tipo de fractura clínica ($p = 0.0001$), si consideramos las fracturas de Colles aisladas ($p = 0.029$) y también si valoramos individualmente las de cadera, ocurridas previamente ($p = 0.029$). Ahora bien, si tenemos en cuenta las fracturas no sólo clínicas sino también las fracturas vertebrales radiológicas, éstas han sido las más comunes de todas y altamente prevalentes, tanto en casos como en controles (86% y 63%, respectivamente). La localización más común ha sido el cuerpo vértebral D12 en casos y controles y el grado de deformidad vertebral, según el método semicuantitativo de Genant, ha sido: grado I el 9.7% y 50%, grado II en el 83.9% y 50% y grado III 6.5% y 0%, respectivamente. Estos datos nos reflejan que si bien las deformidades vertebrales son muy comunes en la población senil en general, son más severas en las pacientes que llegan a padecer una fractura de cadera. Comparando con otros estudios de España y Europa, la proporción de fracturas vertebrales que encontramos es superior (14.9% según datos de Madrid, 26% de Barcelona, 20.2% en Europa^{261,313}, lo cual puede estar en relación con una población de mayor edad en nuestro estudio.

En cuanto a las enfermedades concomitantes que pueden interferir en la masa ósea y/o mayor riesgo de fracturas, como ya hemos descrito, la HTA, la insuficiencia renal, la

diabetes mellitus, nefrolitiasis, malabsorción, y hepatopatía, han estado presente en un porcentaje de casos y controles de manera similar, afectando en las pacientes fracturados en un 61%, 16%, 26%, 4%, 1%, 3%, respectivamente, y en las mujeres sin fx de cadera en el 70%, 24%, 26%, 7%, 3%, 0%, respectivamente. Por ello no hemos encontramos una asociación entre estas patologías y el hecho de padecer o no fractura osteoporótica de cadera. Algunos autores hacen referencia al incremento de fracturas de cadera en pacientes que padecen diabetes mellitus^{314,315}, enfermedades cardiovasculares²⁶⁵, enfermedades que cursan con malabsorción³¹⁶ como enfermedad inflamatoria intestinal^{317,318}, insuficiencia renal^{319,320,321}, hipogonadismo³²², y hepatopatía³²³.

Respecto a posibles alteraciones hormonales y/o de marcadores de remodelado óseo hemos comprobado que los niveles séricos de calcio encontrados en pacientes con fractura de cadera han sido significativamente menores, respecto a las mujeres sin fractura. Los valores séricos de 25(OH)₂ D₃ han sido insuficientes en un porcentaje muy elvado de mujeres, aunque similar entre de casos y controles, en el 76% y 79% respectivamente, y los de PTH sérica elevados por encima del valor normal en el 47% de los casos y en el 33% de los controles, incluso después de excluir aquellas pacientes con insuficiencia renal. Estos niveles de PTH eran superiores en el grupo de mujeres con valores insuficientes de vitamina d, respecto al grupo de valores normales. En un estudio que recluta mujeres postmenopausicas con fractura vertebral, muestra que la prevalencia de hipovitaminosis (tomando como referencia vitamina D < 12 ng/dl) fue del 39% y un 33% de estas presentó un hiperparatiroidismo secundario³²⁴. Si bien es verdad que hay datos publicados que señalan al hecho de presentar una actividad de remodelado óseo incrementado, un factor independiente de padecer fracturas^{46,268,325}, nuestros resultados apuntan a a que la población de mujeres de edad avanzada, con y sin fractura de cadera manifiestan marcadores de metabolismo óseo indicativos de una actividad reabsortiva ósea pero no constituyen estos datos un índice que se asocie fundamentalmente a mujeres con fractura de cadera, sino que se trata de un hecho muy común en la población general. Respecto a los niveles de estrógenos hemos comprobado que el estradiol sérico era inferior, significativamente, en las pacientes con fractura de cadera Este aspecto también ha sido señalado por otros autores⁴⁶, y es ampliamente conocido que la disminución de la masa ósea, así como el aumento de la fragilidad y, por todo ello, el mayor riesgo de padecer

fracturas osteoporóticas a partir de la menopausia está íntimamente relacionado con la caída brusca de estrógenos que acontece en este periodo⁶².

Respecto a la toma crónica de fármacos con influencia negativa sobre la masa ósea o con un mayor riesgo de padecer caídas y, por tanto fracturas, no hemos encontrado diferencia entre casos y controles, pero sí la hemos detectado al analizar el porcentaje de casos y controles que tomaban algún fármaco beneficioso sobre el metabolismo óseo. De esta manera, en el grupo de mujeres con fractura de cadera el uso de tiazidas y antiagregantes ha sido menos frecuente de forma significativa. Está descrito la disminución del riesgo de fracturas en relación al consumo mantenido de tiazidas^{326, 327, 328,329} y existen estudios que afirman que el uso continuado de la aspirina tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, disminuyendo el riesgo de fractura^{330,331}.

3. COMPARACIÓN ENTRE VARONES CON Y SIN FRACTURA DE CADERA

En los últimos años se tiene conciencia que la osteoporosis también representa un problema de salud en el varón^{332,333} y ello es debido a dos motivos fundamentales, a la longevidad creciente y al mayor conocimiento de este problema también en el hombre³³⁴. Las diferencias que hemos encontrado entre casos y controles son semejantes a las halladas en el grupo completo de pacientes y a las detectadas entre mujeres con y sin fracturas, en líneas generales.

Los pacientes con fractura de cadera han presentado menor IMC, menor actividad física y mayor deterioro de la salud mental que el grupo de varones sin fractura. Respecto a los valores de masa ósea, entre los casos ha habido un mayor porcentaje con valores en rango osteoporótico (40% en casos frente al 9% en controles). Existe un porcentaje elevado, nada desdeñable, de casos y controles con osteopenia (60% y 47%, respectivamente), esto apunta a que un elevado número de casos de hombres que presentan fractura osteoporótica cuentan con una DMO no tan baja como cabría esperar, incluso, que más de la mitad de los hombres con fractura de cadera se sitúan en rango osteopénico, proporción aun menor que la que se ha señalado para las mujeres⁷.

Expresando los valores de masa ósea de forma absoluta, la densidad mineral de todas las localizaciones medidas ha sido menor en el grupo de pacientes fracturados. También esta

diferencia se ha mantenido al valorar la densidad volumétrica. Tras el ajuste de estas variables por la edad y el IMC las diferencias tanto de BMD-F, BMD-T, como DV-L han permanecido. La relación entre baja masa ósea y mayor riesgo de fractura se ha podido comprobar también en los varones, con una mayor capacidad predictiva de los valores en cuello de fémur sobre otras localizaciones del esqueleto³³⁵.

Los hábitos tóxicos, como el tabaco y alcohol han sido más comunes en los varones en general, con una frecuencia de tabaquismo del 34% en los fracturados frente a un 18% del grupo control (sin diferencia significativa) y de consumo elevado de alcohol, en el 29% de los casos frente al 6% de los controles ($p = 0.015$). Estos hallazgos ya han sido señalados por otros autores^{336,337}.

Una vez más el antecedente de fractura a partir de los 50 años ha sido más común entre los pacientes con fractura de cadera, lo cual ha ocurrido en el 31 % de los casos frente a sólo el 9% de los controles ($p = 0.023$). Analizando el tipo de fractura previa, la de Colles ha presentado una prevalencia mayor en este grupo (11%, frente a ningún caso entre los controles, $p = 0.045$). Nuevamente, el análisis de las fracturas vertebrales radiológicas nos pone de manifiesto su altísima prevalencia, que en este caso estuvo presente en el 63% de las fracturas de cadera y en el 90% de los controles, ninguna de ellas con manifestaciones clínicas sugestivas. Estos valores están muy por encima de los resultados de otros estudios poblacionales de España, en los que se señalan una prevalencia de este tipo de fracturas en varones sobre el 19,8% en Madrid y el 25,1% de Las Palmas²⁶¹, y en Europa en el 12%³³⁸. Es bien conocido, y ya se ha comentado, que una historia de fractura previa (incluyendo la de cadera y vertebral) es un importante factor de riesgo para padecer una fractura en el futuro, en ambos sexos^{339,340}, ahora bien, la de Colles tiene un importante impacto sobre el riesgo futuro de fractura de cadera en los hombres^{230,340,341}. En cuanto a las deformidades vertebrales, según la escala de Genant, en los varones con fractura de cadera presentan deformidades más severas, así las deformidades grado III ocurren en el 28.6% de los casos frente a ningún control.

En cuanto a las enfermedades concomitantes que pueden influir en el metabolismo óseo no hemos encontrado una asociación entre ellas y padecer una fractura de cadera osteoporótica. Se ha señalado que en la osteoporosis del varón es más frecuentemente un

trastorno secundario a algunas patologías como el hipogonadismo, el hiperparatiroidismo, el tratamiento crónica con corticoides o la malabsorción^{61,270,342,343,344}, sin embargo en nuestra serie no hemos encontrado diferencias entre los hombres fracturados y los no fracturados con respecto a estas enfermedades. Tampoco hemos comprobado una mayor prevalencia de enfermedades como la diabetes, HTA, hepatopatías y nefrolitiasis entre los pacientes con fracturas de cadera, si encontrada por otros autores^{320,345,346}.

