

# Factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas

Rodríguez García, I. \*; Rodríguez Pérez, M. \*\*

\* Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

\*\* Sección de Enfermedades Metabólicas Óseas. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por la presencia de disminución de la masa ósea, deterioro estructural del hueso e incremento del riesgo de fractura. Su diagnóstico se basa en la medida de la densidad mineral ósea (DMO)<sup>1</sup>, siendo la absorciometría radiográfica de doble energía (DXA) el patrón de referencia y la técnica óptima para llevarla a cabo, por su precisión, baja radiación y la posibilidad que ofrece de valorar la DMO tanto a nivel de esqueleto axial como periférico<sup>2,3</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció cuatro categorías diagnósticas a partir de los valores densitométricos y del T-score, expresado como el número de desviaciones estándares (DE) que la densidad mineral ósea de un individuo se aleja de los valores medios de la población adulta joven normal del mismo sexo (Tabla 1)<sup>1</sup>.

En la última definición de OP<sup>4</sup> se ha señalado que la disminución de la resistencia ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fractura que caracterizan a este proceso dependen de dos elementos: cantidad y calidad óseas. El primero de ellos está representado por la DMO y su gran valor en la

práctica clínica radica en que es fácilmente mensurable. Por el contrario, el concepto de calidad ósea es mucho más complejo y difícil de evaluar. En él se incluyen diversos elementos como el remodelado óseo, la macro y microarquitectura del hueso (conectividad trabecular) y las propiedades materiales del tejido óseo (mineralización, cantidad y calidad de las proteínas colágenas, capacidad reparadora de las microfracturas).

La OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y constituye un relevante problema de salud pública debido a su asociación con la fractura, fundamentalmente, pero también con un incremento de la mortalidad en ambos sexos<sup>5</sup>.

Definir qué fracturas son osteoporóticas ha planteado serias dificultades, ya que todos los huesos se fracturan si se aplica sobre ellos un traumatismo suficientemente intenso. En general, se consideran como fracturas osteoporóticas las que se producen como consecuencia de traumatismos leves -caída desde la posición de bipedestación-, se asocian a valores disminuidos de DMO y muestran una mayor incidencia después de los 50 años<sup>6</sup>.

Aunque la importancia clínica de la OP esté asociada a sus complicaciones fracturarias, sería un error considerar la existencia de OP basándose sólo en la presencia de fracturas, ya que esta aproximación diagnóstica implica la desventaja de que la detección de la enfermedad se retrasaría notablemente e impediría llevar a cabo una correcta

prevención y una estrategia terapéutica encaminadas a evitar, precisamente, el desarrollo de fracturas. De ahí la importancia de la medida de DMO y de las mencionadas categorías diagnósticas de la OMS.

Es conocido que el riesgo de fractura aumenta de forma continua y progresiva conforme disminuye la DMO. Se considera que dicho riesgo se incrementa de 1'5 a 3 veces por cada desviación estándar que disminuye la DMO<sup>7</sup>. Así pues, la DMO se reconoce como el principal predictor de riesgo de fractura. No obstante, la precisión a la hora de establecer este riesgo aumenta notablemente cuando a la DMO se le añaden otros factores clínicos de riesgo fracturario.

Son numerosos los factores de riesgo implicados en la disminución de la DMO, si bien, desde un punto de vista práctico, tienen más interés los factores de riesgo de fractura, ya que pueden ser más útiles para la identificación de pacientes que se beneficien de una intervención terapéutica. Con el objeto de evitar confusiones, deben separarse los factores de riesgo relacionados con la disminución de la DMO -que consideraremos sinónimo de OP-, de los factores de riesgo asociados a las fracturas. A continuación exponemos por separado algunos de los aspectos más relevantes de ambos grupos de factores.

