



**Martínez-Laguna D<sup>1,2,3</sup>, Reyes C<sup>2,3</sup>, Carbonell-Abella C<sup>1,2,3</sup>, Losada Grande E<sup>4</sup>, Soldevila Madorell B<sup>5,6</sup>, Mauricio D<sup>5,6</sup>, Díez-Pérez A<sup>3,7</sup>, Nogués X<sup>2,3,7</sup>, Prieto-Alhambra D<sup>2,3,8</sup>**

1 Atención Primaria Barcelona Ciutat - Instituto Catalán de la Salud - Barcelona (España)

2 Grupo de Investigación en Enfermedades Prevalentes del Aparato Locomotor en Atención Primaria (GREMPAL) - Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

3 Área de Fragilidad y Envejecimiento Saludable del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERFES) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Madrid (España)

4 Unidad de Endocrinología - Hospital Can Misses - Ibiza (España)

5 Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Germans Trias i Pujol - Badalona (España)

6 Área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERDEM) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Madrid (España)

7 Departamento Medicina Interna - Instituto de Investigaciones Médicas del Hospital del Mar (IMIM) - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

8 Departamento de Ortopedia, Reumatología y Ciencias Musculoesqueléticas de Nuffield (NDORMS) - Unidad de Investigación Biomédica Musculoesquelética del Instituto Nacional para la Investigación en Salud (NIHR) - Universidad de Oxford (Reino Unido)

## Uso de fármacos para la osteoporosis en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2: estudio de cohortes de base poblacional

Correspondencia: Daniel Prieto-Alhambra - Musculoskeletal Pharmaco and Device Epidemiology, Botnar Research Centre - Nuffield Orthopaedics Centre - Windmill Road - Oxford OX3 7LD (Reino Unido)

Correo electrónico: Daniel.prietoalhambra@ndorms.ox.ac.uk

Fecha de recepción: 20/03/2017

Fecha de aceptación: 21/05/2017

*Trabajo premiado con una Beca de Investigación Clínica FEIOMM 2014.*

### Resumen

**Objetivo:** Determinar si existen diferencias en la prevalencia del uso de fármacos para la osteoporosis entre pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) y no diabéticos.

**Material y método:** Estudio de cohortes retrospectivas con datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), que contiene información clínica anonimizada de más de 5 millones de pacientes de Cataluña. Se seleccionaron todos los pacientes de  $\geq 50$  años de edad con diagnóstico de DM2, que fueron apareados con dos sujetos sin diabetes. Se recogió información sobre variables descriptivas, fracturas prevalentes y el uso de fármacos para la osteoporosis agrupados en bifosfonatos (BF), suplementos calcio y vitamina D (CaD), y cualquier fármaco para la osteoporosis (FPO). Mediante regresión logística se calculó la asociación entre la presencia de DM2 y el uso de FPO, ajustando por variables confusoras.

**Resultados:** Se identificaron 166.106 pacientes con DM2 y 332.212 no diabéticos. Los DM2 tenían mayor prevalencia de fractura que los no diabéticos (1,3% vs. 0,3%). El uso de BF en los pacientes con DM2 era del 6,6%, frente al 9,3% en los no diabéticos ( $p < 0,001$ ); de CaD, 9,7% vs. 12,3% ( $p < 0,001$ ); y de FPO, 7,6% vs. 10,7% ( $p < 0,001$ ). Tras ajustar por variables confusoras, los pacientes con DM2 presentaban menor probabilidad de ser tratados con BF (OR=0,67; IC95%: 0,64-0,68), con CaD (OR=0,71; IC95%: 0,70-0,73) o con FPO (OR=0,66; IC95%: 0,64-0,67) que los no diabéticos.

**Conclusiones:** A pesar de presentar una mayor prevalencia de fracturas previas, los pacientes con DM2 tienen más del 30% de probabilidad de no recibir un FPO que los no diabéticos. Esto podría ser debido a una infravaloración del riesgo en estos pacientes.