El análisis de los niveles hormonales y marcadores de remodelado óseo nos ha mostrado los siguientes aspectos importantes: las concentraciones de calcio sérico, aún dentro de la normalidad, han sido menores, significativamente, en los fracturados, los niveles de PTH elevada (> 50 pg/ml), con función renal normal, han estado presentes en una proporción amplia de sujetos fracturados y no (30% y 35%, respectivamente), algo menor a la encontrada en mujeres (50% en casos y 52% en controles). Esta misma observación ha ocurrido en cuanto a los niveles de $25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, que han sido insuficientes en el 67% de los casos y en el 42% de los controles, frente a los encontrados entre las mujeres (76% en ambos casos). De todos, el grupo donde los niveles de vitamina D fueron más adecuados fue en el de hombres sin fractura de cadera, alcanzando el 58%, frente al 33% de los varones fracturados y al 24% de las mujeres tanto fracturadas como controles. Ya ha sido comentado que gran parte de la población en general, y sobre todo la senil, es altamente deficitaria en vitamina D, y si bien esto ha sido fundamentalmente estudiado en las mujeres también se está comprobando para los varones. Sahota y cols. describen en un estudio realizado sobre mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida una prevalencia de hipovitaminosis D ($25\text{OHD} \leq 30$ nmol/l) del 39%. Y de ellos un 33% presentó hiperparatiroidismo secundario $\text{PTH} > 72$ ng/l, referencia de laboratorio 12-72) con una media de $99,6 \pm 30,1$ ng/l²⁷¹. En estudios en USA se ha comunicado que un porcentaje muy semejante al que nosotros señalamos para hombres y mujeres con fractura de cadera, presentan niveles de hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo, si bien en los controles, sin fractura, la población afectada es de menor cuantía. Así un 50% de mujeres con fractura de cadera presentan hipovitaminosis (< 12 ng/ml) y un 36,7% hiperparatiroidismo (> 65 pg/ml), correspondiendo al 10% y 5%, respectivamente, en mujeres sin fractura ni osteoporosis densitométrica y al 8% y 0% en mujeres sin fractura pero con el diagnóstico de osteoporosis³⁴⁷. En cuanto al sexo masculino, se señala que un 62% y un 41%, respectivamente, presentan hipovitaminosis D (< 12 ng/ml) e hiperparatiroidismo

(PTH>40pg/ml) entre los fracturados de cadera, mientras que esto ocurre en el 18% y 0%, respectivamente, entre los no fracturados³⁴⁸. En Italia, entre pacientes hospitalizados se señalan tanto valores de PTH elevados como de vitamina D insuficientes, más semejantes a los nuestros, alrededor del 50% en ancianos fracturados y controles y tanto en mujeres como hombres³⁴⁹. En un estudio Japonés reciente pone de manifiesto, sin hacer distinción de género, que en los pacientes con fractura de cadera existe un 62% de ellos con hipovitaminosis (vitamina D <20ng/ml) y un quinto de estos además presentan cifras de PTH elevadas (65pg/ml), aún con valores de marcadores de remodelado óseo comparables, entre grupos²⁷⁰.

Respecto a los niveles séricos de estradiol y testosterona no encontramos diferencias significativas entre varones con y sin fractura de cadera. Este aspecto también ha sido estudiado ampliamente. Hay autores que señalan que tanto estrógenos como andrógenos son importantes para el mantenimiento de la masa ósea^{184,350,351,352}, así como un factor protector de la fractura de cadera³⁵³, mientras que otros apuntan que sólo los estrógenos están implicados en el varón^{354,355,356,357,358,359} y su déficit asociado a un mayor riesgo de fracturas.

Entre los fármacos que se recogieron en la encuesta que pueden influir positivamente sobre el metabolismo óseo, el porcentaje de personas en tratamiento con antireabsortivos y antiagregantes fue significativamente inferior, mientras que el consumo de tiazidas fue más elevado entre casos, respecto o los controles. De los analizados con influencia negativa sobre el hueso no encontramos diferencias entre ambos grupos.

4. COMPARACIÓN ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON FRACTURA DE CADERA

La selección de casos con fractura de cadera fue llevada a cabo de forma consecutiva, obteniendo 75 mujeres y 35 varones. Si bien no se trataba de un estudio epidemiológico, hemos comprobado que la proporción de fracturas por sexo ha sido 2:1, muy semejante a los que otros autores señalan^{55,360}. En estudios llevados a cabo en nuestro medio en 1996 la relación encontrada fue de 4.7:1³⁶¹, indicándonos que actualmente la incidencia de fractura de cadera en hombres se acerca más a la de mujeres. Esta aproximación entre géneros puede estar en parte explicada por una mayor esperanza de vida también en varones, además de una mayor incidencia de fracturas en este sexo. De hecho, hay resultados de un

estudio de incidencia de fractura de cadera en Cantabria en el año 2000 que señala una tasa ajustada por la edad mujer: hombre de 1.9²¹. A pesar de esta diferencia de cuatro años el estado de salud previo al episodio de fractura de cadera era muy semejante entre hombres y mujeres, esto es que la comorbilidad de la fractura de cadera está presente a una edad más temprana en el varón, lo cual puede influir en la incidencia de fractura de cadera a una edad algo más joven, respecto a la mujer.

En la población de nuestro estudio los varones se fracturan a una edad discretamente menor (media de 78 años) que las mujeres (media de 82 años) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.029$), al igual que otros autores describen⁵⁵ y al contrario de los que concluyen que la máxima incidencia de fractura de cadera en los hombres se alcanza 10 años más tarde que el observado en mujeres^{56,362}.

En hombres y mujeres con fractura de cadera, el IMC ha sido más bajo que el de personas del mismo sexo y edad sin fracturas, como también han encontrado otros autores²³³, pero del mismo rango entre géneros, al igual que se describe en un metaanálisis reciente³⁶³. Ya ha sido comentado, con anterioridad, que éste es un factor de riesgo importante de padecer fracturas osteoporóticas, independiente del sexo y de la edad^{84,85,86,87,88,89,90}.

Es bien conocido que la DMO es el principal factor de riesgo independiente para padecer fracturas no traumáticas³⁵ tanto en mujeres postmenopáusicas como varones ancianos³⁶⁴. La mayoría de los valores de DMO que hemos determinado fueron significativamente menores en mujeres y hombres con fractura de cadera con respecto a sus controles. Estos valores han sido aún más bajos en mujeres respecto a hombres que han presentado fractura de cadera. Sin embargo si expresamos los valores de masa ósea como DV, que continuaba siendo más baja en pacientes con fractura respecto a controles, no ha mostrado diferencias entre hombres y mujeres con fractura de cadera. A estos mismos resultados, han llegado Center y cols, quienes señalan que hombres y mujeres se fracturan con un mismo nivel de DV estimada en cuello de fémur³⁶⁵. Quizás el hecho de que hombres y mujeres se fracturen a un mismo nivel de masa ósea pero a su vez este nivel bajo de DMO es menos común en la población masculina, explica la menor tasa de estas fracturas en los varones, como también ha sido sugerido por otros autores³⁶⁶. Además de la DMO e independientemente de ella se considera que aspectos geométricos son determinantes de la

resistencia ósea, y por tanto del riesgo de fracturas. Entre estos aspectos geométricos se incluye: forma y tamaño del cuello femoral, longitud del cuello, disminución del espesor de la corteza de la diáfisis y del cuello, aumento de la amplitud intertrocanterea y disminución del índice de trabéculas tensiles de la parte superior del ángulo ojival, disminución en el área de sección del cuello y del ángulo cuello-diáfisis^{36,39,40}.

Se ha señalado que una importante proporción de pacientes con fracturas osteoporóticas en general, presentan valores de DMO en rango normal u osteopénico^{73,367,368}, siendo en las fracturas de cadera donde un mayor porcentaje de casos presentan niveles en rango osteoporótico. En nuestra serie este porcentaje ha sido del 40 y del 51% en varones y mujeres respectivamente, del mismo rango a lo señalado por otros autores. Así en el estudio Róterdam el porcentaje de varones con fractura de cadera y osteoporosis densitométrica fue del 38.9% y en la mujer del 63.8%^{7,73}.

En nuestro estudio hombres y mujeres con fractura, han presentado un menor grado de actividad física y un mayor deterioro de las funciones mentales que los controles, pero semejantes entre ellos. Estos aspectos han sido igualmente valorados en estudios epidemiológicos^{35,165}. Con respecto a la actividad física, en Dimarca un estudio prospectivo en pacientes con fracturas de cadera pone de manifiesto que un 21% de las mujeres y el 25% de los varones presentaban sedentarismo¹⁶⁵. En otro estudio, realizado en Suecia, en una población de 2025 varones, se comprobó que la fractura de cadera había ocurrido en un 20.5% de los que llevaban una vida sedentaria (<2horas/semana), en un 13.3% de los de actividad física moderada (2-4 horas/semana) y en un 8.4% entre los de actividad más intensa (>4 horas/semana)³⁶⁹. Muy parecido también, en otra serie de 415 mujeres fracturadas estadounidenses se obtuvo que un 35% eran inactivas³⁷⁰. Al contrario, es sabido que niveles de actividad moderada, incluido el caminar, se asocian con menor riesgo sustancial de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas³⁷¹. La inmovilidad es un factor de riesgo, además, sobre todo relacionada con la fractura de cadera más que con otras localizaciones, como se ha podido comprobar en varones⁷³. Respecto a las funciones superiores, en nuestra serie un 29% de las mujeres y de varones con fractura de cadera presentó un deterioro moderado-severo, frente a un 10% y el 3%, respectivamente, en el grupo control. Son múltiples los estudios que han valorado este aspecto. El rango de pacientes con demencia entre fracturados varía del 15 al 33% según las series^{372,373,374} y si

bien hay estudios que señalan una misma proporcionalidad entre hombres y mujeres, otros apuntan a que se trata de un problema más común en el sexo femenino^{375,376}.