## Factores de riesgo de osteoporosis

La principal causa de fragilidad ósea es la disminución de la DMO,

Tabla 1

Categorías diagnósticas densitométricas de la OMS

NORMAL	T > -1DE
OSTEOPENIA	T < -1DE Y > -2,5DE
OSTEOPOROSIS	T < -2,5DE
OSTEOPOROSIS GRAVE	T < -2,5DE + Fractura

que se produce a consecuencia de diversas circunstancias que pueden actuar aisladamente o por la concurrencia de varias de ellas. Son numerosos los estudios epidemiológicos que han identificado un conjunto de factores de riesgo de OP<sup>8,9,10</sup> (Tabla 2), susceptibles de ser divididos en modificables y no modificables, con objeto de centrar nuestra actuación sobre los primeros con medidas preventivas o terapéuticas.

#### *Factores no modificables*

##### *Edad*

Tanto en el hombre como en la mujer se produce una evolución fisiológica de la DMO a lo largo de la vida. Inicialmente, aumenta de forma progresiva durante la época del desarrollo corporal y llega a un pico máximo que no se modifica sustancialmente durante la tercera y cuarta décadas de la vida, a excepción de una pequeña pérdida premenopáusica más evidente en la cadera. En conjunto, desde los 20 a los 80 años hay una pérdida ósea en ambos sexos que oscila entre el 12% y el 14% en la columna y entre el 19% y el 30% en cadera y antebrazo<sup>11</sup>. En la década de los 50 la pérdida ósea se acelera en la mujer, mientras que en el hombre el descenso es menos pronunciado. A partir de los 65 años la disminución de la DMO se produce con igual rapidez en ambos sexos<sup>12</sup>.

##### *Sexo femenino*

La OP es una enfermedad que afecta fundamentalmente a las mujeres. En general, se considera que una de cada tres mujeres mayores de 50 años la padece<sup>13</sup>. No obstante, es muy relevante el porcentaje de pacientes de ambos sexos que a partir de los 50 años corre el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. En mujeres oscila entre el 40% en USA y el 53'2% en el Reino Unido y en hombres entre el 13% en USA y el 22'4% en Suecia<sup>14</sup>. En nuestra población se llevó a cabo un estudio densitométrico que

**Tabla 2**  
Factores de riesgo de osteoporosis

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Edad*	Actividad física escasa
Sexo femenino	Tabaco*
Genética	Abuso del alcohol
Raza asiática o caucásica	Escasa ingesta de calcio y vitamina D
Menopausia	Delgadez*
Hipogonadismo	Glucocorticoides*
Hiperparatiroidismo, hipertiroidismo	Fármacos inhibidores de la aromatasa
Artritis Reumatoide	Deprivación androgénica
Hepatopatías graves	Inmunosupresores
Hemopatías	Heparina

mostró una prevalencia de OP en mujeres mayores de 50 años del 22'8% en columna lumbar y del 9'1% en cuello femoral<sup>15</sup>.

La deficiencia de estrógenos se considera la causa fundamental de la OP postmenopáusica, ya que se acompaña de aceleración de la pérdida ósea al provocar un predominio neto de la resorción. Esto se hace aún más evidente en casos de menopausia precoz -antes de los 45 años-. No se conoce completamente el mecanismo por el que este déficit estrogénico origina la pérdida de hueso, aunque se sabe que existen receptores de estrógenos en las células óseas y que la deficiencia de esta hormona se asocia a cambios en determinadas citocinas y factores de crecimiento -TGF- $\beta$ , IGF-1, IL-1, IL-6, TNF-, que actúan como reguladores locales del remodelado óseo<sup>16</sup>.

##### *Factores genéticos*

La importancia de la genética en el desarrollo de la OP queda reflejada en la actividad investigadora que se viene realizando en este campo, producto de la cual son las numerosas publicaciones aparecidas desde que se identificó el genoma humano. En el momento actual se admite que la variación en la masa ósea está determinada genéticamente. Estudios considerados como clásicos<sup>17,18,19</sup> han demostrado que los factores genéticos son responsables del 75 al 80% de la variabilidad de la masa ósea.