**Palabras clave:** osteoporosis, bifosfonatos, diabetes mellitus tipo 2, epidemiología, estudio población general.



# Use of drugs for osteoporosis treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: population-based cohort study

## Summary

**Objective:** Ascertain whether there are differences in the prevalence of osteoporosis drugs in patients with type 2 diabetes (DM2) and non-diabetic patients.

**Material and methods:** Retrospective cohort study with data from the Information System for the Development of Primary Care Research (SIDIAP), which contains anonymous clinical information from more than 5 million patients in Catalonia. All 50-year-old patients diagnosed with DM2, who were matched with two subjects without diabetes, were selected. Information on descriptive variables, prevalent fractures and the use of osteoporosis drugs grouped in bisphosphonates (BF), calcium and vitamin D supplements (CaD), and any osteoporosis drug (OD) were collected. Through logistic regression, the association between the presence of DM2 and the use of OD was calculated, adjusting for confounding variables.

**Results:** A total of 166,106 patients with DM2 and 332,212 non-diabetics. The DM2 group presented a higher prevalence of fracture than did diabetics (1.3% vs 0.3%). The use of BF in patients with DM2 was 6.6%, compared to 9.3% in non-diabetics ( $p < 0.001$ ). Of CaD, 9.7% vs 12.3% ( $p < 0.001$ ) and OD, 7.6% vs 10.7% ( $p < 0.001$ ). After adjusting for variable confounders, the patients with DM2 presented a lower probability of being treated with BF (OR=0.67, 95% CI: 0.64-0.68), with CaD (OR=0.71, 95% CI: 0.70-0.73) or with OD (OR=0.66, 95% CI: 0.64-0.67) than non-diabetics.

**Conclusions:** Despite having a higher prevalence of fractures in patients with DM2, they have more than 30% chance of not having received an OD than non-diabetic patients. This may be attributed to an underestimation of risk in these patients.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, type 2 diabetes mellitus, epidemiology, general population studies.

## Introducción

La osteoporosis es una enfermedad del metabolismo óseo que se caracteriza por un aumento de la fragilidad ósea y la propensión a fracturas. En mujeres posmenopáusicas estas fracturas se han asociado con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO)<sup>1</sup>. Sin embargo, esta correlación con la baja DMO no se da en todas las situaciones; los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) presentan un incremento del riesgo de fracturas, especialmente de fracturas de fémur<sup>2-4</sup>, a pesar de presentar unos valores de DMO más elevados en comparación con la población no diabética que se fractura<sup>5,6</sup>.

Se han postulado diferentes mecanismos a través de los cuales podría incrementarse el riesgo de fractura en la población diabética. Entre ellos destacan algunas complicaciones asociadas a la DM2 (hipoglucemias, neuropatía, nefropatía y retinopatía diabéticas)<sup>7-10</sup> y que también se asocian a un mayor riesgo de caídas y, en consecuencia, de fracturas. También algunos fármacos antidiabéticos, como las sulfonilureas, las glitazonas y la insulina, se han visto asociados con un mayor riesgo de fracturas<sup>11,12</sup>. Recientemente se ha descrito también un mayor riesgo de fracturas en pacientes tratados con un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), la canagliflozina, hecho que no se ha observado hasta el momento con otros iSGLT-2<sup>13,14</sup>. Otra posible explicación sería el efecto que tiene el depósito de los productos de glucosilación avanzada sobre el colágeno óseo que podría disminuir la resistencia del hueso<sup>15-18</sup>.

Para la prevención de las fracturas osteoporóticas se dispone de diferentes fármacos para la osteoporosis (FPO). Estos han sido analizados en multitud de ensayos clínicos, variando su efecto en función del fármaco, de la población estudiada y de la localización de la fractura. Sin embargo, existe poca información de dichos fármacos en la práctica clínica habitual, especialmente en pacientes diabéticos<sup>19-22</sup>.

Si los pacientes con DM2 presentan una mayor DMO que los no diabéticos y un mayor riesgo de fracturas, parece lógico pensar que la valoración del riesgo real de fracturas en estos pacientes esté infraestimada y, en consecuencia, estén infratratados. Nuestro objetivo ha sido determinar si existirían diferencias en la prevalencia del uso de fármacos para la osteoporosis entre pacientes con DM2 y los no diabéticos.