En cuanto a los hábitos tóxicos, de ingesta de alcohol o tabaco, han estado presentes en mayor porcentaje en varones con fractura, tanto respecto a hombres controles como a mujeres con fractura, en las que no hubo ningún caso en nuestra serie. Este aspecto igualmente ya ha sido comentado por otros autores^{150,159,232} señalándose un efecto nocivo de estos tóxicos sobre el metabolismo óseo del calcio, fósforo y magnesio, alterando el metabolismo de la vitamina D, junto a una predisposición mayor de caídas, pero no nos proporciona información añadida para explicar las diferencias de frecuencia de fracturas osteoporóticas entre hombres y mujeres. A diferencia de las mujeres, el hábito de fumar y el exceso de alcohol se han señalado como dos factores de riesgo muy frecuentemente asociados a las fracturas de baja energía en varones de más de 50 años⁷³.

La ingesta de calcio estuvo en ambos grupos muy por debajo de las recomendaciones de la OMS y tampoco hemos comprobado diferencias entre hombres y mujeres con fractura, como también reflejan otros autores^{257,258}.

Antecedentes de fracturas osteoporóticas a partir de los 50 años ha sido un hecho muy frecuente y en mayor proporción en los casos, estando presente en el 41% y 31% de mujeres y varones, respectivamente y aún mayor si se tienen en cuenta las fracturas vertebrales radiológicas (86% en mujeres, 70% en hombres) que han sido las más comunes en ambos y localizadas mayoritariamente en D12. Kanis et al. en un meta-análisis pone de manifiesto que el haber padecido una fractura no traumática es un factor de riesgo independiente de nuevo episodio de fractura, para ambos sexos²²⁶. Las deformidades más severas, según la escala semicuantitativa de Genant (grado II y III), se dieron en mujeres 90%, frente al 71.5% en varones. En cuanto al tipo de deformidad, la vértebra en cuña es mayoritaria tanto en varones como mujeres (68% y 42% respectivamente).

Hay autores que señalan que el riesgo absoluto de padecer subsecuentes fracturas es similar en ambos sexos^{228,229}. Mientras que otros señalan que constituye un factor de riesgo más elevado en mujeres^{377,378}. Incluso hay datos publicados que apuntan que según el tipo de fractura el impacto sobre la futura fractura de cadera es variable, así mientras que un antecedente de fractura vertebral parece estar asociado a un mismo riesgo de padecer una

fractura de cadera en ambos sexos, sin embargo, padecer una de Colles supone un mayor riesgo de una futura fractura de cadera en los hombres que en las mujeres^{341,379,380}. En nuestra población no existió diferencias en cuanto al antecedente de fractura osteoporótica entre hombres y mujeres con ninguna de las localizaciones que se han valorado, es decir, la fractura de colles, cadera contralateral, vértebra y otras localizaciones.

Analizando las enfermedades concomitantes que pueden influir sobre el metabolismo óseo, la HTA, la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, la nefrolitiasis, la malabsorción, el hipogonadismo, el hiperparatiroidismo y la hepatopatía, estuvieron presentes en los varones en un 50%, 17%, 20%, 6%, 0%, 0%, 0%, 11%, y en la mujer en un 61%, 16%, 26%, 4%, 1%, 0%, 0%, 3%, respectivamente, no existiendo una mayor prevalencia de ninguna de ellas en ningún género. Un dato importante es que no hemos encontrado en nuestra serie ningún dato de hipogonadismo masculino, que como ha sido señalado por algunos autores constituye la causa secundaria más frecuente de osteoporosis en el varón³⁸¹. Tampoco hemos encontrado ningún caso de hiperparatiroidismo clínico, como ya hemos comentado, sin embargo sí hemos detectado un porcentaje alto pero similar en ambos sexos, de hiperparatiroidismo subclínico, con cifras de PTH elevadas (> 50 pg/ml) en el 30% en hombres y 47% en mujeres. Tomadas en conjunto las circunstancias que podrían producir osteoporosis secundaria en ambos géneros comprobamos que en 66% de los casos en el varón podríamos hablar de fractura de cadera asociada a osteoporosis secundaria, mientras que en la mujer esto sólo ocurre en el 21%. En los hombres los factores determinantes fueron: 29% antecedente de consumo severo de alcohol, 17% presentan analítica de insuficiencia renal crónica, 11% habían recibido tratamiento crónico con antiepilépticos y un 27% cumplían valores analíticos de hipogonadismo^{148,149}.

Respecto a los parámetros de remodelado óseo evaluados, calcio, fósforo y FA séricas no hemos apreciado diferencias entre hombres y mujeres con fractura de cadera. En cuanto a los niveles séricos de vitamina D, hemos observado valores insuficientes en un alto porcentaje de casos tanto de varones (67% con fractura de cadera y 42% en controles) como de mujeres (76% en fracturadas y controles). Estos datos ya han sido comentados anteriormente.

Como ha sido comentado, hombres y mujeres con fractura de cadera han presentado niveles de estradiol sérico significativamente menores que las personas sin fractura. Ahora

bien, estos niveles han sido significativamente menores en mujeres que en varones en cualquiera de las condiciones (casos o controles). Es bien conocido que las hormonas sexuales, tanto estrógenos como andrógenos, juegan un papel importante en la fisiopatología del hueso. En la mujer es sabido que los estrógenos mantienen la masa ósea y su deprivación lleva a una pérdida acelerada de hueso. En varones mayores de 65 años existe una asociación positiva entre la densidad mineral ósea de todo el esqueleto y mayores niveles de estradiol sérico, y una asociación negativa entre BMD y la testosterona en algunos sitios³⁸¹. En los varones no hay un cese natural brusco de la función androgénica (“andropausia testicular”) comparable con la menopausia en la mujer, sin embargo los niveles de testosterona disminuyen progresivamente con la edad. En las personas mayores, la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos puede ser, en parte, un determinante de los niveles séricos de estradiol, a lo cual contribuye la cantidad de tejido adiposo. Ambos sexos, contaban con un IMC bajo, que podría justificar los menores niveles de estradiol encontrado en hombres y mujeres con fractura, pero desconocemos la explicación de los niveles más elevados en hombres, tanto fracturados o no, respecto a las mujeres.

Analizando la toma de fármacos con influencia sobre la masa ósea y/o riesgo de fracturas, hemos comprobado que el uso de tiazidas e hipotensores era superior, significativamente, en mujeres. Como es conocido las primeras tienen un efecto protector sobre el esqueleto, mientras que los segundos conllevan una mayor propensión a las caídas y, por tanto, a las fracturas^{302,382}.

Incluidas en un **modelo multivariante** todas aquellas variables que han mostrado diferencias significativas respecto al hecho de presentar o no fractura de cadera en la población estudiada comprobamos que los factores determinantes de la aparición de fractura, para el caso de las mujeres son:

- El antecedente personal de fractura no traumática a edad \geq de 50 años.
- La DMO de cadera total (como mejor predictor que cualquiera de las demás localizaciones valoradas).
- Niveles de calcio sérico.
- Antecedentes de la toma de tiazidas.

Mientras que para el caso de los varones, sólo la DMO, también valorada a nivel de cadera o fémur total, como la mejor de las localizaciones, es exclusivamente la variable independiente asociada a la presencia de fractura de cadera.

CONCLUSIONES.

- 1.- Los hombres con fractura de cadera presentan un nivel mayor de densidad mineral ósea a nivel de columna y cadera total que las mujeres. Todos los valores de DMO de las distintas regiones valoradas constituyen un factor de riesgo independiente asociado a fractura de cadera, siendo el mejor predictor la medición de cadera total. La densidad volumétrica de columna lumbar y cadera, sin embargo, es semejante en hombres y mujeres con fractura de cadera. No existen diferencias en la DMO ni en la DV al comparar las fracturas intra y extracapsulares.
- 2.- Un alto porcentaje de mujeres y hombres con fractura de cadera no presentan criterios densitométricos de osteoporosis (un 44% son osteopénicos y un 5% normales para el caso de las mujeres y un 60% osteopénicos y un 0% normales en los varones).
- 3.- El sexo es una variable relacionada de forma independiente con los valores de masa ósea. Además, tanto en hombres como en mujeres, son también factores asociados con la DMO, el índice de masa corporal, los niveles séricos de estradiol y la toma de tiazidas.
- 4.- Los hombres se fracturan a una edad media significativamente menor que las mujeres (78 y 82 años, respectivamente), con un IMC comparable (25 y 26 k/m^2 , respectivamente). En ambos sexos, los pacientes fracturados presentan un deterioro cognitivo mayor que el de la población control.
- 5.- No hay diferencias significativas en cuanto a la ingesta de calcio, que es más baja que la recomendada por la OMS, ni en cuanto a las enfermedades crónicas concomitantes, entre hombres y mujeres con y sin fractura de cadera.
- 6.- La toma de tiazidas y antiagregantes es menos frecuente en la población con fractura, comportándose el tratamiento con tiazidas como un factor preventivo independiente de fractura de cadera (OR= 0.045, IC 95% 0.004-0.484, $p= 0.0001$).
- 7.- En mujeres y hombres con fractura, el antecedente de haber padecido otras fracturas previas no traumáticas a edades mayores de 50 años tiene una frecuencia similar. En

ambos sexos, este antecedente personal es significativamente más común entre pacientes fracturados que en controles (38% y 6%, respectivamente).

8.- Las deformidades vertebrales, valoradas radiológicamente, son muy comunes en la población senil en general, con y sin fractura (82.6% y 76.3%, respectivamente) y no encontramos diferencias entre hombres y mujeres con fractura. Sin embargo, la proporción de deformidades de grado más severo, II y III de Genant, son significativamente más comunes entre los pacientes con fractura de cadera, respecto a controles (86.8% vs 58.6%, respectivamente). En ambos sexos y en casos y controles las deformidades más típicas son las de tipo acuñamiento.