La identificación del gen o los genes implicados en el padecimiento de OP se ve dificultada por el carácter multifactorial de la enfermedad así como por la heterogeneidad de las diferentes poblaciones. Hasta el momento, son varios los polimorfismos que se han asociado con variaciones del remodelado óseo y de la masa ósea:

##### *Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D*

Se han relacionado con el pico de masa ósea (mujeres homocigotas para el alelo b)<sup>20</sup> y con la estatura<sup>21</sup>. Un metaanálisis reciente<sup>22</sup> llega a la conclusión de que el genotipo BB se asocia con una menor DMO que los genotipos bb y Bb, mientras que los genotipos BB y Bb comportan un mayor riesgo de pérdida ósea a lo largo del tiempo.

##### *Polimorfismos del gen del receptor de estrógenos*

Existen dos tipos de receptores estrogénicos, el alfa o tipo 1 (ESR 1) y el beta o tipo 2 (ESR 2). Su distribución alcanza a la práctica totalidad de los tejidos y ambos coinciden en algunos de ellos. Al parecer, ESR1 es el principal mediador de la acción estrogénica en el hueso, mientras que el papel del ESR2 es menos conocido y está presente sobre todo en hueso trabecular<sup>23</sup>.

A partir de datos obtenidos del estudio GENOMOS en el que intervienen ocho centros europeos

con más de 18.000 muestras de mujeres postmenopáusicas, se ha encontrado que el polimorfismo XbaI del ESR1, concretamente el genotipo XX, se asocia con una disminución del 30% del riesgo de fracturas vertebrales<sup>24</sup>.

#### *Polimorfismos del gen de la aromatas*

La aromatas es una enzima de la familia del citocromo P450 encargada de la transformación de los andrógenos en estrógenos. Se expresa en órganos sexuales -ovario, testículo- y también en el tejido adiposo, fuente principal de estrógenos en la postmenopausia. Diversos grupos de nuestro país han publicado estudios que evidencian la relación existente entre los polimorfismos de su gen codificador (CYP19) y la presencia de OP<sup>25,26</sup>.

#### *Polimorfismos del gen del receptor del colágeno tipo I*

Los genes COL1A1 y COL1A2 codifican las cadenas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  propias del colágeno tipo I, que forma mayoritariamente la matriz orgánica del tejido óseo. El polimorfismo de la región Sp1 del gen COL1A1, se relaciona con disminución de DMO y mayor riesgo de fracturas (genotipos Ss y ss)<sup>27</sup>. Asimismo, otros dos polimorfismos de este gen denominados PCOL1 y PCOL2, se relacionan también con los valores de DMO a nivel lumbar, habiéndose observado que la combinación de los tres polimorfismos descritos para el gen COL1A1 muestra una tendencia a presentar mayor masa ósea<sup>28</sup>.

#### *Gen relacionado con masa ósea alta*

En varias familias que no sufrían ningún tipo de enfermedad ósea, se ha identificado un gen -LRP5- relacionado con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad LDL, que se localiza en el locus 11q12-13 del cromosoma 11 y se asocia a valores elevados de DMO. Se cree que actuaría regulando la formación ósea a través del sistema Wnt

y favoreciendo la diferenciación de los osteoblastos<sup>29</sup>.

Los avances en el campo de la genética hacen prever que, en un futuro más o menos próximo, quizás se podrá identificar a los individuos con riesgo de sufrir fracturas por fragilidad o a quienes muestran una mala respuesta a los tratamientos, o incluso desarrollar fármacos capaces de modificar la información genéticamente predeterminada, con lo que será posible llevar a cabo medidas preventivas y terapéuticas más eficaces.

#### *Raza*

La osteoporosis es más frecuente en individuos de raza caucásica y asiática<sup>30</sup>. A partir de las categorías diagnósticas de la OMS, en USA se ha encontrado una prevalencia de OP en mujeres blancas no hispanas de 1'3 a 2'4 veces mayor que la observada en mujeres de raza negra, y de 0'8 a 1'2 veces mayor que la detectada en mujeres mejicanas<sup>31</sup>. Asimismo, las mujeres de raza blanca tienen un riesgo de fractura, ajustado por edad, significativamente mayor que las de raza negra<sup>32</sup>.