## Material y método

### Diseño del estudio:

Estudio de cohortes retrospectivas de base poblacional con datos de la base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) ([www.sidiap.org](http://www.sidiap.org)). El SIDIAP contiene la información socio-demográfica, registros clínicos de los médicos de Atención Primaria que trabajan en el Instituto Catalán de Salud (ICS), principal proveedor de los servicios sanitarios en Cataluña, así como los resultados analíticos y los datos de facturación de Farmacia. Dispone de información de más de 5 millones de pacientes (aproximadamente un 80% de la población catalana). La represen-



tatividad de SIDIAP sobre la población general de Cataluña ha sido previamente demostrada<sup>23</sup>. Estudios previos realizados con el SIDIAP en pacientes con DM2 observaron una prevalencia de la enfermedad similar a otros estudios realizados en España<sup>24,25</sup>. También se dispone de multitud de estudios que analizan nuevos predictores de fractura por fragilidad<sup>26-30</sup>.

#### *Participantes:*

Se seleccionaron todos los sujetos de 50 o más años de edad con diagnóstico de DM2 prevalente o incidente entre 2006 y 2013, usando códigos CIE10 (E11.0, E11.1, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8 y E11.9). Por cada sujeto con DM2 se seleccionaron dos sujetos no diabéticos de igual sexo, edad ( $\pm 2$  años) y del mismo Centro de Salud. Se consideraron no diabéticos aquellos sujetos sin diagnóstico registrado de diabetes *mellitus* tipo 2 o tipo 1, y que no hubiesen recibido ningún fármaco antidiabético previamente a la inclusión.

#### *Variables de estudio:*

Se recogió información sobre la edad, el sexo y algunas variables clínicas: índice de masa corporal (IMC), tabaquismo (fumador, no fumador y ex-fumador) y consumo de alcohol (medido por unidades de consumo a la semana y clasificado en: consumo de bajo riesgo, cuando el consumo en hombres es inferior a 17 unidades o en mujeres a 11; consumo moderado, cuando en hombres es entre 17 y 28 unidades o en mujeres entre 11 y 17; y consumo de riesgo, cuando en hombres es superior a 28 unidades o en mujeres a 17, tal y como se define en el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud)<sup>31</sup>. Se valoró la presencia de cardiopatía isquémica (angina estable, angina inestable o infarto de miocardio) y enfermedad cerebro-vascular (infarto cerebral o accidente isquémico transitorio) en el momento de inclusión, utilizando códigos CIE10. También se recogieron las fracturas prevalentes (de cualquier localización excepto cara o cráneo, y dedos de manos o pies). El uso de fármacos para la osteoporosis se agrupó en tres categorías: 1) bifosfonatos (BF), 2) suplementos calcio y vitamina D (CaD), y 3) cualquier fármaco para la osteoporosis (FPO). Para ello se utilizaron los códigos de la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de la Organización Mundial de la Salud (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, ATC).

#### *Análisis estadístico:*

Las características de la población estudiada se describen mediante análisis descriptivo univariante, calculando la media y la desviación estándar para las variables continuas, y la frecuencia absoluta y el porcentaje para las variables categóricas. Para comparar las prevalencias de enfermedad cardiovascular y de fracturas en ambos grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Mediante regresión logística se calculó la asociación entre la presencia de DM2 y el uso de FPO; se ajustó por los siguientes factores de confusión, definidos *a priori* según

la literatura disponible y la plausibilidad biológica: edad, sexo, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, cardiopatía isquémica (CI) o enfermedad cerebrovascular (ECV) previas y fracturas previas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con una confianza (IC) del 95% y suponiendo un contraste bilateral. Se utilizó para todos los análisis el paquete estadístico Stata SE versión 12.0 para Mac.