9.- La osteoporosis secundaria es más común en hombres fracturados que en mujeres (68% vs 21%, respectivamente). La causa más común en las mujeres es la insuficiencia renal, mientras que en los hombres ésta es la tercera, seguida del alcohol y el hipogonadismo.

10.- Los niveles séricos de FAO y de calcio, aun en rango normal, son inferiores significativamente en pacientes con fractura (sin diferencias de género). Los niveles de calcio sérico, además, constituyen un factor de riesgo independiente de fractura (OR=0.184, IC 95% 0.058-0.588; p= 0.004).

11.- Los niveles de vitamina D son insuficientes en más del 50% de la población estudiada, tanto fracturada como controles. Estos niveles se relacionan positivamente con la masa ósea y calcio sérico e inversamente con la edad, niveles de PTH, FA total y FAO. Hasta la tercera parte de pacientes con fractura de cadera y la población control presentan niveles de PTH sérica elevada, lo cual está en relación con los bajos niveles de vitamina D que observamos.

12.- Los niveles séricos de estradiol son más bajos en personas con fractura de cadera y significativamente más bajos en el sexo femenino. Estos niveles son además otro de los factores de riesgo independientes asociados a la fractura de cadera (OR: 0.943; IC 95%: 0.899-0.990; p = 0.017). Sin embargo, los niveles de andrógenos no influyen en los valores de masa ósea ni se asocian con riesgo de padecer fractura de cadera en los varones.

BIBLIOGRAFÍA.

-
- ¹ NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285:785-95
 - ² Peris P. Bone densitometry. Med Clin (Barc) 2000;114:540-2
 - ³ Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9(8):1137-41
 - ⁴ De Late CE, Van der Klift M, Hofman A, Pols HA. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. J Bone Miner Res 2002, 17:2231-6
 - ⁵ Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995 10(2):175-7
 - ⁶ Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. Calcif Tissue Int. 2004 ;75(2):90-9
 - ⁷ Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34(1):195-202
 - ⁸ Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. Bone Miner Res 1997;12(11):1761-8
 - ⁹ Diaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. Osteoporos Int 1997;7(1):59-64

-
- ¹⁰ Díaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, Alvarez Sanz C. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)*. 2001 ;116(3):86-8
- ¹¹ Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: *Actualización de Osteoporosis*, Ed Manuel Díaz Curiel, FHOEMO, Madrid 2001;3-13
- ¹² Diaz Curiel M, Garves M^a V. Osteoporosis masculina. *Protocolos Osteoporosis*. Sociedad Española Medicina Interna Scientific Communications Management Madrid 2004; 87-103
- ¹³ Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):603-9
- ¹⁴ Johnell O, kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int*. 2006 ;17: 1726-33
- ¹⁵ Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health*. 1990;44(3):241-5
- ¹⁶ Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986;314(26):1676-86
- ¹⁷ Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2005 May;20(5):886-92.
- ¹⁸ De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res*. 1998 Oct;13(10):1587-93

-
- ¹⁹ Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195-202
- ²⁰ Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis G, Mazzuoli GF, Miravet L, Passeri M, Pérez Cano R, Rapado A, Ribot C. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int*. 1994; 4(5):253-63
- ²¹ Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, Llorca J, González-Macías J. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464-70
- ²² Adachi D, G. Ioannidis G, Berger C, Joseph L, Papaioannou A, Pickard L, Papadimitropoulos E, A. Hopman W, Poliquin S, Prior JC, Hanley DA, Olszynski WP, Anastassiades T, Brown JP, Murray T, Jackson SA, Tenenhouse A. The Influence of Osteoporotic Fractures on Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Men and Women across Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12: 903-908
- ²³ Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell E, Johnell, O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: A 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos int* 2001;12:903-908
- ²⁴ Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–882
- ²⁵ Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 731–737

-
- ²⁶ Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):767-73
- ²⁷ Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med.* 1989 Sep 1;111(5):355-61.)
- ²⁸ Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 1991; Aug 49(2):90-4
- ²⁹ D. Roig Escofet. “Factores de riesgo de fractura” en: D. Roig Escofet. Osteoporosis en la práctica clínica. Osteoporosis en la práctica clínica. Ed. Mayo, 2005. 45-56.
- ³⁰ Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996, May 18;312(7041):1254-9
- ³¹ Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):192-202
- ³² Melton LJ III, Orwoll E.S, Wasnich D. Does bone density predict fractures comparably in men and women? *Osteoporos Int* 2001;12, 707-709
- ³³ Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ. Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 1992 May;7(5):547-53
- ³⁴ Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, y cols. Update data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468-489
- ³⁵ Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman

A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005 Jul; 20(7):1185-94

³⁶ Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 1993 Oct;8 (10):1211-7

³⁷ Cummings SR, Cauley JA, Palermo L, Ross PD, Wasnich RD, Black D, Faulkner KG. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int*. 1994 Jul;4(4):226-9

³⁸ Mikhail MB, Vaswani AN, Aloia JF. Racial differences in femoral dimensions and their relation to hip fracture. *Osteoporos Int*. 1996;6 (1):22-4

³⁹ Glüer CC, Cummings SR, Pressman A, Li J, Glüer K, Faulkner KG, Grampp S, Genant HK. Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1994 May;9(5):671-7

⁴⁰ Gómez Alonso C, Díaz Curiel M, Hawkins Carranza F, Pérez Cano R, Díez Pérez A. And the multicenter Project for research in osteoporosis. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 2000;11:714-720

⁴¹ Orwoll ES. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res*. 2003 Jun;18(6):949-54

⁴² Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24; 349(4):327-34.

⁴³ Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and

in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest.* 1983 Oct; 72(4):1396-409

⁴⁴ Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res.* 1996 Sep; 11(9):1356-63.

⁴⁵ Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, Birkenhager JC, Pols HA. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996 Feb 24; 312(7029):482-3

⁴⁶ Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000 Aug;15(8):1526-36

⁴⁷ Burr DB, Martin RB, Schaffler MB, Radin EL. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J Biomech.* 1985; 18(3):189-200.

⁴⁸ Eventov I, Frisch B, Cohen Z, Hammel I. Osteopenia, hematopoiesis, and bone remodelling in iliac crest and femoral biopsies: a prospective study of 102 cases of femoral neck fractures. *Bone* 1991; 12(1):1-6.

⁴⁹ Dempster DW. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporos Int.* 2003 Sep;14 Suppl 5:54-6

⁵⁰ Kanis JA, Borgstrom F, De laet C, Johansson H, Johnell O, Jonson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005, 16: 581-589

⁵¹ M Díaz Curiel, M.J. Moro Álvarez. Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas. *Medicine.* 2006;9 Extr.1:15.8

-
- ⁵² Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, Nicholson GC, Kotowicz MA. Age-and gender-Specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporos Int.*1999; 10(3):240-7
- ⁵³ Kanis J. A, Johnell O, Oden A, De Laet C., Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002;30(1):251-258
- ⁵⁴ T.W. O'Neill, et al. The Prevalence of Vertebral Deformity in European Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1010-1018
- ⁵⁵ Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip fracture and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2004 Apr; 19(4):532-6
- ⁵⁶ González Macías Jesús. “Osteoporosis del varón: epidemiología y patogenia” en: Riancho Moral JA, González Macías Jesús. *Manual Práctico de osteoporosis y enfermedades del Metabolismo Mineral*. Ed. MSD, 2004. 249-254
- ⁵⁷ Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine (Baltimore)*1990 May;69(3):137-52
- ⁵⁸ Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson J, Marshall DH, Horsman A. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation.*Bone* 1986;7(4):261-8
- ⁵⁹ Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med.* 1986 Mar;80(3):393-7
- ⁶⁰ Rapado A, Yague M, Diaz Curiel M, Peramo B, Velazco C. Osteoporosis in men. *Med Clin (Barc)* 1990 Sep 29;95(10):389-93

- ⁶¹ Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Hernandez MV, Munoz-Gomez J. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol.* 1995 Oct;34(10):936-41
- ⁶² Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N. Engl. J. Med.* 1984 Nov 15;311(20):1273-5
- ⁶³ Gnudi S, Mongiorgi R, Figus E, Bertocchi G. Boll. Evaluation of the relative rates of bone mineral content loss in postmenopause due to both estrogen deficiency and ageing. *Soc. Ital. Biol. Sper.* 1990 Dec;66(12):1153-9
- ⁶⁴ Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone Miner. Res.* 1998 May;13(5):763-73
- ⁶⁵ El-Kaissi S, Pasco JA, Henry MJ, Panahi S, Nicholson JG, Nicholson GC, Kotowicz MA. Femoral neck geometry and hip fracture risk: the Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int.* 2005 Oct;16(10):1299-303
- ⁶⁶ Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med.* 1995 Feb 27;98(2A):76-88
- ⁶⁷ Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, Cummings SR. Bone mineral density and the risk of incident nospinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005 May 4;293(17):2102-8
- ⁶⁸ Asha George, J kathleen Tracy, Walter a Meyer, Raymond H Flores, P David Wilson and Marc C Hochberg. Racial diferences in bone mineral density in older men. *J Bone Miner Res* 2003;18:2238-2244

⁶⁹ Tracy JK, Meyer WA, Flores RH, Wilson PD, Hochberg MC. Racial differences in rate of decline in bone mass in older men: the Baltimore men's osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul; 20(7): 1228-34

⁷⁰ Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004 Nov;35(5):1029-37

⁷¹ Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):161-6

⁷² Diaz MN, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: The European vertebral Osteoporosis Study. *Bone.* 1997 Feb;20(2):145-9.