#### *Factores modificables*

##### *Actividad física*

La escasa actividad física condiciona una masa ósea disminuida, como puede observarse en pacientes sometidos a inmovilización prolongada o en quienes han permanecido voluntariamente en cama durante largos periodos de tiempo, e incluso en astronautas libres de la acción de la gravedad<sup>33,34,35</sup>.

##### *Tabaco y abuso de alcohol*

El tabaco, a través de mecanismos directos -inhibición de la actividad osteoblástica- e indirectos -hábito más delgado en los fumadores- se ha identificado como factor de riesgo para la OP<sup>36</sup>. El alcohol, a dosis elevadas, se asocia a una disminución de la DMO y a un aumento del riesgo de fractura<sup>37</sup>

y es la causa más frecuente de OP secundaria en el hombre<sup>38</sup>.

#### *Calcio y vitamina D*

El aporte de calcio en la dieta del adulto en general, y de la mujer postmenopáusica en particular, influye en menor medida en la DMO que en la edad juvenil y durante el embarazo. Aun así, un aporte deficitario de calcio se relaciona con disminución de DMO y riesgo de fracturas. Del mismo modo, niveles insuficientes de vitamina D representan un factor de riesgo de masa ósea baja, fracturas y aumento de caídas<sup>39</sup>.

Las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas implicadas en el campo de las enfermedades metabólicas óseas, señalan la importancia y necesidad de un adecuado aporte de calcio y vitamina D para la salud ósea de los individuos. Dos metaanálisis recientes coinciden en el efecto protector de ambos elementos frente a la pérdida ósea en columna lumbar y fémur proximal y el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales<sup>40,41</sup>. Sin embargo, este tema presenta en la actualidad cierta controversia, ya que una amplia revisión posterior ha puesto de manifiesto un aumento del riesgo de fracturas en relación con el aporte de calcio<sup>42</sup>. Asimismo, se ha publicado recientemente un amplio ensayo clínico que incluyó a 1471 mujeres postmenopáusicas, en el que se evidenció un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en las mujeres que recibieron suplementos de calcio<sup>43</sup>.

#### *Delgadez*

Se considera uno de los factores más importantes y mejor documentado para el padecimiento de OP. Se sabe que el tejido adiposo de la mujer postmenopáusica es una importante fuente de estrógenos, ya que en él se produce la conversión de androstenediona en estrona. Tanto el bajo peso corporal, como la pérdida de peso, se consideran factores de riesgo de fracturas por fragilidad<sup>44,45</sup>.

## Fármacos

El uso de glucocorticoides sistémicos es la causa más frecuente de OP relacionada con fármacos. Sus efectos deletéreos sobre el hueso están ampliamente documentados<sup>46</sup>.

Las pacientes que han sufrido un cáncer de mama y reciben posteriormente tratamiento con fármacos inhibidores de la aromatasa presentan disminución de la DMO y aumento de la tasa de fracturas<sup>47</sup>. Asimismo, en varones diagnosticados de cáncer de próstata que son sometidos a tratamiento de privación androgénica con fármacos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se ha observado un aumento del riesgo de OP y fracturas<sup>48</sup>.

## Escalas de riesgo de osteoporosis

Partiendo de los factores de riesgo clínicos se han desarrollado diversos instrumentos capaces de predecir el riesgo de OP sin DMO, con objeto de identificar aquellos pacientes en los que está indicada la realización de una densitometría (Tabla 3):

- Test SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)<sup>49</sup>. Junto con el test ORAI, es el mejor validado. Comprende seis ítems y tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32% (valor

predictivo positivo del 64%). Su especificidad disminuye cuando se aplica a poblaciones de edad más avanzada. Permite evitar un tercio de las densitometrías.