#### *Aspectos éticos:*

El SIDIAP proporcionó datos puramente observacionales para este estudio. Los datos del SIDIAP son totalmente anónimos e identificados por un código interno que se crea en el momento de la incorporación de los datos, hecho que imposibilita la identificación de los sujetos incluidos. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigaciones Clínicas local (CEIC IDIAP Jordi Gol), con código P15/150.

## **Resultados**

Se identificaron 166.106 pacientes con diagnóstico de DM2 prevalente o incidente entre 2006 y 2013, y se emparejaron con 332.212 pacientes no diabéticos. Las características basales de ambas cohortes se recogen en la tabla 1. Los sujetos con DM2 presentaban mayor prevalencia de CI y ECV que los no diabéticos. También presentaban una mayor prevalencia de fracturas previas, de forma general y por localizaciones específicas (Tabla 2).

Los pacientes con DM2 presentaban una menor proporción de uso de fármacos para la osteoporosis, tanto de BF como de cualquier FPO y también para CaD, estadísticamente significativa ( $p < 0,001$  en las tres situaciones) en comparación con los pacientes no diabéticos (Figura 1).

Al analizar la probabilidad de recibir un fármaco para la osteoporosis en sujetos con DM2, en comparación con los no diabéticos, las *odds ratio* no ajustadas fueron de 0,67 (IC 95%: 0,65-0,68) para BF, de 0,74 (IC 95%: 0,72-0,75) para CaD, y de 0,66 (IC 95%: 0,65-0,68) para cualquier FPO.

Tras ajustar por la edad, el sexo, el IMC, el tabaquismo, el consumo de alcohol, los CI o ECV previos y las fracturas previas, los sujetos con DM2 presentaban una menor probabilidad de ser tratados con BF (OR=0,67; IC95%: 0,64-0,68), con CaD (OR=0,71; IC95%: 0,70-0,73) o con cualquier FPO (OR=0,66; IC95% 0,64-0,67) que los no diabéticos.

## **Discusión**

Los pacientes con DM2, a pesar de tener una mayor prevalencia de fracturas previas, presentaron más de un 30% de probabilidad de no recibir un fármaco para la osteoporosis, en comparación con los sujetos no diabéticos. Igual que en trabajos previos, observamos una mayor proporción de fracturas en los pacientes con DM2 en comparación con los no diabéticos, principalmente a nivel de fémur donde la prevalencia se multiplicó por cuatro. Estos datos coinciden con dos metaanálisis recientes donde se describe un 30% más de riesgo de fractura de fémur en los pacientes con DM2<sup>33,32</sup>.



Tabla 1. Características basales en pacientes con DM2 y no diabéticos emparejados

Variable	Pacientes con DM2 (n=166.106)	Pacientes no diabéticos (n=332.212)	Valor de p
Género ♀; n (%)	79.249 (47,7)	158.498 (47,7)	1
Edad; media ± DE	65,4 ± 11,4	63,8 ± 11,8	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ); n (%)			<0,001
<24,99	17.076 (10,3)	55.088 (16,6)	
25-29,99	60.404 (36,4)	112.913 (34,0)	
>30	75.923 (45,7)	79.220 (23,8)	
Pérdidas	12.703 (7,6)	84.991 (25,6)	
Tabaquismo; n (%)			<0,001
No fumador	78.593 (47,3)	142.888 (43,0)	
Fumador	23.821 (14,4)	42.736 (12,9)	
Exfumador	16.835 (10,1)	26.137 (7,9)	
Pérdidas	45.857 (28,2)	120.451 (36,2)	
Consumo alcohol; n (%)			<0,001
Abstemio	100.203 (60,3)	164.381 (49,5)	
Bajo riesgo	42.167 (25,4)	81.081 (24,4)	
Consumo nocivo	5.257 (3,2)	8.924 (2,7)	
Pérdidas	18.479 (11,1)	77.826 (23,4)	
ECV previa; n (%)	9.762 (5,9)	10.039 (3,0)	<0,001
CI previa; n (%)	16.416 (9,9)	13.678 (4,1)	<0,001

♀: mujeres; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; ECV: enfermedad cerebro vascular; CI: cardiopatía isquémica.