⁷³ Sharma S, Fraser M, Lovell F, Reece A, McLellan AR. Characteristics of males over 50 years who present with a fracture: epidemiology and underlying risk factors. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90 (1):72- 77

⁷⁴ Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80:706-710

⁷⁵ Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994; 20;367(6460):284-7

⁷⁶ Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, Egan KS, Sambrook PN, Muhs JM, Eisman JA. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res.* 1995 Jun;10(6):991-6

⁷⁷ Keen RW, Woodford-Richens KL, Grant SF, Ralston SH, Lanchbury JS, Spector TD. Association of polymorphism at the type I collagen (COL1A1) locus with reduced

bone mineral density, increased fracture risk, and increased collagen turnover. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):285-90

⁷⁸ Wynne F, Drummond F, O'Sullivan K, Daly M, Shanahan F, Molloy MG, Quane KA. Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (Fok1), and COL1A1 Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcif Tissue Int.* 2002 Jul;71(1):26-35

⁷⁹ Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A, Elosua R, García-Giralt N, Pérez-Edo L, Cáceres E, Carreras R, Mellibovsky L, Balcells S, Díez-Pérez A, Grinberg D. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007 Feb;18(2):235-43

⁸⁰ Deng HW, Li J, Li JL, Johnson M, Gong G, Recker RR. Association of VDR and estrogen receptor genotypes with bone mass in postmenopausal Caucasian women: different conclusions with different analyses and the implications. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):499-507

⁸¹ Ezura Y, Nakajima T, Urano T, Sudo Y, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Emi M. Association of a single-nucleotide variation (A1330V) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) with bone mineral density in adult Japanese women. *Bone.* 2007 Apr;40(4):997-1005

⁸² Xiong DH, Lei SF, Yang F, Wang L, Peng YM, Wang W, Recker RR, Deng HW. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene polymorphisms are associated with bone mass in both Chinese and whites. *J Bone Miner Res.* 2007 Mar;22(3):385-93

⁸³ Villadsen MM, Bunger MH, Carstens M, Stenkjaer L, Langdahl BL. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is associated with osteoporotic vertebral fractures, but is a weak predictor of BMD. *Osteoporos Int.* 2005;16(4):411-6

⁸⁴ Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for

low bone mass increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999 Sep; 14 (9): 1622-7

⁸⁵ Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993 May; 8 (5): 567-73

⁸⁶ Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G; EPIDOS group. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int*. 2000; 11 (10): 881-8

⁸⁷ Wildner M, Peters a, Raghuvanshi VS, Hohnloser J, Siebert U. Superiority of age and weight as variables in predicting osteoporosis in postmenopausal white women. *Osteoporosis Int*. 2003 Nov;14(11):950-6

⁸⁸ Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN 2004. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 19:546-51

⁸⁹ De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1330-8

⁹⁰ Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):710-20

⁹¹ Caballero B. Early nutrition and risk of disease in the adult. *Public Health Nutr* 2001; 4:1335-6

-
- ⁹² Kalwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP .Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jan;77(1):257-65
- ⁹³ Uusi-Rasi, Sievanen H, Pasanen M , Oja P, Vuori I. Maintenance of body weight, physical activity and calcium intake helps preserve bone mass in elderly women. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):373-9
- ⁹⁴ Huuskonen J, Vaisanen SB, Kroger H, Jurvelin C, Alhava E, Rauramaa R. Determinants of bone mineral density in middle aged men: a population-based. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):702-8
- ⁹⁵ Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health.*Curr Med Res Opin.* 2005 Apr;21(4):579-86
- ⁹⁶ Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001 Aug;16(8):1408-15
- ⁹⁷ Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon-Banos J, Martin Mola E, Torrijos A, Martinez ME. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2000;11(9):739-44
- ⁹⁸ Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain.*Age Ageing.*1989 Nov;18(6):392-7
- ⁹⁹ Martinez ME, del Campo MT, Garcia JA, Sanchez-Cabezudo MJ, Medina S, Garcia-Cimbrelo E, Munuera L. Vitamin D levels in patients with hip fracture in Madrid.*Med Clin (Barc).* 1996 Jan 20;106(2):41-4

-
- ¹⁰⁰ Gonzalez-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Minarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hypovitaminosis D: its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors. *Med Clin (Barc)*. 1999 Nov 20;113(17):641-5
- ¹⁰¹ Mezquita Raya P, Munoz Torres M, Lopez Rodriguez F, Martinez Martin N, Conde Valero A, Ortego Centeno N, Gonzalez Calvin J, Raya Alvarez E, Luna Jd Jde D, Escobar Jimenez F. Prevalence of vitamin D deficiency in populations at risk for osteoporosis: impact on bone integrity. *Med Clin (Barc)*. 2002 Jun 22;119(3):85-9
- ¹⁰² Cooper C, Atkinson EJ, Hensrud DD, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Melton LJ. Dietary protein intake and bone mass in women. *Calcif Tissue Int*. 1996 May;58(5):320-5
- ¹⁰³ Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000 Dec;15(12):2504-12
- ¹⁰⁴ Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr*. 2001 Jan;73(1):118-22
- ¹⁰⁵ Weikert C, Walter D, Hoffmann K, Kroke A, Bergmann MM, Boeing H. The relation between dietary protein, calcium and bone health in women: results from the EPIC-Potsdam cohort. *Ann Nutr Metab*. 2005 Sep-Oct;49(5):312-8
- ¹⁰⁶ Burckhardt P. Osteoporosis and nutrition. *Ther Umsch*. 1998 Nov;55(11):712-6
- ¹⁰⁷ Hirota K, Hirota T. Nutrition-related bone disease. *Nippon Rinsho*. 2006 Sep;64(9):1707-11

-
- ¹⁰⁸ Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Jul;54(1):157-63
- ¹⁰⁹ Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Judd HL, Melton LJ 3rd. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992 Apr; 7(4):465-71
- ¹¹⁰ Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1990 Oct; 132(4):675-84
- ¹¹¹ Mundy GR. Nutritional modulators of bone remodeling during aging. *Am J Clin Nutr.* 2006 Feb;83(2):427-430
- ¹¹² Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PW, Cupples LA, Kiel DP. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003 Feb;77(2):512-6
- ¹¹³ Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M, Jackson R, Lacroix A, Leboff MS, Lewis CE, Nevitt MC, Simon JA, Stone KL, Wactawski-Wende J. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):581-8
- ¹¹⁴ Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. *Calcif Tissue Int.* 1998 Sep;63(3):183-9
- ¹¹⁵ Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001 Jan;16(1):135-40
- ¹¹⁶ Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):715-21

-
- ¹¹⁷ Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, Tell GS. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 9;166(1):88-94
- ¹¹⁸ Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. *Bone.* 2005 Aug;37(2):234-42
- ¹¹⁹ Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res.* 2005 Jun;20(6):921-9
- ¹²⁰ Daniel H.W. Osteoporosis and smoking. *JAMA* 1972; 221:509
- ¹²¹ Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997 Oct 4;315(7112):841-6
- ¹²² Hoidrup S, Prescott EI, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek MN. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Skeletal Radiol* 2000 Mar;29(3):151-61
- ¹²³ Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaelsson K, Alberts A, Persson I, Ljunghall S. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med.* 2001 Apr 9;161(7):983-8
- ¹²⁴ Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001 May;68(5):259-70
- ¹²⁵ Van Daele PL, Burger H, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhager JC, Pols HA. Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 1994 Nov;9(11):1751-7

¹²⁶ Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Lips P, Kemper HC. Smoking and quantitative ultrasound parameters in the calcaneus in 36-year-old men and women. *Osteoporos Int.* 2004 Sep;15(9):735-41

¹²⁷ Welch A, Camus J, Dalzell N, Oakes S, Reeve J, Khaw KT. Broadband ultrasound attenuation (BUA) of the heel bone and its correlates in men and women in the EPIC-Norfolk cohort: a cross-sectional population-based study. *Osteoporos Int.* 2004 Mar;15(3):217-25

¹²⁸ Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med.* 1976 Mar;136(3):298-304

¹²⁹ Vehmas T, Solovieva S, Riihimaki H, Luoma K, Leino-Arjas P. Hand workload and the metacarpal cortical index. a study of middle-aged teachers and dentists. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):672-80

¹³⁰ Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):666-74

¹³¹ Ueng SW, Lin SS, Wang CR, Liu SJ, Tai CL, Shih CH. Bone healing of tibial lengthening is delayed by cigarette smoking: study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *J Trauma.* 1999 Jan;46(1):110-5

¹³² Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996 Aug 24;348(9026):511-4

¹³³ Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med.* 2003 Jul 24;349(4):327-34

- ¹³⁴ Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int.* 2002 Jul;13(7):523-6
- ¹³⁵ Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, et al. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Annals of Internal Medicine* 1992, 116:716-721
- ¹³⁶ Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med.* 1986 Nov 20;315(21):1305-9
- ¹³⁷ Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):502-14
- ¹³⁸ Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res.* 1999 Jan;14(1):129-35
- ¹³⁹ Walker LM, Preston MR, Magnay JL, Thomas PB, El Haj AJ. Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone.* 2001 Jun;28(6):603-8
- ¹⁴⁰ Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA. Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Aug;(353):231-7
- ¹⁴¹ Iwaniec UT, Fung YK, Akhter MP, Haven MC, Nespor S, Haynatzki GR, Cullen DM. Effects of nicotine on bone mass, turnover, and strength in adult female rats. *Calcif Tissue Int.* 2001 Jun;68(6):358-64