- Test ORAI<sup>50</sup> (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) tiene tres ítems, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45'1% (valor predictivo positivo 32'5%).
- Escala de la NOF (National Osteoporosis Foundation)<sup>51</sup>.- Cinco ítems, sensibilidad 92% y especificidad 21%.
- Escala OST-T (Osteoporosis Self-assessment Tool)<sup>52</sup>.- Valorada en varones americanos. Sensibilidad del 93% y especificidad del 66% para un punto de corte de 4.
- OSIRIS.- Clasifica a las pacientes en tres niveles de riesgo: bajo (no precisan otra evaluación), medio (se deben evaluar de forma inmediata) y alto (deberían iniciar tratamiento sin necesidad de otras exploraciones)<sup>53</sup>.
- ORACLE.- Combina los factores de riesgo clínicos con ultrasonografía de falange<sup>54</sup>.

En general, estos instrumentos de riesgo clínico han mostrado una cuestionable capacidad de precisión para identificar pacientes candidatos a la realización de una medición de masa ósea y una baja correlación con la presencia de fracturas, así como la necesidad de su validación en las diferentes poblaciones en las

que se apliquen. Esto ha hecho que en nuestro país se haya elaborado también alguna escala<sup>55</sup> que ha mostrado una sensibilidad del 62'7% y una especificidad del 70%.

Es importante considerar que estas escalas no deben usarse como método diagnóstico de OP y que no está consensuado su uso como instrumento de cribado poblacional.

## Factores de riesgo de fracturas

Las fracturas por fragilidad dependen de la conjunción de diversos factores como la disminución de la DMO, la existencia de fracturas previas, la calidad del hueso y la intensidad del traumatismo.

Como ya hemos señalado, la DMO es el principal predictor de fractura, pero no el único determinante del riesgo de fractura. Independientemente de los valores de masa ósea, el riesgo de fractura es mayor en personas de edad avanzada debido, entre otras razones no plenamente conocidas, a su mayor riesgo de caídas y a una menor capacidad de respuesta para mitigar la fuerza del impacto. Se sabe que para un determinado T-score el riesgo de sufrir una fractura se incrementa notablemente con la edad<sup>56</sup>. Este efecto de la edad sobre las fracturas por fragilidad es aun más evidente si se considera el riesgo absoluto de fractura dentro de un determinado periodo de tiempo, tal como lo recomienda la International Osteoporosis Foundation (IOF)<sup>57</sup>.

ESCALA	PUNTO DE CORTE	FACTORES DE RIESGO Y PUNTUACIÓN
SCORE	≥6	+5 si no afroamericanos; +4 si AR; +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos); + 1er dígito de la edad x3; +1 si no THS; - peso en libras/10 (redondear a número entero)
ORAI	≥9	Edad: ≥ 75: + 15; 65 - 75: +9; 55 - 65: +5; Peso < 60 Kg: +9; No THS: +2
NOF	≥1	1 punto por: edad > 65, IMC < 22, historia familiar de Frx, historia personal de Frx, tabaquismo
OST - T	Riesgo medio (>-9); alto (>20)	Edad (años) - peso (Kg)
OSIRIS	≥1	Edad: años x - 2 (quitar el último dígito); Peso Kg x + 2 (quitar último dígito) THS / +2; Frx de baja energía / -2
Díez et al	≥ 2 factores	Edad > 51; Peso < 70 Kg; < 32 años de vida fértil; > de 2 hijos

**Tabla 3**

Escalas para la identificación de pacientes con riesgo de osteoporosis

Los factores de riesgo de fractura más relevantes desde un punto de vista clínico han sido establecidos por la National Osteoporosis Foundation (NOF): baja DMO, historia previa de fracturas a partir de los 40 años, historia familiar de fracturas, delgadez y hábito tabáquico activo<sup>58</sup>.