Tabla 2. Prevalencia de fracturas en pacientes con DM2 y no diabéticos emparejados

Localización	Pacientes con DM2 (n=166.106)	Pacientes no diabéticos (n=332.212)	Valor de p
Cualquier localización n (%)	4.012 (2,4)	1.732 (0,5)	<0,001
Fractura principal* n (%)	2.215 (1,3)	1.055 (0,3)	<0,001
Fémur n (%)	609 (0,4)	382 (0,1)	<0,001

\*Fractura de cadera, muñeca, antebrazo, húmero o vertebral.

Paradójicamente, aún presentando mayor prevalencia de fracturas previas, los pacientes con DM2 tienen una menor probabilidad de ser tratados con un bifosfonato, con suplementos de calcio y vitamina D o con cualquier fármaco para la osteoporosis. Una posible explicación de estos hechos podría ser una infravaloración del riesgo de fractura en estos sujetos. A pesar de que no disponemos de datos en nuestra cohorte sobre DMO, trabajos previos que comparan pacientes con DM2 con pacientes no diabéticos observan que los primeros

presentan una mayor DMO<sup>5</sup>. Por tanto, si la valoración del riesgo de fractura se realiza exclusivamente por los valores de DMO, los pacientes con DM2 serían infravalorados. Otra posibilidad sería la valoración del riesgo de fracturas mediante el uso de herramientas que permitan el cálculo del riesgo absoluto de fractura. En nuestro medio, la más utilizada es FRAX<sup>®</sup>, que no considera la DM2 como un factor de riesgo. Diferentes estudios<sup>33,34</sup> apoyan la idea de no utilizar FRAX<sup>®</sup> en pacientes con DM2, puesto a que a igual valor de riesgo absoluto calcu-



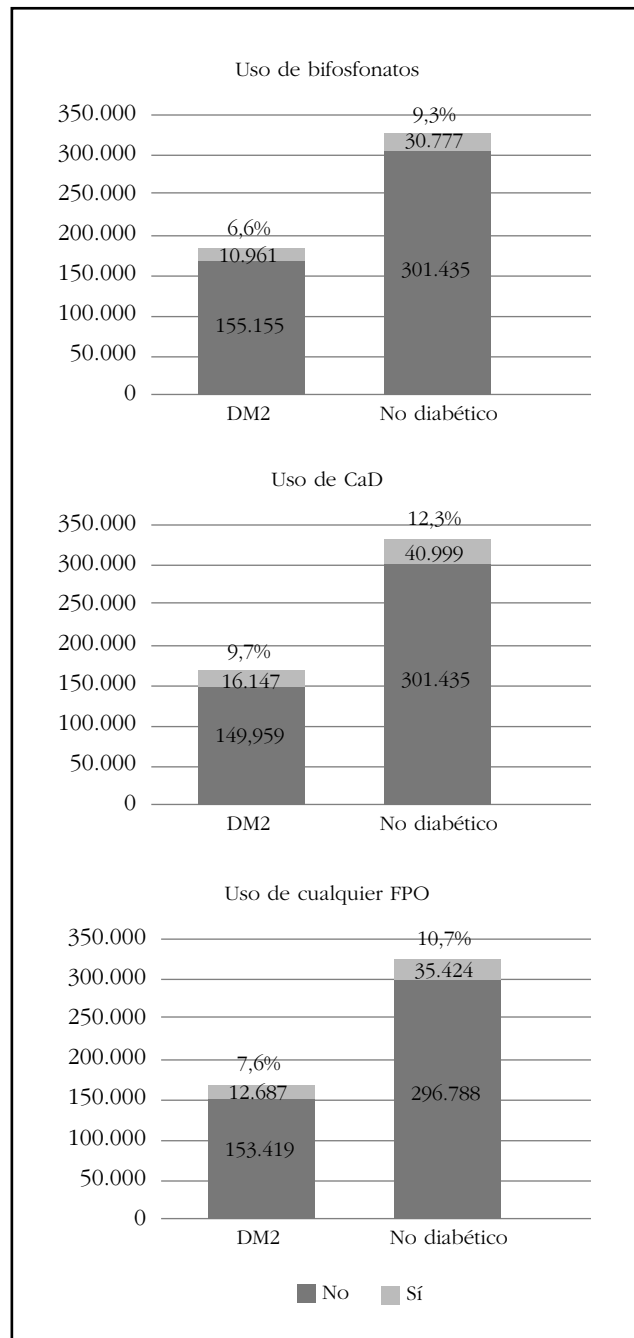
lado por FRAX® los pacientes con DM2 presentan un riesgo real mayor de fracturas que los no diabéticos<sup>35</sup>. En un análisis de la cohorte Manitoba se observó que los pacientes con DM2 presentaban una mayor proporción de fracturas observadas que las esperadas, tanto fracturas principales como de fémur, hecho que no sucedía en sujetos no diabéticos<sup>36</sup>. Una tercera explicación plausible sería que los pacientes con DM2 reciben más fármacos que los no diabéticos, y esto podría condicionar al facultativo a la hora de prescribir un fármaco para la osteoporosis. Si bien no disponemos del número de fármacos que de media recibían nuestros pacientes, otros trabajos realizados en pacientes con DM2 de la base de datos del SIDIAP<sup>37</sup> describe un coste en medicación casi del doble en comparación con pacientes no diabéticos, y, en consecuencia, un mayor número de fármacos.

