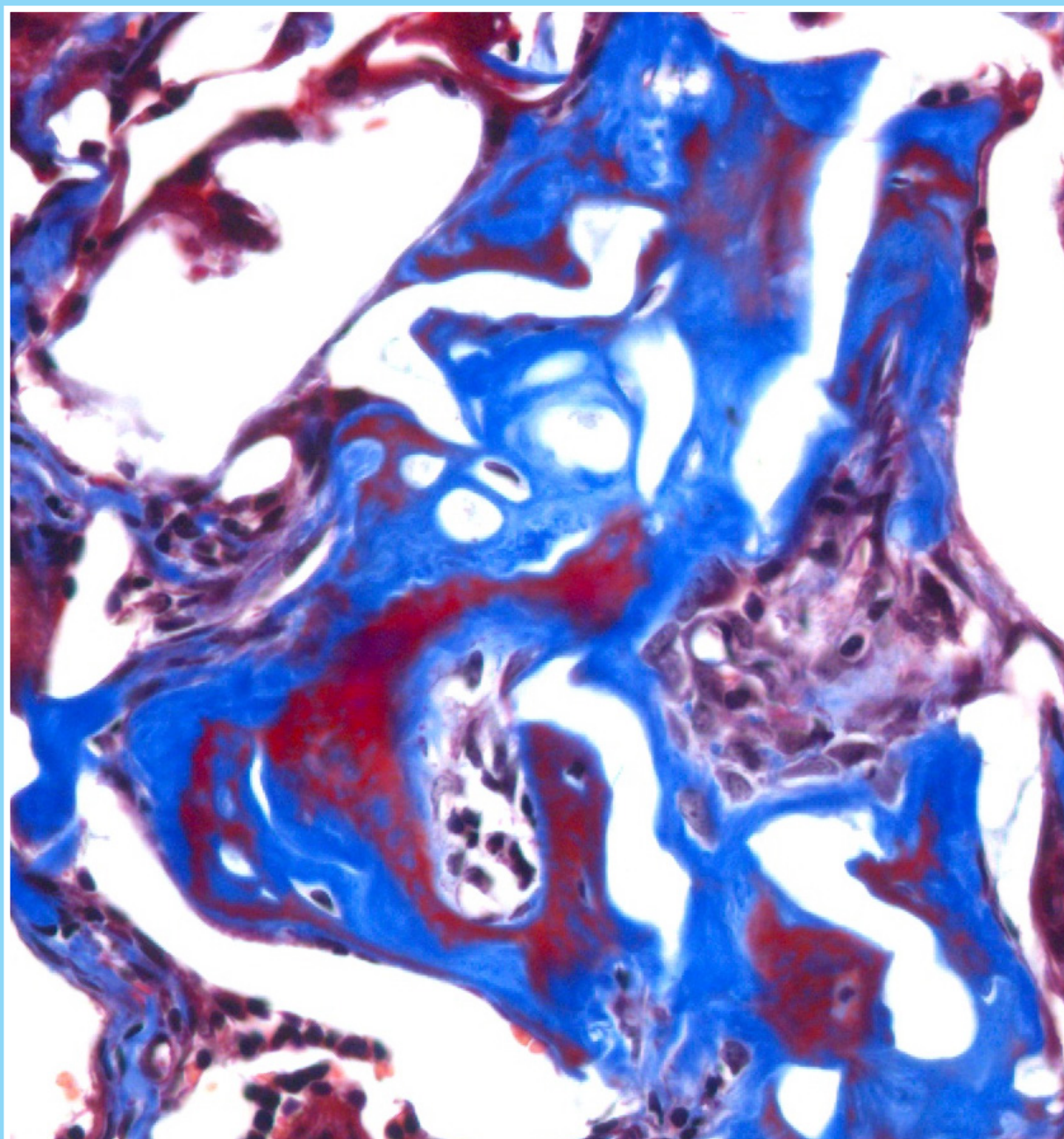




Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

© Copyright 2023. SEIOMM y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación trimestral con 4 números al año

Esta publicación se encuentra incluida en Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECs, Embase, Open J-Gate, Free Medical Journals, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), Google Academic, Medes, ÄZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, Safetylit, Mosby's, Emcare, Academic Keys, CRUE, Hinari, REDIB, Emerging Sources Citation Index, British Library y ROAD.

La *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

ISSN (versión papel): 1889-836X. ISSN: (versión electrónica): 2173-2345
Depósito Legal: M-8158-2023

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: osteoporosis@grupoaran.com
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com
www.grupoaran.com



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

DIRECTORAS

**Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar
(Co-directora)**

Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)

Correo electrónico: argortazar@ceu.es

**Dra. Marta Martín Millán
(Co-directora)**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander (España)

Correo electrónico: marta.martinm@scsalud.es

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Teresita Bellido

Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina. División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia.

Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock, Arkansas (Estados Unidos)

Correo electrónico: ymbellido@uams.edu

Dr. Ernesto Canalis

Director, Centro de Investigaciones del Hueso. Profesor de Ortopedia y de Medicina. Centro de Salud de la Universidad de Connecticut. Farmington, Connecticut (Estados Unidos)

Correo electrónico: canalis@uchc.edu

Dra. Patricia Clark Peralta

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Infantil Federico Gómez. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México (México)

Correo electrónico: patriciac Clark@prodigy.net.mx

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de postgrado en Reumatología.

Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)

Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dra. Lilian I. Plotkin

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Musculo-esquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)

Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Dr. Manuel Naves Díaz

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)

Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

Dr. Adolfo Díez Pérez

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III. Barcelona (España)

Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)

Correo electrónico: mcuriel@fdj.es

Dr. José Antonio Riancho Moral

Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Dr. Manuel Sosa Henríquez

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: mjgtr@us.es

Metodología, estudio de datos y estadística:

Pedro Saavedra Santana

Departamento de Matemáticas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: pedro.saavedra@ulpgc.es



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral



**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL**

Presidente

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Vicepresidente

Mercedes Giner García

Secretaría

Marta Martín Millán

Tesorero

Manel Ciria Recasens

Vocales

Enric Duaso Magaña
María Pilar Aguado Acín

Sumario

Vol. 15 ■ Julio-Septiembre ■ N.º 3

Originales

Asociación de la gamma glutamil transferasa con la presencia y progresión de calcificaciones aórticas abdominales y con cambios en densidad mineral ósea

B. Martín Carro, C. Gómez Alonso, M. Rodríguez García, N. Avello Llano, C. García Gil-Albert, L. Sobrino Díaz, F. Baena Huerta, C. Palomo Antequera, L. Naves Mendivil, J. Rodríguez Carrio, J. L. Fernández Martín, M. Naves Díaz 93

¿Debería la herramienta FRAX tener en cuenta otras variables para evaluar la fractura osteoporótica por fragilidad?

C. Gómez Alonso, M. Rodríguez García, T. Naves López, M. Llaneza Faedo, C. Palomo Antequera, L. Naves Mendivil, J. L. Fernández Martín, M. Naves Díaz 100

Efficacy of an oral collagen therapy compared with intra-articular therapies (hyaluronic acid and platelet-rich plasma) to treat knee osteoarthritis

E. Álvarez Lozano, A. González Parás, R. Quintanilla Loreda, M. V. Cerda García, F. Forriol, B. Bravo Molina 106

Revisión

Las células senescentes como factores patogénicos y posibles dianas terapéuticas en osteoporosis

L. Pena Larrea, M. de Blas Rodríguez, M. Naves Díaz, C. Gómez Alonso 115

Nota Clínica

Osificación heterotópica tras artroplastia de cadera: papel de la gammagrafía SPECT/TC ósea

A. Moreno-Ballesteros, M. de Bonilla-Candau, B. Cabaleiro-Burguillos, Á. Custodio Rebollo-Aguirre, E. Sánchez-de Mora, A. Jiménez-Heffernan 125

Carta al Director

Refinamiento de la categorización del riesgo de fractura osteoporótica

L. Imaicela Naula, E. López Gavilánez 129

Imagen de portada:

Tejido óseo inmaduro formado a partir de células madre mesenquimales de ratas Sprague-Dawley implantadas ectópicamente en biosoportes de alginato con liberación controlada de BMP2.

Autores: Alberto González-González¹, Ricardo Reyes², Flor M. Pérez Campo¹

¹Departamento de Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria-IDIVAL. Santander. ²Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética. Instituto de Tecnologías Biomédicas. Universidad de La Laguna. La Laguna, Tenerife

Original

Asociación de la gamma glutamil transferasa con la presencia y progresión de calcificaciones aórticas abdominales y con cambios en densidad mineral ósea

Beatriz Martín Carro^{1,3}, Carlos Gómez Alonso¹, Minerva Rodríguez García^{2,3}, Noelia Avello Llano⁴, Carmen García Gil-Albert⁴, Lucía Sobrino Díaz², Francisco Baena Huerta¹, Carmen Palomo Antequera⁵, Laura Naves Mendivil¹, Javier Rodríguez Carrio⁶, José Luis Fernández Martín^{1,3}, Manuel Naves Díaz^{1,3}

¹Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ²Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ³REDinREN del ISCIII. ⁴Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁵Área de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. ISPA. Oviedo. ⁶Departamento de Biología Funcional. Investigación Básica y Traslacional en Enfermedades inflamatorias Crónicas. Universidad de Oviedo. ISPA. Oviedo

Resumen

Introducción y objetivo: la calcificación aórtica abdominal (CAA) es predictora de eventos cardiovasculares. El objetivo de este trabajo fue valorar la asociación de la gamma glutamil transferasa (GGT) con presencia y progresión de CAA y los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral.

Material y métodos: se seleccionaron 326 hombres y mujeres mayores de 50 años que realizaron un cuestionario, dos radiografías laterales dorso-lumbares y DMO, repitiendo a los 4 años las mismas pruebas y un estudio analítico.