El antecedente de fracturas previas es el factor de mayor importancia clínica. Se sabe que, aproximadamente, un 19% de las personas que sufren una fractura vertebral padecerán una nueva fractura en el siguiente año, además de tener un riesgo aumentado de sufrir fractura de cadera<sup>59,60</sup>. Una de las consecuencias más importantes tras sufrir una fractura de cadera es el incremento del riesgo de padecer una segunda fractura a lo largo del primer año y sobre todo dentro de los tres primeros meses<sup>61</sup>. Asimismo, las fracturas de radio distal aumentan el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad, tanto de columna como de cadera, en personas de ambos sexos<sup>62</sup>.

### Escalas de riesgo de fracturas

A partir de los datos del estudio SOF, se ha diseñado un instrumento de predicción del riesgo de fractura

susceptible de ser utilizado tanto si se dispone de la DMO del paciente como si no. El estudio incluyó a una población de mujeres de más de 65 años de edad que fueron seguidas durante cinco años. Se les realizaron estudios densitométricos y registro de fracturas vertebrales y no vertebrales. Posteriormente se identificaron los factores de riesgo más significativos y estos constituyeron el modelo definitivo. Es el denominado Índice FRACTURE<sup>63</sup>, que se compone de siete variables: edad, presencia de fracturas después de los 50 años, historia materna de fractura de fémur, peso igual o inferior a 57 Kg, tabaquismo activo, necesidad de apoyo para levantarse de una silla y DMO de cadera total si se dispone de ella. El punto de corte es  $\geq 6$  puntos. Si no se conoce la DMO el punto de corte es  $\geq 4$  puntos.

Recientemente se ha dado a conocer un instrumento de cálculo de riesgo de fractura a 10 años, el denominado índice FRAX<sup>64</sup>. Este modelo es válido para varones y mujeres e integra factores de riesgo clínicos, identificados en metaanálisis previos, solos o en combinación con la DMO. Consta de doce variables: edad, sexo, peso, altura, historia de fractura previa, antecedentes de

fractura de cadera en los padres, tabaquismo activo, uso de glucocorticoides orales, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de 3 o más unidades de alcohol al día y valor de la DMO en cuello femoral, si se dispone de este dato. El cálculo final ofrece dos datos: el riesgo de fractura de cadera y el riesgo de cualquier otra fractura osteoporótica expresados en tanto por ciento. Este instrumento supone una ayuda para calcular el riesgo de fractura en un paciente determinado, pero no establece criterios de intervención terapéutica.

Se puede acceder a través de internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>) a los modelos habilitados para diferentes países.

En las últimas Guías de la NOF<sup>65</sup> sí se indica iniciar tratamiento en mujeres postmenopáusicas y varones a partir de los 50 años de edad, si presentan una categoría de osteopenia en la DMO y un riesgo de fractura de cadera  $\geq 3\%$  o de cualquier fractura osteoporótica  $\geq 20\%$ , calculado con el FRAX.

La aplicabilidad clínica de estas escalas de riesgo de fractura dependerá de los umbrales de intervención terapéutica que se establezcan a partir de análisis de coste-efectividad.

### BIBLIOGRAFIA

1. Who Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994
2. Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 1994; 4: 11-15
3. Johnston CC Jr, Melton LJ III. Bone densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ III, (eds.) *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management*. 2ª ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1995: 275-97
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95
5. Johansson C, Black D, Johnell O, Odén A, Mellström D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 190-196
6. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jönsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 417-427
7. Cumming SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-75
8. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12: 811-22
9. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36
10. González -Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 85-89
11. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 105-112