-
- ¹⁴² Hoidrup S, Prescott EI, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek MN. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Skeletal Radiol* 2000 Mar;29(3):151-61
- ¹⁴³ Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, Miles CG, Sidney S, Maislin G, LaPann K, Moritz D, Peters B. Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol*. 1997 May 1;145(9):786-93
- ¹⁴⁴ Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol*. 1993 Jun 1;137(11):1203-11
- ¹⁴⁵ Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology*. 1991 Jan;2(1):16-25
- ¹⁴⁶ Forsen L, Bjartveit K, Bjorndal A, Edna TH, Meyer HE, Schei B. Ex-smokers and risk of hip fracture. *Am J Public Health*. 1998 Oct;88(10):1481-3
- ¹⁴⁷ Kanis JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*.2005;16(2):155-62
- ¹⁴⁸ Audran M, Legrand E, Chappard D, Bigorgne JC, Basle MF. Osteoporosis in males. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000 Sep;151(5):399-407
- ¹⁴⁹ Fujiwara S. Etiology and epidemiology of osteoporosis in men. *Clin Calcium*. 2006 Mar;16(3):444-8
- ¹⁵⁰ Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1995 Sep 1;142 (5): 485-92
- ¹⁵¹ Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE , Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov; 72 (5):1206-13

-
- ¹⁵² Peris P, Guanabens N, Pares A, Pons F, del Rio L, Monegal A, Suris X, Caballeria J, Rodes J, Muñoz-Gomez J. Vertebral Fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int.* 1995 Aug;57 (2):111-4.
- ¹⁵³ Laitinen K, Valimaki M. Alcohol and bone. *Calcio Tissue Int.* 1991;49 Suppl:S70-3
- ¹⁵⁴ Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Nov;24(11):1693-701
- ¹⁵⁵ De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse-effects of abstinence. *N Engl J Med.* 1993 Dec 23; 329 (26):1927-34
- ¹⁵⁶ Sarli M, Plotkin H, Zanchetta JR. Alcoholic osteopathy. *Medicina (B Aires).* 1994;54(4):363-70
- ¹⁵⁷ Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *Q J Med.* 1986 May;59(229):497-511
- ¹⁵⁸ Kim MJ, Shim MS, Kim MK, Lee Y, Shin YG, Chung CH, Kwon SO. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2003 Sep;18(3):174-80
- ¹⁵⁹ Kogawa M, Wada S. Osteoporosis and alcohol intake. *Clin Calcium.* 2005 Jan;15(1):102-5
- ¹⁶⁰ Gavalier JS. Effects of alcohol on endocrine function in postmenopausal women: a review. *J Stud Alcohol.* 1985 Nov;46(6):495-516
- ¹⁶¹ Kanis JA, Johansson H, Jonell O, Oden A, De laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhausen A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):737-42.

-
- ¹⁶² Kohrt WM. Osteoprotective benefits of exercise: more pain, less gain? *J Am Geriatr Soc.* 2001 Nov;49(11):1565-7
- ¹⁶³ Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):811-22
- ¹⁶⁴ Black DM, Cooper C. Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk. *Clin Lab Med.* 2000 Sep;20(3):439-53
- ¹⁶⁵ Hoidrup S, Sorensen TI, Stronger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relations to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001.Jul 1;154(1):60-8
- ¹⁶⁶ Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Ariogul S. General characteristics, clinical features and related factors of osteoporosis in a group of elderly Turkish men. *Aging Clin Exp Res.* 2005 Apr;17(2):108-15
- ¹⁶⁷ Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):331-7
- ¹⁶⁸ Olof Johnell, BO Gullberg, John A, Erik Allander, Lars Elffors, Jan Dequeker, Guzin Dilsen, Carlo Gennari, Antonio Lopes Vaz, et al. Risk factors for hip fracture in European Women: The MEDOS Study. *Journal of Bone and mineral Research.* 1995 Vol10, N° 11: 1802-15
- ¹⁶⁹ Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med.* 2002 Jan 31;346(5):340-52
- ¹⁷⁰ Soules MR, Bremner WJ. The menopause and climacteric. *Endocrinology basis and associated symptomatology.* *J AMER Geriatr soc* 1982;30:547-560

- ¹⁷¹ Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ III, Riggs BL. Relative contributions of androgen and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984;311:1273-1275
- ¹⁷² Aitken JM, Hart DM, Anderson JB y cols. Osteoporosis after oophorectomy for non malignant disease in premenopausal women. *Br med J* 1973;2:325-328
- ¹⁷³ Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Feb;42(2):141-6
- ¹⁷⁴ Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner*. 1993 Feb;20(2):133-40
- ¹⁷⁵ Rucker D, Ezzat S, Diamanti A, Khosravi J, Hanley DA. IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Apr;60(4):491-9
- ¹⁷⁶ Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Diaz-Curiel M, Galvao-Telles A, Arver S, Melo Gomes J, Mazer N, Garcia e Costa J, Horcajada C, Lopez-Gavilanes E, Mascarenhas M, Papapietro K, Lopez Alvarez MB, Pereira MC, Martinez G, Valverde I, Garcia JJ, Carballal JJ, Garcia I. Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int*. 1999 Dec;65(6):417-21
- ¹⁷⁷ Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*. 1995 May;56(5):341-6
- ¹⁷⁸ Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002 Jun;23(3):279-302
- ¹⁷⁹ Orwoll ES. Osteoporosis in men. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002 Mar;2(3):219

-
- ¹⁸⁰ Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Dec;80(12):3689-98
- ¹⁸¹ Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994 Oct 20;331(16):1056-61
- ¹⁸² Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med.* 2006 May;119(5):426-33
- ¹⁸³ Amin S. Male osteoporosis: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2003 Sep;1(2):71-7
- ¹⁸⁴ Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):951-63
- ¹⁸⁵ Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Feb;42(2):141-6
- ¹⁸⁶ Burger A, Van daele LA, Algra D, van der Ouweland FA, Grobbee DE, Hofman A, et al. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: The Róterdam Study. *Bone and Mineral* 1994;25:1-14
- ¹⁸⁷ Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int.* 2000;11(10):815-21
- ¹⁸⁸ Baran D. Thyroid hormone and skeleton. En Marcus R, Feldman D, Kelsey J. *Osteoporosis.* Academia Press, San Diego. 2001; 231-235
- ¹⁸⁹ Gamero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet.* 2000 Mar 11;355(9207):898-9

¹⁹⁰ Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, Lindsay R, Dempster D, Bilezikian JP. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2799-805

¹⁹¹ Naoshi Ogata, Daichi Chikazu, Naoto Kubota, Yasuo Terauchi, Kazuyuki Tobe, Yoshiaki Azuma, Tomohiro Ohta, Takashi Kadowaki, Kozo Nakamura, Hiroshi Kawaguchi. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest.* 2000 April 1; 105(7): 935–943

¹⁹² Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med.* 1992 Jul;232(1):59-64

¹⁹³ Christiansen P. The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass, and fracture. *APMIS Suppl.* 2001;(102):1-52

¹⁹⁴ Díez Pérez A, Eriksen EF. “Acciones de la PTH sobre el hueso: aspectos básicos” en: J.A. Riancho Moral, J González Macías. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Ed. Mayo, 2004:19-24

¹⁹⁵ Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(5):491-5

¹⁹⁶ Nordenstrom E, Westerdahl J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002 Dec;26(12):1463-7

¹⁹⁷ Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002 Nov;17 (2):103-7

¹⁹⁸ Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. Review of the concept of vitamin D "sufficiency and insufficiency". Gómez

Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. Nefrologia. 2003;23 (2):73-7

¹⁹⁹ Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. Osteoporos Int. 2006;17(7):1013-21

²⁰⁰ Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. Osteoporos Int. 2007 Apr;18(4):427-44

²⁰¹ Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with DM2. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1013-9

²⁰² Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. Rev Endocr Metab Disord. 2004;5(3):261-8

²⁰³ Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109 (2):493-514

²⁰⁴ Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care. 2001; 24(7):1192-7

²⁰⁵ Wang X, Shen X, Li X et al: Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. Bone 2002;31:1-7

²⁰⁶ Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. Bone. 2005;37(6):825-32

²⁰⁷ Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FF. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J. Epidemiol 2007; 166(5):495-505

-
- ²⁰⁸ Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(9):1563-9
- ²⁰⁹ Hamrick MW, Della Fera MA, Choi YH, Hartzell D, Pennington C, Baile CA. Injections of leptin into rat ventromedial hypothalamus increase adipocyteapoptosis in peripheral fat and in bone marrow. *Cell Tissue Res.* 2007 Jan;327(1):133-41.
- ²¹⁰ Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999 Apr;140(4):1630-8
- ²¹¹ Yilmazi M, Keles I, Aydin G, Orkun S, Bayram M, Sevinc FC, Kisa U, Yetkin I. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Res.* 2005;31(2):133-8
- ²¹² Sahin G, Polat G, Baethis S, Milcan A, Baethdatoethlu O, Erdoethan C, Camdeviren H. Body composition, bone mineral density, and circulating leptin levels in postmenopausal Turkish women. *Rheumatol Int.* 2003 Mar;23(2):87-91
- ²¹³ Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone.* 2001 Aug;29(2):114-20
- ²¹⁴ Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Sep;55(3):341-7
- ²¹⁵ Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talance N, Doucet B, Jeandel C. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1030-5

-
- ²¹⁶ Odabasi E, Ozata M, Turan M, Bingol N, Yonem A, Cakir B, Kutlu M, Ozdemir IC. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2000 Feb;142(2):170-3
- ²¹⁷ Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5273-6
- ²¹⁸ Formiga F. Mortalidad por fractura de fémur. Analizando las causas de un viejo problema. *Med Clin (Barc)* 2005;124:55-6
- ²¹⁹ Sosa M, Segarra MC, Limiñana JM, Hernández D, González A, Betancor P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal de fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1993;101:481-3
- ²²⁰ Parkkari J, Kannus P, Palvanen M, Natri A, Vainio J, Aho H, et al. Majority of hip fractures occur as a result of a fall and impact on the greater trochanter of the femur: a prospective controlled hip fracture study with 206 consecutive patients. *Calcif Tissue Int* 1999;65:183-7
- ²²¹ Schwartz AV, Kelsey JL, Sidney S, Grisso JA. Characteristics of falls and risk of hip fracture in elderly men. *Osteoporos Int* 1998;8:240-6
- ²²² Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for fall among elderly persons living in the community. *N Eng J Med.* 1988;319: 1701-7
- ²²³ Salvá A, Bolívar I, Pera G, Arias C. Incidencia y consecuencias de las caídas en población anciana viviendo en la comunidad. *Med. Clin* 2004;122:172-6
- ²²⁴ Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002;18:141-58