Resultados: la presencia y progresión de CAA (nuevas o mayor severidad) fue inferior en el cuartil 1 (Q1) de GGT respecto a los otros cuartiles (40 % vs. 58 %, $p = 0,021$; 24 % vs. 44 %, $p = 0,022$). Comparado con Q1, el análisis de regresión logística ajustado por confusores mostró que los Q2 y Q4 se asociaron con aumentos en la presencia de CAA [odds ratio (OR) = 2,53, intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,22-5,25) y OR = 3,04, IC 95 % = (1,36-6,77)] y Q2, Q3 y Q4 se asociaron con aumentos en progresión de CAA [OR = 2,24, IC 95 % = (1,07-4,67); OR = 2,35, IC 95 % = (1,09-5,07) y OR = 3,47, IC 95 % = (1,56-7,70)]. El análisis multivariante por sexos mostró que tanto en hombres como mujeres el Q4 de GGT se asoció con progresión de CAA [OR = 3,27, IC 95 % = (1,14-9,36) y OR = 3,26, IC 95 % = (1,03-10,29) respectivamente] y en mujeres con mayores pérdidas de DMO a nivel lumbar. No hubo efecto con respecto a la prevalencia de CAA.

Conclusiones: valores elevados de GGT podrían ser un indicador de presencia y progresión de CAA en población mayor de 50 años. De forma separada por sexo, los mayores niveles de GGT se asociaron con progresión de CAA, siendo un marcador pronóstico de daño cardiovascular.

Palabras clave:
Gamma glutamil transferasa.
Calcificación aórtica abdominal.
Población general.
Densidad mineral ósea.

Recibido: 01/06/2023 • Aceptado: 01/08/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: este artículo original ha sido financiado con una beca de movilidad FEIOMM 2022 a nombre de Beatriz Martín Carro.

Martín Carro B, Gómez Alonso C, Rodríguez García M, Avello Llano N, García Gil-Albert C, Sobrino Díaz L, Baena Huerta F, Palomo Antequera C, Naves Mendivil L, Rodríguez Carrio J, Fernández Martín JL, Naves Díaz M. Asociación de la gamma glutamil transferasa con la presencia y progresión de calcificaciones aórticas abdominales y con cambios en densidad mineral ósea. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):93-99

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00019

Correspondencia:

Manuel Naves Díaz. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Avenida de Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: mnaves.huca@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La calcificación vascular es un proceso por el que las células de músculo liso vascular se desdiferencian a osteoblastos y se forma hueso en un lugar donde no corresponde. La calcificación vascular constituye un importante problema de salud pública que irá aumentando como consecuencia del envejecimiento poblacional. Datos propios derivados del estudio europeo sobre osteoporosis vertebral estimaban una prevalencia de calcificación aórtica abdominal en población general mayor de 50 años de un 38 %, más frecuente en el hombre (46 %) que en la mujer (30 %) (1). La aorta abdominal es uno de los primeros lechos vasculares donde se observa la calcificación aterosclerótica, que a menudo precede al desarrollo de la calcificación de la arteria coronaria (2,3). La calcificación aórtica abdominal contribuye a la rigidez arterial y es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad (4).

Muchos factores clásicos se han relacionado con la calcificación aórtica abdominal entre los que destacan la edad, hipertensión arterial, hábito tabáquico, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, sobrepeso, entre otros, pero es difícil disponer de un biomarcador que nos ayude a valorar la presencia de calcificación aórtica abdominal antes de que sus consecuencias empiecen a manifestarse. La gamma glutamil transferasa (GGT) es una enzima que se ha utilizado como marcador de enfermedades hepato biliares y del consumo de alcohol, pero también es sabido que los niveles séricos de GGT representan un verdadero marcador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Estudios previos han mostrado que los niveles séricos de GGT, incluso dentro del rango normal, se asocian con factores de riesgo ateroscleróticos y son predictores de futuras cardiopatías, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2 (5-8).

Un metaanálisis mostró una relación entre GGT y la incidencia de eventos cardiovasculares independientemente del consumo de alcohol (9). Varios estudios se han realizado sobre calcificación aórtica coronaria y niveles séricos de GGT, pero en cohortes transversales (10-13), por lo que se hace necesario algún estudio que además de confirmar estos hallazgos en la aorta abdominal y en nuestro entorno geográfico, sean capaces de demostrar si no causalidad una asociación más robusta que la encontrada en los estudios anteriormente mencionados por su carácter transversal. Por tanto, el objetivo de este estudio fue valorar la capacidad predictiva de la GGT en la prevalencia y progresión de la calcificación aórtica abdominal y en los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral en población general no seleccionada de hombres y mujeres mayores de 50 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó con datos pertenecientes a un proyecto europeo diseñado para conocer la prevalencia de fractura vertebral (European Vertebral Osteoporosis Study - EVOS) (14), del que participó la Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 308 hombres y 316 mujeres mayores de 50 años. El protocolo al que hace referencia este estudio consistió en la cumplimentación de un cuestionario sobre factores de riesgo relacionados con osteoporosis, dos radiografías laterales dorso-lumbares (el estudio radiográfico no se completó solo en 2 casos), recogida de mediciones antropométricas como altura y peso para determinar el índice de masa corporal (IMC). Todos los sujetos tenían suficiente capacidad ambulatoria para subir dos pisos sin ascensor y el 99 % vivía en su propio domicilio.