12. **Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK.** Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 625-632
13. International Osteoporosis Foundation 2005. <http://www.osteofound.org>
14. **Johnell O, Kanis J.** Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2: S3-S7
15. **Díaz Curiel M, García JL, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A,** et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 86-88
16. **Seeman E.** Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-50
17. **Moller M, Horsman A, Harvald B, Haugue M, Henningsen K, Nordin BEC.** Metacarpal morphometry in monozygotic and dizygotic twins. *Calcif Tissue Int* 1978; 25: 197-201
18. **Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, Kos S, Evans M, Wong SYP.** Bone mass in low relatives of osteoporotic patients. *Ann Int Med* 1988; 109: 870-3
19. **Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J,** et al. Reduced bone mass in daughter of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-8
20. **Vandevyver V, Wylin T, Cassiman JJ, Raus J, Geusens P.** Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 241-7
21. **Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L,** et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J Med Genet* 2005; 42: 228-234
22. **Thakkinstian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J.** Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 419-28
23. **Secreto Frank J, Monroe David G y Spelsberg Thomas C.** Esteroides y receptores gonadales. En: Murray J. Favus, MD, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Barcelona, Medical Trends, SL, 2007; 102-9
24. **Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB,** et al. GENOMOS Study. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292: 2105-14
25. **Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sañudo C, Mijares V, González-Macías J.** A gene-to-gene interaction between aromatase and estrogen receptors influences bone mineral density. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 53-9
26. **Mendoza N, Morón FJ, Vázquez F, Quereda F, Sáez ME, Martínez-Astorquiza T,** et al. Weighting the effect of CYP19A gene in bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2006; 38: 951-3
27. **Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP.** Association of collagen alpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1586-92
28. **García-Giralt N, Nogués X, Enjuanes A, Puig J, Melibovsky L, Bay-Jensen A,** et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 384-93
29. **Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C,** et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 2002; 70(1): 11-19
30. International Osteoporosis Foundation. 2008. <http://www.osteofound.org>
31. **Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Lindsay RL.** Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 796-802
32. **Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC,** et al. Bone mineral density and the risk of incident non-spinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293: 2102-8.
33. **Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ.** Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121: 75-8
34. **Gómez de Tejada Romero MJ, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M.** Osteoporosis por inmovilización voluntaria. *REEMO* 2002; 11: 144-5
35. **Bikle DD, Halloran BP, Morey-Holton E.** Space flight and the skeleton: lessons for the earth-bound. *Endocrinologist* 1997; 7: 10-22
36. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA,** et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-62
37. **Peris P, Guañabens N, Parés A, Pons F, del Rio L, Monegal A,** et al. Vertebral Fractures and Osteopenia in Chronic Alcoholic Patients. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 111-14
38. **Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y.** Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 86-90
39. **Heaney RP.** Nutrición y osteoporosis. En: Murray J. Favus, MD, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Barcelona, Medical Trends, SL, 2007; 307-9

40. **Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P.** Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415-23
41. **Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.** Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 657-66
42. **Reid IR, Bolland MJ, Grey A.** Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1119-23
43. **Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R,** et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-66
44. **Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR.** Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 857-63
45. **Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC,** et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > 65 years of age: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-40
46. **Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C.** Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000
47. **Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ,** et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802
48. **Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS.** Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64
49. **Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV.** Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000;162: 1289-94
50. **Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C.** Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998;4(1):37-8
51. **Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP,** for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual X-ray absorptiometry. *JAMA* 2001;286:57-63
52. **Adler RA, Tran MT, Petkov VI.** Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis in American men. *Mayo Clin Proc* 2003;78:723-7
53. **Reginster JY, Ben Sedrine W, Viethel P, Michelletti MC, Chevallier T, Audran M.** Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:3-8
54. **Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY.** Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1402-8
55. **Díez A, Puig J, Nogués X, Knobel H, Minguez S, Supervia A,** et al. Cribado de riesgo óseo mediante factores clínicos en mujeres tras menopausia fisiológica. *Med Clin (Barc)* 1998;110:121-4
56. **Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC.** Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-9
57. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B.** Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989-95
58. **Risk assessment.** Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF) 2003.
59. **Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB,** et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3
60. **Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR.** Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-8
61. **Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B.** Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1353-57
62. **Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M.** Patients with prior fractures have an increased risk of future fracture: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-739
63. **Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS,** et al. An Assessment Tool for Predicting Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-28
64. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E.** FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97
65. **Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis.** National Osteoporosis Foundation (NOF) 2008 [www.nof.org](http://www.nof.org)