-
- ²²⁵ F. Formiga, D. Ruiz, A López-Soto, E Duaso, D. Chivite y J.M Pérez-Castejón. Circunstancias asociadas a las caídas responsables de fractura de fémur en pacientes ancianos. Diferencias por grupo de edad y género. *Rev Clin Esp.* 2006;206(7):314-8
- ²²⁶ Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375-82
- ²²⁷ Hernández Hernández JL. “Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas” en: Riancho Moral JA, González Macías J. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Ed. MSD, 2004: 133-143
- ²²⁸ Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007 Jan 24;297(4):387-94
- ²²⁹ Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39
- ²³⁰ Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Oct;85-A(10):1936-43
- ²³¹ NIH Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention diagnosis and therapy. *JAMA,* 2001; 285: 785-75
- ²³² Hermoso de Mendoza M.T. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2003 Vol 26 (3), 29-52
- ²³³ Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R,

Rapado A and Ribot C. Risk Factors for hip fracture in men from southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1999; 9:45-54

²³⁴ Retornaz F, Seux V, Soubeyrand J. Secondary osteoporosis and internal medicine. *Rev Med Interne*. 2004 Dec;25 Suppl 5:S543-51

²³⁵ Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* (2008) 19:385-397

²³⁶ Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *JBMR* 19 (6),2004:893-899

²³⁷ Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, valentin RS, Black d, et al. Comparasion of senicuantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of osteoporotic fractures Research group. *J bone Miner Res* 1996 ;11:984-96

²³⁸ Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data, *J Bone Miner Res*.1992;7:137-145

²³⁹ Roig Escofet D. “Factores de riesgo de fractura” en: Roig Escofet D. *Osteoporosis el la práctica clínica*. Ed Mayo SA 2005: 45-56

²⁴⁰ Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res*. 1998 Jun;13(6):918-24

²⁴¹ Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1065-77

²⁴² Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993 May; 8 (5): 567-73

- ²⁴³ Wildner M, Peters a, Raghuvanshi VS, Hohnloser J, Siebert U. Superiority of age and weight as variables in predicting osteoporosis in postmenopausal white women. *Osteoporosis Int.* 2003 Nov;14(11):950-6
- ²⁴⁴ Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G; EPIDOS group. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporosis Int.* 2000; 11 (10): 881-8
- ²⁴⁵ De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8
- ²⁴⁶ Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone.* 2003 Jan;32(1):78-85
- ²⁴⁷ Cummings SR. A 55-year-old woman with osteopenia. *JAMA.* 2006 Dec 6;296 (21):2601-10
- ²⁴⁸ Siris ES, Brennan SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res.* 2004 Aug; 19(8):1215-20
- ²⁴⁹ Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001 Dec 12;286(22):2815-22

-
- ²⁵⁰ Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. J. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *Bone Miner Res.* 2005 Oct;20(10):1813-9
- ²⁵¹ Aspray TJ, Stevenson P, Abdy SE, Rawlings DJ, Holland T, Francis RM. Low bone mineral density measurements in care home residents-a treatable cause of fractures. *Age Ageing.* 2006 Jan;35(1):37-41
- ²⁵² Rojas-Fernandez CH, Lapane KL, MacKnight C, Howard KA. Undertreatment of osteoporosis in residents of nursing homes: population-based study with use of the Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology (SAGE) database. *Endocr Pract.* 2002 Sep-Oct;8 (5):335-42
- ²⁵³ Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997 Oct 4; 315(7112):841-6
- ²⁵⁴ Hoidrup S, Prescott EI, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek MN. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Skeletal Radiol* 2000 Mar;29(3):151-61
- ²⁵⁵ Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997 Jul-Aug; 13(7-8):664-86
- ²⁵⁶ Kalwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP .Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jan; 77(1):257-65
- ²⁵⁷ Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr* 2001 Apr; 4(2B):547-59
- ²⁵⁸ Meunier P. Prevention of hip fractures by correcting calcium and vitamin D insufficiencies in elderly people. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996; 103: 75-8

-
- ²⁵⁹ Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Feb; 77(2):504-11
- ²⁶⁰ Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-48
- ²⁶¹ O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Jul;11(7):1010-8
- ²⁶² Bernardino Díaz López J, 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. *Med Clin (Barc).* 2000 Sep 23;115(9):326-31
- ²⁶³ Sosa M, Quesada JM, Guañabens N, Díez Pérez A, Díaz Curiel M, Blanch J, Arboleya L, Gómez C, Muñoz Torres M, del Río L. Determinación de la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres con osteopenia lumbar mediante Morphoexpress (estudio Osteoexpress). Resultados preliminares. *REEMO* 16 (5);85,2007
- ²⁶⁴ Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, O'Neill TW. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):206-13
- ²⁶⁵ Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaelsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int.* 2007 Oct;18(10):1355-62.
- ²⁶⁶ Al-Maatouq MA, El-Desouki MI, Othman SA, Mattar EH, Babay ZA, Addar M. Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2004 Oct;25(10):1423-7

- ²⁶⁷ Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1999;10(4):307-11
- ²⁶⁸ Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J. Bone Miner. Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8
- ²⁶⁹ Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(5):491-5
- ²⁷⁰ Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, Watanabe S. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1608-14
- ²⁷¹ Sahota O, Mundy MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004 Jul;35(1):312-9
- ²⁷² Sahota O, Mundy MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1013-21
- ²⁷³ Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. Review of the concept of vitamin D "sufficiency and insufficiency". *Andía JB. Nefrologia.* 2003;23 Suppl 2:73-7
- ²⁷⁴ White CP, Morrison NA, Gardiner EM, Eisman JA. J. Vitamin D receptor alleles and bone physiology. *Cell. Biochem.* 1994 Nov;56(3):307-14

- ²⁷⁵ Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, Sims NA, Henderson NK, Hollis B, White CP, Sunn KL, Morrison NA, Walsh WR, Eisman JA. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J.* 2000 Oct;14(13):1908-16
- ²⁷⁶ Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1999 Aug;51(2):217-21
- ²⁷⁷ Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jiménez F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001 Aug;16(8):1408-15
- ²⁷⁸ Michael F.Holick, M.D. Ph.D. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Nov 8;357(19):1981-2
- ²⁷⁹ Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras V. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res.* 1992;62(4):303-7
- ²⁸⁰ Gómez Alonso C, Naves ML, Fernández Martín JL. Vitamin D levels and prevalence of secondary hyperparathyroidism in a Spanish population-based sample aged 54 to 89. *J Bone Miner Res* 2001, 16:156-158
- ²⁸¹ Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007; 22: 309
- ²⁸² Avbersek-Luznik I, Gmeiner Stopar T, Marc J. Activity or mass concentration of bone-specific alkaline phosphatase as a marker of bone formation. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):1014-8

- ²⁸³ Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Jan;88(1):204-10
- ²⁸⁴ Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE .Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ.* 1996 Aug 10;313(7053):344-6
- ²⁸⁵ Curkoviatic B. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2007 Mar;58(1):19-24
- ²⁸⁶ Soen S. Secondary osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Threshold of bone mineral density for vertebral fracture. *Clin Calcium.* 2007 Mar;17(3):399-402
- ²⁸⁷ Tsugeno H, Tsugeno H, Fujita T, Goto B, Sugishita T, Hosaki Y, Ashida K, Mitsunobu F, Tanizaki Y, Shiratori Y. Vertebral fracture and cortical bone changes in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002 Aug;13(8):650-6
- ²⁸⁸ Nolla JM, Gamez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, Fiter J, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, Valverde J, Roig-Escofet D. J. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 Patients diagnosed over a 10 year period. *Rheumatol.* 2001 Oct;28 (10):2289-93
- ²⁸⁹ Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Nov;32(4):733-57
- ²⁹⁰ Sambrook PN. Glucocorticoid osteoporosis. *Curr Pharm Des.* 2002;8(21):1877-83
- ²⁹¹ Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001 Jul;15(3):401-13

²⁹² Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *Am Geriatr Soc.* 2001 Dec;49(12):1685-90

²⁹³ Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry.* 2001 Jun;158(6):892-8

²⁹⁴ Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tähtelä R, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Mäkelä P, Tunninen R. J. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *Bone Miner. Res.* 1994 May; 9(5):631-7

²⁹⁵ Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola L, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Dec;62(4):940-8

²⁹⁶ Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(1):37-43

²⁹⁷ Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 23;166(2):241-6

²⁹⁸ Carbone LD, Tylavsky FA, Cauley JA, Harris TB, Lang TF, Bauer DC, Barrow KD, Kritchevsky SB. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J Bone Miner Res.* 2003 Oct;18(10):1795-802

²⁹⁹ Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC, Stone K, Nevitt MC. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture

risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1996 Jan;11(1):29-35

³⁰⁰ Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):479-86

³⁰¹ Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, Murray MA, McNeil AR, Gamble GD. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2000 Oct 1;109(5):362-70

³⁰² Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, Kemp PJ, Riccardi D. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep; 18(9):2509-16

³⁰³ Rejnmark L, Mosekilde L, Andreasen F. Diuretics and osteoporosis. *Nord Med.* 1998 Feb;113(2):53-9

³⁰⁴ Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, Pols HA, Stricker BH. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 16;139(6):476-82

³⁰⁵ LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 3;133(7):516-26

³⁰⁶ Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone.* 2001 Dec;29(6):553-9