A los 4 años se les invitó a repetir el estudio radiológico, mediciones antropométricas, un cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis y un estudio bioquímico. En el segundo control participaron 402 sujetos (213 mujeres y 189 hombres). Se dispuso de todos los datos al inicio y a los 4 años en 326 sujetos.

EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR

La calcificación aórtica abdominal fue evaluada por 2 investigadores independientes y se definió y clasificó en grado 0 (ausente), grado 1 (leve-moderada) y grado 2 (severa). Calcificaciones aisladas puntiformes, una calcificación lineal visible en menos de 2 cuerpos vertebrales o una placa densa calcificada se definió como calcificación leve-moderada (1). La presencia de una calcificación lineal visible a lo largo de al menos 2 cuerpos vertebrales y/o la presencia de dos o más placas densas calcificadas se definió como calcificación severa. El grado de concordancia intra e inter observador en el análisis de las radiografías fue del 92 % y 90 %, respectivamente, con un coeficiente Kappa de 0,78 y 0,73, datos que indican una buena reproducibilidad (1).

La progresión de la calcificación aórtica se determinó comparando las radiografías realizadas en el inicio con las realizadas a 4 años. Se definió como "progresión" de calcificación aórtica cuando coexistió aumento de magnitud de la calcificación aórtica basal a la par que aparición de nuevas calcificaciones comparando las radiografías del inicio con las realizadas 4 años más tarde.

EVALUACIÓN DENSITOMÉTRICA

La DMO se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham, MA). En todos los casos, se analizaron la columna lumbar antero-posterior (L2-L4) y la densidad de fémur derecho. Para la evaluación de la DMO lumbar, se excluyeron 4 sujetos con artrosis degenerativa marcada. Los coeficientes de variación (CV) fueron de 1,2 % y 1,9 % respectivamente (1). El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un *phantom* de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de $0,0 \pm 0,1$ %. En el cuarto año se determinó la DMO en las mismas áreas utilizadas en el primer estudio, el porcentaje de cambio entre ambas mediciones fue utilizado para evaluar los cambios en DMO.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO

En el estudio basal no se realizó estudio bioquímico. A los 4 años, se tomó una muestra de sangre y orina en ayunas a cada sujeto participante en el estudio. Una vez separado el suero, este último y la orina, se mantuvieron congeladas a -80 °C hasta su cuantificación. Se midió calcio, creatinina, fósforo, fosfatasa alcalina total, gamma glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa ácido tartrato resistente sérica utilizando un autoanalizador (Hitachi Mod. 717, Ratigen, Alemania). Los niveles séricos de calcidiol (25OHD) se determinaron mediante extracción previa con acetonitrilo (IDS, Ltd., Bolton, Reino Unido), cuyos coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron respectivamente del 5,2 % y del 8,2 %.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D se midieron por radioinmunoensayo (IDS, Ltd.); Los CV intra e interensayo fueron 6,5 % y 9 %, respectivamente. Los niveles PTH intacta y osteocalcina se midieron por radioinmunoensayo (Instituto Nichols, San Juan de Capistrano, CA); los valores de CV intra e interensayo fueron 2,6 % y 5,8 % para PTH y 4,5 % y 5,1 % para osteocalcina, respectivamente.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité de Ensayos Clínicos del Principado de Asturias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 25.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student para las que tenían distribución normal y U de Mann-Whitney para las que tenían distribución no normal. Las variables cualitativas se analizaron por chi-cuadrado.

Se realizó análisis multivariante de los cuartiles de GGT con presencia de calcificaciones aórticas abdominales y

con progresión y/o aparición de nueva calcificación aórtica abdominal utilizando regresión logística ajustando por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico e ingesta de alcohol.

Se realizó igualmente análisis multivariante de los niveles más elevados de GGT (cuartil 4, los otros 3 se agruparon en 1) respecto a los cambios en DMO utilizando regresión lineal logística ajustando por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico e ingesta de alcohol.

RESULTADOS

La tabla I muestra las características clínicas, datos antropométricos y valores bioquímicos diferenciados en hombres y mujeres. La edad media fue similar (68 años) con un IMC superior en las mujeres. En los hombres, la densidad mineral ósea (DMO) a nivel de columna lumbar y cuello femoral, el hábito tabáquico y la ingesta semanal de unidades de alcohol >7 fue muy superior a la encontrada en mujeres, al igual que la prevalencia y la progresión de calcificación aórtica abdominal. De los parámetros bioquímicos destacó una creatinina sérica superior en hombres, así como niveles séricos de calcidiol y de GGT. Por el contrario, en mujeres fueron más elevados los niveles séricos de fósforo, PTH y osteocalcina.