Como era de esperar, los pacientes DM2 de nuestra cohorte presentaron una mayor prevalencia de CI y ECV que los no diabéticos, casi el doble. Algunos autores sugieren que existe una relación entre enfermedad cardiovascular y metabolismo óseo. Un estudio de casos-controles realizado en sujetos con síndrome metabólico observó que los pacientes con un evento coronario en los últimos seis meses presentaban una mayor prevalencia de fractura vertebral y de cualquier localización, en comparación con los sujetos que no habían sufrido un evento coronario<sup>38</sup>.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que los datos provienen de la historia clínica informatizada y, a diferencia de los estudios clásicos de cohortes, no se dispone de una validación caso por caso de cada fractura. Pero estudios previos han validado los datos del SIDIAP en comparación con estudios de cohortes clásicas y bases de datos de alta hospitalaria, observándose una sensibilidad moderada (próxima al 70%) y una especificidad elevada (>95%)<sup>39</sup>. Además, la codificación CIE-10 no distingue entre fracturas traumáticas y fracturas por fragilidad. Una reciente validación de una muestra de más de 300 fracturas registradas en pacientes de >50 años de la base del SIDIAP observó que más del 90% de las fracturas de fémur, más del 87% de las vertebrales y más del 80% de las fracturas principales eran por fragilidad (no relacionadas con un traumatismo)<sup>40</sup>, hecho que da una mayor validez a nuestros datos. Otra posible limitación es que los datos en relación a la prescripción se recogen de los datos de facturación a Farmacia, de tal forma que puede existir una prescripción indicada no retirada en la farmacia y, en consecuencia, no considerada. Pero este hecho se daría en todo caso en ambas cohortes, tanto pacientes con DM2 como no diabéticos.

Por el contrario, este estudio tiene importantes fortalezas como es el elevado número de individuos incluidos, lo que permite detectar diferencias

Figura 1. Uso de fármacos para la osteoporosis en función de la presencia de DM2 o no



estadísticamente significativas que en otros estudios de cohortes con un tamaño muestral más pequeño no se hubieran detectado.

Consideramos necesaria la búsqueda de herramientas que permitan estimar mejor el riesgo de fracturas de los pacientes con DM2. Una posibilidad podría ser la incorporación de la DM2 como factor de riesgo en el FRAX® o disponer de una herramienta específica para los pacientes con DM2 que tenga en cuenta los factores de riesgo clásicos y los propios de la DM2. Otra opción sería la incorporación de nuevas técnicas, como la microindentación, que permiten valorar el riesgo de fractura de forma independiente a la DMO<sup>41,42</sup>.