-
- ³⁰⁷ Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9(5):461-8
- ³⁰⁸ Felsenberg D, Alenfeld F, Bock O, Hammermeister C, Gowan W. Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. FOSIT-Study-Group. Fosamax International Trial. *Maturitas.* 1998 Nov 30;31(1):35-44
- ³⁰⁹ Greenspan SL, Harris ST, Bone H, Miller PD, Orwoll ES, Watts NB, Rosen. Bisphosphonates: safety and efficacy in the treatment and prevention of osteoporosis. *CJ. Am Fam Physician.* 2000 May 1;61(9):2731-6
- ³¹⁰ Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006 Feb;194(2 Suppl):3-11
- ³¹¹ Dalle Carbonare L, Giannini S, Sartori L, Nobile M, Ciuffreda M, Silva-Netto F, Arlot ME, Crepaldi G. Lumbar osteoarthritis, bone mineral density, and quantitative ultrasound. *Aging (Milano).* 2000 Oct;12(5):360-5
- ³¹² Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):331-7
- ³¹³ Silman AJ, y el EVOS Study Group The European Vertebral Osteoporosis Study Group. (EVOS). En: Christiansen C, Riis B, editores. *Osteoporosis. Proceedings of The Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference, Rødovre, 1993; 65-66*
- ³¹⁴ Schwartz AV, Sellmeyer DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporos Rep.* 2007 Sep;5(3):105-11

-
- ³¹⁵ Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, Barron J. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 2008 Feb;82(2):87-91.
- ³¹⁶ Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 1;25(3):273-85
- ³¹⁷ Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1591-7
- ³¹⁸ Van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006 May;(243):59-64
- ³¹⁹ Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, Vicuna M, Favus M. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008 Jul;19(7):991-9
- ³²⁰ Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 Jan;51(1):38-44
- ³²¹ Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):396-9
- ³²² Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust.* 1998 Aug 3;169(3):138-41
- ³²³ Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2006 Dec;131(6):1752-7

-
- ³²⁴ Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004 Jul; 35(1):312-9
- ³²⁵ Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, Gerdhem P. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int*. 2007 Sep;18(9):1297-305
- ³²⁶ Wiens M, Etminan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *Intern Med*. 2006 Oct;260(4):350-62
- ³²⁷ Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res*. 1995 Jan;10(1):106-11
- ³²⁸ Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporos Int*. 1997;7(1):79-84
- ³²⁹ Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, Pols HA, Stricker BH. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 16;139(6):476-82
- ³³⁰ Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC, Stone K, Nevitt MC. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1996 Jan;11(1):29-35
- ³³¹ Carbone LD, Tylavsky FA, Cauley JA, Harris TB, Lang TF, Bauer DC, Barrow KD, Kritchevsky SB. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J Bone Miner Res*. 2003 Oct; 18(10):1795-802

-
- ³³² Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men: pathophysiology and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 Apr; 9(1):71-7.)
- ³³³ Bilezikian JP, Kurland ES, Rosen CJ. Male Skeletal Health and Osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1999 Aug; 10(6):244-250
- ³³⁴ Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2007 Jun;36(2):399-419
- ³³⁵ Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185-94
- ³³⁶ Szulc P, Delmas PD. Osteoporosis in the aged male. *Presse Med*. 2002 Nov 23;31(37 Pt 1):1760-9
- ³³⁷ Ebeling PR. Osteoporosis in men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging*. 1998 Dec;13(6):421-34
- ³³⁸ Silman AJ, y el EVOS Study Group The European Vertebral Osteoporosis Study Group. (EVOS). En: Christiansen C, Riis B, editores. *Osteoporosis. Proceedings of The Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference, Rødovre, 1993*; 65-66
- ³³⁹ Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):721-39
- ³⁴⁰ Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(6):520-4

-
- ³⁴¹ Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, Vanderschueren D, Kaufman JM, Boonen S; Network on Male Osteoporosis in Europe(NEMO) Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *J. Bone Miner. Res.* 2004 Dec; 19(12):1933-44
- ³⁴² Ebeling PR. Idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men: current and future treatment options. *Treat Endocrinol.* 2004;3(6):381-91
- ³⁴³ Resch H, Pietschmann P, Pernecker B, Krexner E, Willvonseder R. The influence of partial gastrectomy on biochemical parameters of bone metabolism and bone density. *Clin Investig.* 1992 May;70(5):426-9
- ³⁴⁴ Mellström D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, Schön IM, Toss G, Ytterberg BO. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int.* 1993 Dec;53(6):370-7
- ³⁴⁵ Chen HF, Ho CA, Li CY. Increased risks of hip fracture in diabetic patients of Taiwan: a population-based study. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):75-80
- ³⁴⁶ Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Alvarez Manzanares P, Cortés Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am J Hypertens.* 2005 Jan;18(1):146-7
- ³⁴⁷ LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999 Apr 28;281(16):1505-11
- ³⁴⁸ Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, Verbeke G, Dequeker J, Geusens P, Broos P, Bouillon R. Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D- and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1997 Dec;12(12):2119-26

-
- ³⁴⁹ Giusti A, Barone A, Razzano M, Pizzonia M, Oliveri M, Palummeri E, Pioli G. High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D in hospitalized elderly with and without hip fracture. *J Endocrinol Invest.* 2006 Oct;29(9):809-13
- ³⁵⁰ Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 Oct; 91(10):3908-15
- ³⁵¹ Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, Holmberg A, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J. Bone Miner. Res.* 2006 Apr 21(4):529-35
- ³⁵² Kenny AM, Prestwood KM, Marcello KM, Raisz LG. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2000 Sep;55(9):492-7
- ³⁵³ Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med.* 2006 May;119 (5):426-33
- ³⁵⁴ Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest.* 1997 Oct 1;100 (7):1755-9
- ³⁵⁵ Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 1997 Nov;12(11):1833-43
- ³⁵⁶ Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul; 83(7):2266-74

- ³⁵⁷ Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Dec; 49(6):803-9
- ³⁵⁸ Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep; 85(9):3276-82
- ³⁵⁹ Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men:the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan; 86(1):192-9
- ³⁶⁰ Kastelan D. Osteoporosis in men. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2007 Mar; 58(1):25-32
- ³⁶¹ Kanis JA. Epidemiología de la fractura de cadera en Europa. El estudio MEDOS. *Rev Clin Esp* 1991 ; 188 (2): 16-9
- ³⁶² Stock H, Schneider A, Strauss E. Osteoporosis: a disease in men. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Aug;(425):143-51
- ³⁶³ De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Nov; 16(11):1330-8
- ³⁶⁴ McClung MR. The relationship between bone mineral density and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Jun; 3(2):57-63

-
- ³⁶⁵ Center JR, Nguyen TV, Pocock NA, Eisman JA. Volumetric bone density at the femoral neck as a common measure of hip fracture risk for men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6):2776-82
- ³⁶⁶ Nieves JW, Formica C, Ruffing J, Zion M, Garrett P, Lindsay R, Cosman F. Males have larger skeletal size and bone mass than females, despite comparable body size. *J Bone Miner Res.* 2005 Mar;20(3):529-35
- ³⁶⁷ Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, Chen YT. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2006;17(4):565-74
- ³⁶⁸ Bitterling H, Vogel T, Dobler T, Mutschler W, Pfeifer KJ, Reiser M, Eibel R. Role of osteoporosis in trauma diagnostics *Rofo.* 2005 Dec;177(12):1663-9
- ³⁶⁹ Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L, Vessby B, Melhus H. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med.* 2007 Jun; 4(6):e199
- ³⁷⁰ Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA.* 2002 Nov 13;288(18):2300-6
- ³⁷¹ Macera CA. Exercise and risk of hipo fracture in postmenopausal. *Clin J Sport Med.* 2004 Mar;14(2):103-4
- ³⁷² Cruz Jentoft AJ et al. Demencia y fracturas de cadera: amistades peligrosas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42(3):133-4.
- ³⁷³ De Tena Fontaneda A, Rexach L, Cruz-Jentoft AJ. A program for the detection of dementia in hip fracture patient. *J Nutr Health Aging.* 2006;10:43

-
- ³⁷⁴ Brossa Torruella A et al. Demencia y fractura de fémur. *Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42(3):135-41
- ³⁷⁵ Formiga F, Ruiz D, López-Soto A, Duaso E, Chivite D, Pérez-Castejón JM. Circunstancias asociadas a las caídas responsables de fractura de fémur en pacientes ancianos. Diferencias por grupo de edad y género. *Rev Clin Esp.* 2006;206(7):314-8
- ³⁷⁶ Miraval Niño de Guzmán T, Becerra Rojas F, Segami Salazar I. Fractura de cadera a trauma mínimo en mayores de 50 años: morbimortalidad y pronóstico funcional. *Rev. Peruana de Reumatología.* 2001, vol 7, n 2
- ³⁷⁷ Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, Stone KL, Hillier TA, Nevitt MC, Ensrud KE. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan;20(1):100-6
- ³⁷⁸ Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P, Lund B, Transbøl I. Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation. *Osteoporos Int.* 1993 May;3(3):133-7
- ³⁷⁹ Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis *Bone Joint Surg Am.* 2003 Oct;85-A(10):1936-43
- ³⁸⁰ Owen RA, Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, Johnson KA, Riggs BL. Colles' fracture and subsequent hip fracture risk. *Clin Orthop Relat Res.* 1982 Nov-Dec; (171):37-43
- ³⁸¹ Ebeling PR. Osteoporosis in men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging.* 1998 Dec;13(6):421-34

³⁸² F. Formiga, D. Ruiz, A López-Soto, E Duaso, D. Chivite y J.M Pérez-Castejón. Circunstancias asociadas a las caídas responsables de fractura de fémur en pacientes ancianos. Diferencias por grupo de edad y género. Rev Clin Esp.2006; 206(7):314-8