Para poder categorizar el efecto que GGT podría tener sobre la calcificación aórtica abdominal, se dividieron los niveles séricos de GGT en cuartiles. A nivel global, la presencia y progresión de calcificación aórtica abdominal (nuevas calcificaciones aórticas abdominales o aumento en severidad respecto al basal) fue significativamente inferior en el cuartil más bajo de GGT respecto a los otros cuartiles (40 % vs. 58 %, $p = 0,021$; 24 % vs. 44 %, $p = 0,022$) (Tabla II). Comparado con el cuartil más bajo de GGT (referencia), el análisis de regresión logística ajustado por edad, IMC, sexo, hábito tabáquico e ingesta de alcohol mostró que los cuartiles 2 y 4 se asociaron con aumentos en la presencia de calcificación aórtica abdominal [odds ratio (OR) = 2,53, intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,22-5,25) y OR = 3,04, IC 95 % = (1,36-6,77)] y que los cuartiles 2, 3 y 4 se asociaron con aumentos en la progresión de calcificación aórtica abdominal [OR = 2,24, IC 95 % = (1,07-4,67); OR = 2,35, IC 95 % = (1,09-5,07) y OR = 3,47, IC 95 % = (1,56-7,70)].

Dado el posible efecto del consumo de alcohol sobre los niveles de GGT, se analizaron las asociaciones separadamente por sexo. De forma univariante no hubo una clara tendencia de la prevalencia y progresión de calcificación aórtica abdominal en función de los niveles de GGT por cuartiles (Tabla III). Sin embargo, el análisis de regresión logística separadamente por sexos y ajustado por edad, IMC, hábito tabáquico e ingesta alcohólica mostró que tanto en hombres como mujeres los valores más elevados de GGT (cuartil 4) se asociaron con la progresión de calcificación aórtica abdo-

minal [OR = 3,27, IC 95 % = (1,14-9,36) y OR = 3,26, IC 95 % = (1,03-10,29) respectivamente]. No hubo efecto con respecto a la prevalencia de calcificación aórtica abdominal.

Ya que los niveles de GGT se asocian independientemente con la progresión de calcificación aórtica abdominal en ambos sexos y teniendo en cuenta la asociación entre el proceso de calcificación y la desmineralización ósea, se analizaron los cambios en DMO entre las dos visitas. Se observó que, a nivel lumbar y solo en mujeres, los niveles séricos más elevados de GGT (cuartil 4) tenían mayores pérdidas de DMO respecto a los otros tres cuartiles de GGT agrupados con-

juntamente (Tabla IV). El análisis de regresión lineal ajustado por edad, IMC, hábito tabáquico e ingesta de alcohol mostró que el cuartil con los niveles séricos mayores de GGT se asoció significativamente con los cambios en DMO a nivel lumbar (coeficiente beta estandarizado = 0,245, $p = 0,004$). En el cuello femoral no se encontraron diferencias significativas en las mujeres, si bien la tendencia fue la misma ($p = 0,090$). En los hombres no encontramos ningún efecto en los dos segmentos óseos analizados (Tabla IV). Con el resto de segmentos óseos disponibles (trocanter, cadera total o triángulo de Ward) tampoco se encontraron asociaciones con los niveles séricos de GGT, ni en hombres ni en mujeres (datos no mostrados).

Tabla I. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral separadamente en hombres y mujeres

Variables	Hombre (n = 160)	Mujer (n = 166)	p-valor
Edad (años)	68 ± 9	68 ± 8	0,526
IMC (kg/cm ²)	27,7 ± 3,5	28,6 ± 4,5	0,048
DMO lumbar (g/cm ²)	1,020 ± 0,159	0,860 ± 0,155	< 0,001
DMO cadera (g/cm ²)	0,804 ± 0,122	0,694 ± 0,116	< 0,001
Alcohol > 7 unidades/semana (N/%)	92 (57,5 %)	15 (9,4 %)	< 0,001
Fumar actualmente (N/%)	51 (32,0 %)	7 (4,4 %)	< 0,001
Prevalencia CAA (N/%)	96 (60,0 %)	66 (39,8 %)	< 0,001
Progresión CAA (N/%)	68 (42,5 %)	52 (31,3 %)	0,022
Calcio (mg/dL)	9,41 ± 0,34	9,40 ± 0,36	0,687
Fósforo (mg/dL)	3,31 ± 0,46	3,61 ± 0,42	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,10 (1,01-1,21)	0,90 (0,684-1,00)	< 0,001
PTH (pg/mL)	44 (36-60)	52 (38-66)	0,014
Calcidiol (ng/mL)	17 (11-23)	13 (9-20)	< 0,001
Osteocalcina (ng/mL)	5,1 (4,0-6,1)	6,3(4,9-7,7)	0,007
GGT (UI/L)	23,5 (16,2-34,0)	15 (11,7-22,2)	< 0,001

Tabla II. Prevalencia y progresión de calcificación aórtica abdominal de acuerdo a los niveles de GGT en cuartiles en el global de la población

Niveles séricos de gamma glutamil transferasa (GGT) en UI/L					
	Cuartil 1 (< 13)	Cuartil 2 (13-18)	Cuartil 3 (18-29,25)	Cuartil 4 (> 29,25)	p-valor
Prevalencia CAA (N/%)	36 (40,0 %)	43 (62,3 %)	38 (51,4 %)	45 (59,2 %)	0,021
Progresión CAA (N/%)	17 (24,3 %)	36 (40,9 %)	30 (41,1 %)	37 (48,7 %)	0,022

En cada cuartil se representa el número y porcentaje de individuos con prevalencia y progresión de CAA.