## Conclusiones

Los pacientes con DM2 presentan cerca de un 30% más de probabilidad de no recibir un bifosfonato, suplementos de calcio y vitamina D o cualquier fármaco para la osteoporosis que los pacientes no diabéticos. Creemos que esta menor probabilidad de ser tratados es debida a una infravaloración del riesgo real de fractura en pacientes con DM2, lo que justifica la necesidad de una herramienta específica para la estimación del riesgo de fracturas en estos pacientes.

**Financiación:** Este trabajo contó con la ayuda de la Beca de Investigación Clínica FEIOMM 2014 y recibió un premio Italfármaco a la mejor Comunicación Oral del Congreso de la SEIOMM 2016 celebrado en Gran Canaria.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001;286:2815-22.
2. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505.
3. Dytfield J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(2):301-9.
4. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:219-28.
5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18:427-44.
6. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: A meta-Analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:319-32.
7. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:634-43.
8. Barzilay JI, Bůžková P, Chen Z, de Boer IH, Carbone L, Rassouli NN, et al. Albuminuria is associated with hip fracture risk in older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporos Int*. 2013;24:2993-3000.
9. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1198-203.
10. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, Luger A, Kautzky-Willer A. Diabetic polyneuropathy relates to bone metabolism and markers of bone turnover in elderly patients with type 2 diabetes: greater effects in male patients. *Gend Med*. 2012;9:187-96.
11. Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115-23.
12. Majumdar SR, Josse RG, Lin M, Eurich DT. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1963-9.
13. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:157-66.
14. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:990-9.
15. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K, et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:260-70.
16. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol*. 1998;159:297-306.
17. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, Motomura T, Hashimoto K, Yamamoto H, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*. 1997;12:439-46.
18. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1013-9.
19. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int*. 2011;88:209-14.
20. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19:764-72.
21. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw K-T, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23:112-20.
22. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, Disch DP, Schuster D, Harris JM, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone*. 2016;91:152-8.
23. García-Gil MM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135-45.
24. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9.
25. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012463.
26. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2012;27:294-300.
27. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Avilés FF, Castro AS, Javaid MK, Nogués X, et al. Relationship between mortality and BMI after fracture: a population-based study of men and women aged  $\geq 40$  years. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1737-44.
28. Reyes C, Pottgård A, Schwarz P, Javaid MK, Van Staa TP, Cooper C, et al. Real-Life and RCT Participants: Alendronate Users Versus FITs' Trial Eligibility Criterion. *Calcif Tissue Int*. 2016;99:243-9.
29. Reyes C, García-Gil M, Elorza JM, Fina-Avilés F, Mendez-Boo L, Hermosilla E, et al. Socioeconomic status and its association with the risk of developing hip fractures: A region-wide ecological study. *Bone*. 2015;73:127-31.
30. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, indepen-



- dently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1259-63.
31. Córdoba García R, Camaralles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, Ramírez Manent JL, José Arango JS, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria.* 2016;48(Suppl 1):27-38.
  32. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27:219-28.
  33. Bridges MJ, Ruddick S a. Do FRAX/NOGG guidelines predict fractures in post-menopausal women with Type 2 diabetes? *Diabet Med.* 2012;29:555-6.
  34. Carnevale V, Morano S, Fontana A, Annese MA, Fallarino M, Filardi T, et al. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:313-22.
  35. Schwartz A V, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184-92.
  36. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27:301-8.
  37. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ.* 2016;17:1001-10.
  38. Silva HC, Pinheiro MM, Genaro PS, Castro CHM, Monteiro CMC, Fonseca FAH, et al. Higher prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with recent coronary events independently of BMD measurements. *Bone.* 2013;52:562-7.
  39. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:79.
  40. Martínez-Laguna D, Soria-Castro A, Carbonell-Abella C, Orozco P, Estrada-Laza P, Nogues X, et al. P172 Validation of fragility fractures in primary care electronic medical records: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2016;27:79-548.
  41. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2014;29:787-95.
  42. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellström D, Rudäng R, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with better bone microarchitecture but lower bone material strength and poorer physical function in elderly women: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2017;32:1062-71.