Tabla III. Prevalencia y progresión de calcificación aórtica abdominal de acuerdo a los niveles de GGT en cuartiles separadamente por sexos

		Niveles séricos de gamma glutamil transferasa (GGT) en UI/L				
		Cuartil 1 (< 16,25)	Cuartil 2 (16,25-23,5)	Cuartil 3 (23,5-34)	Cuartil 4 (> 34)	p-valor
Sexo masculino	Prevalencia CAA (N/%)	24 (60,0 %)	24 (64,9 %)	21 (60,0 %)	27 (67,5 %)	0,918
	Progresión CAA (N/%)	13 (33,3 %)	18 (48,6 %)	14 (41,2 %)	23 (59,0 %)	0,134
		Cuartil 1 (< 11,75)	Cuartil 2 (11,75-15)	Cuartil 3 (15-22,25)	Cuartil 4 (> 22,25)	p-valor
Sexo femenino	Prevalencia CAA (N/%)	14 (35,0 %)	18 (38,3 %)	15 (50,0 %)	19 (46,3 %)	0,537
	Progresión CAA (N/%)	10 (25,0 %)	16 (34,0 %)	10 (33,3 %)	16 (39,0 %)	0,603

En cada cuartil se representa el número y porcentaje de individuos con prevalencia y progresión de CAA.

Tabla IV. Efecto de los niveles séricos elevados de GGT sobre los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral en ambos sexos

		Cuartil 1-3 (≤ 34)	Cuartil 4 (> 34)	p-valor
Sexo masculino	% cambio DMO lumbar	-1,43 ± 4,10	-0,27 ± 5,97	0,229
	% cambio DMO cuello femoral	0,16 ± 4,40	-0,56 ± 4,12	0,108
		Cuartil 1 (≤ 22,25)	Cuartil 4 (> 22,25)	p-valor
Sexo femenino	% cambio DMO lumbar	1,23 ± 4,60	-1,34 ± 6,21	0,012
	% cambio DMO cuello femoral	1,35 ± 4,64	-0,10 ± 3,78	0,090

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran una clara asociación de los niveles séricos de GGT y la calcificación aórtica abdominal en una cohorte de hombres y mujeres de una edad media de 68 años, como ya se había objetivado en otros estudios en calcificación aórtica coronaria (10-13). El análisis separadamente por sexos mostró que en ambos sexos el cuartil más elevado de GGT se asoció con la progresión de calcificación (más de 3 veces) que agrupa a las nuevas calcificaciones y a la progresión en la severidad de las ya existentes. Otros autores también han observado que la GGT se asoció independientemente con la calcificación aórtica coronaria solo en mujeres, pero no en hombres (11). Sin embargo, otros autores encuentran en ambos sexos esa asociación (10,13) o solo en hombres (12). Todos estos trabajos proceden de estudios transversales, pero no de seguimiento como sería en nuestro caso la progresión de la calcificación aórtica abdominal.

La aterosclerosis podría ser un paso previo a la calcificación vascular y es bien conocida la relación entre la GGT y la aterosclerosis, pero los mecanismos exactos no están dilucidados (15). Hay algunos mecanismos propuestos. El primer mecanismo es que la GGT esté relacionada con muchos de los factores de riesgo ateroscleróticos. Estudios previos mostraron que los niveles séricos de GGT estaban relacionados con hipertensión, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* (8,16-18) y que aumentan en la resistencia a la insulina (19). El segundo mecanismo propuesto es que la GGT es un biomarcador de estrés oxidativo. A nivel fisiológico, la GGT actúa como un catalizador proteico en la degradación de glutatión, el principal antioxidante tiol del cuerpo, por tanto podría ser considerado un marcador proaterogénico (20). El tercer mecanismo propuesto es la inflamación crónica subclínica. Estudios previos demostraron una relación entre niveles de GGT y niveles de PCR (21,22). Sabemos que la inflamación es un mecanismo importante en todas las etapas de la enfermedad cardiovascular (23). GGT media la interconversión del mediador inflamatorio leucotrieno C4

que contiene glutatión en leucotrieno D4 (24). El cuarto mecanismo propuesto es la capacidad directamente aterogénica de GGT. Algunos estudios identificaron GGT enzimáticamente activa en el ateroma coronario y carotídeo en el momento de la aterectomía quirúrgica (25,26). Se ha propuesto que la GGT puede participar en la progresión de la enfermedad al modular uno o más de los procesos sensibles a redox involucrados en la aterosclerosis (20,25).

No solo se ha encontrado asociación entre los niveles séricos de GGT y calcificación aórtica coronaria. Varios trabajos también han asociado los niveles séricos de GGT asociados con calcificación valvular (27,28). El papel de la GGT en el equilibrio tisular de calcio se estudió previamente por Niida y colaboradores (29), quienes demostraron que una sobreexpresión de GGT en ratones transgénicos aceleró la reabsorción ósea y causó osteoporosis, probablemente estimulando el receptor activador del ligando kappaB del factor nuclear (RANKL) (30). En mujeres en nuestro estudio sí que los valores más elevados de GGT también se asociaron con mayores pérdidas óseas a nivel lumbar, con una tendencia, aunque no significativa a nivel del cuello femoral. Tal vez el hecho de mirar calcificaciones aórticas en la zona próxima a la columna haya contribuido a una ausencia de relación con otro segmento óseo como la cadera, si consideramos acertada la teoría de que una mayor desmineralización ósea conduce a una mayor calcificación (1). Habría que haber observado la calcificación femoral para ver si esta se asociaba o no con los cambios en DMO a nivel femoral. En los hombres, no pudo observarse ningún efecto probablemente por esa mayor tendencia a la osteoporosis en el caso del sexo femenino.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, la determinación sérica de GGT solo se realizó en el segundo corte transversal lo que limita las asociaciones encontradas. En segundo lugar, otra posible limitación de este estudio es que la calcificación aórtica puede estar superpuesta o yuxtapuesta con las vértebras lumbares y conducir a aumentos en los valores de DMO, no debidos a cambios reales en masa ósea. Sin embargo, este hecho no limitaría nuestros resultados, al contrario, los reforzaría ya que la superposición de las calcificaciones aumentaría, pero no disminuiría, la DMO, reduciendo la asociación real entre la progresión de las calcificaciones vasculares y la disminución de DMO como algunos estudios sugieren (1). Por otro lado, la evaluación de la calcificación vascular fue realizada por radiología simple y no por técnicas más sensibles. También es posible que algunas de las personas que acudieron al segundo control a los 4 años, lo hubieran hecho al encontrarse en peor condición física respecto a los que no acudieron al mismo, si bien no se encontraron sesgos claros de selección (31).

A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene también importantes fortalezas como fue la adecuada respuesta de los sujetos que participaron en el estudio tanto a nivel basal (50 %) (32), como a los 4 años del periodo de seguimiento (70 %). El grado de reproducibilidad entre

los observadores para la valoración de la calcificación vascular avala su uso como criterio diagnóstico. Por último, a diferencia de otros trabajos, este estudio fue prospectivo y no transversal como la mayoría de los que han podido referenciarse. Esto refuerza la validez de los resultados encontrados y su mayor grado de asociación.

A modo de resumen podemos afirmar que los niveles elevados de GGT se asociaron con la presencia y progresión de calcificación aórtica abdominal y en mujeres con mayores pérdidas de DMO a nivel lumbar. De forma separada por sexos, los valores más elevados de GGT se asociaron con la progresión de calcificación aórtica abdominal lo que confirma la utilidad de este marcador como factor de riesgo de daño cardiovascular con independencia del sexo y del consumo de alcohol.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Estudio Europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), Unión Europea (1991-1993); Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis (EPOS), Unión Europea (BIOMED 93-95), BMHI-CT 092-0182 (1993-1997); Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 94/1901-E); Retic REDinREN de ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023, RD16/0009/0017, RICORS2040 (Kidney Disease); Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152, IDI-2021-000080), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). Beatriz Martín Carro ha sido financiada con un contrato predoctoral Severo Ochoa del Principado de Asturias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19(8):1161-6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP III, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999;281:727-35. DOI: 10.1001/jama.281.8.727
3. Allam AHA, Thompson RC, Eskander MA, Mandour Ali MA, Sadek A, Rowan CJ, et al. Is coronary calcium scoring too late? Total body arterial calcium burden in patients without known CAD and normal MPI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1990-8. DOI: 10.1007/s12350-017-0925-9
4. Bartstra JW, Mali WP, Spiering W, de Jong PA. Abdominal aortic calcification: from ancient friend to modern foe. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(12):1386-91. DOI: 10.1177/2047487320919895

5. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;136:80-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.030
6. Lee DH, Jacobs Jr DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2002;49:1358-66. DOI: 10.1373/49.8.1358
7. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gammaglutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-7. DOI: 10.2337/diacare.21.5.732
8. Bozbaş H, Yıldırım A, Karaçağlar E, Demir O, Ulus T, Eroğlu S, et al. Increased serum gammaglutamyltransferase activity in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dem Ars* 2011;39:122-8. DOI: 10.5543/TKDA.2011.01205
9. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2729-35. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.152298
10. Atar AI, Yilmaz OC, Akin K, Selcoki Y, Er O, Eryonucu B. Association between gamma-glutamyltransferase and coronary artery calcification. *Int J Cardiol* 2013;167:1264-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.157
11. Bian LQ, Zhangb ZY, Kim SJ, Zhoue CC, Choif YH. Gamma glutamyltransferase as a novel marker of coronary artery calcification in women. *J Cardiovasc Med* 2012;13:684-90. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328356a432
12. Cho HS, Lee SW, Kim ES, Mo EY, Shin JY, Moon SD, et al. Clinical significance of serum bilirubin and cgammaglutamyltransferase levels on coronary atherosclerosis assessed by multidetector computed tomography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(7):677-85. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.03.014
13. Lee W, Ryoo JH, Suh BS, Lee J, Kim J. Association of coronary artery calcification and serum gamma-glutamyl transferase in Korean. *Atherosclerosis* 2013;226(1):269-74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.059
14. 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;11(7):1010-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650110719
15. Ndrepepa G, Collieran R, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 2018;476:130-8. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.026
16. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;136: 80-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.030
17. Lee DH, Jacobs Jr DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003;49:1358-366. DOI: 10.1373/49.8.1358
18. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gammaglutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-7. DOI: 10.2337/diacare.21.5.732
19. Bonnet F, Ducluzet PH, Gastaldelli A, Laville M, Anderwald CH, Konrad T, et al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. *Diabetes* 2011;60:1660-7. DOI: 10.2337/db10-1806
20. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005;112:2078-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571919
21. Bo S, Gambino R, Durazzo M, Guidi S, Tiozzo E, Ghione F, et al. Associations between gamma-glutamyl transferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2005;11(45):7109-17. DOI: 10.3748/wjg.v11.i45.7109
22. Lee DH, Jacobs Jr DR. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005;178:327-330. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027
23. Targher G, Seidell JC, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre Gr cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 1996;239:435-41. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1996.815000.x
24. Anderson ME, Allison RD, Meister A. Interconversion of leukotrienes catalyzed by purified gamma-glutamyl transpeptidase: concomitant formation of leukotriene D4 and gamma-glutamyl amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:1088-91. DOI: 10.1073/pnas.79.4.1088
25. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation*. 2004; 109: 1440. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120558.41356.E6
26. Franzini M, Corti A, Martinelli B, Del Corso A, Emdin M, Parenti GF, et al. Gamma-glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques-biochemical similarities with the circulating enzyme. *Atherosclerosis* 2009;202:119-27. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.023
27. Bozbaş H, Yıldırım A, Demir O, Cakmak A, Karacaglar E, Yilmaz M, et al. Serum gamma-glutamyltransferase activity is increased in patients with calcific aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 2008;17(4):371-5.
28. Cappelli S, Epistolato MC, Vianello A, Cappelli S, Mazzone A, Glauber M, et al. P.Aortic valve disease and gammaglutamyltransferase: accumulation in tissue and relationships with calcific degeneration. *Atherosclerosis* 2010;213(2):385-91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.063
29. Niida S, Kawahara M, Ishizuka Y, Ikeda Y, Kondo T, Hibi T, et al. Gamma-glutamyltranspeptidase stimulates receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor. *J Biol Chem* 2004;279:5752-6. DOI: 10.1074/jbc.M311905200
30. Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita S, Nimura Y, Tatsumi S, Katagiri N, et al. Overexpression of gammaglutamyltransferase in transgenic mice accelerated bone resorption and causes osteoporosis. *Endocrinology* 2007;148:2708-15. DOI: 10.1210/en.2007-0215
31. O'Neill TW, Marsden D, Silman AJ. Differences in the characteristics of responders and non-responders in a prevalence survey of vertebral osteoporosis. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int* 1995;5(5):327-34.
32. Naves M, Díaz López JB, Virgós MJ, O'Neill TW, Gómez C, Zaplana J, et al. Índices de participación y aspectos metodológicos de interés en un estudio de prevalencia de fractura vertebral en Asturias. *REEMO* 1993;2(5):29-32. DOI: 10.1007/BF01622254

Original

¿Debería la herramienta FRAX tener en cuenta otras variables para evaluar la fractura osteoporótica por fragilidad?

Carlos Gómez Alonso¹, Minerva Rodríguez García^{2,3}, Teresa Naves López¹, Mónica Llaneza Faedo¹, Carmen Palomo Antequera⁴, Laura Naves Mendivil¹, José Luis Fernández Martín^{1,3}, Manuel Naves Díaz^{1,3}

¹Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ²Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ³REDinREN del ISCIII. ⁴Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. ISPA. Oviedo

Resumen

Introducción y objetivo: el objetivo fue valorar la relevancia de variables no contenidas en el FRAX sobre la incidencia de fractura osteoporótica.

Material y métodos: participaron 316 mujeres > 50 años seguidas 8 años. Se evaluaron variables que recoge FRAX (edad, IMC, fractura previa, antecedentes parentales de fractura de cadera, hábito tabáquico, glucocorticoides, DMO cuello femoral) y que no recoge (edad de menarquia, menopausia, años fértiles y nuliparidad).

Resultados: edad y antecedentes parentales de fractura de cadera se asociaron con fractura de cadera, pero también edad de menopausia y años fértiles. La edad [odds ratio (OR) = 1,09, Intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,01-1,17)] y edad de menopausia [OR = 0,90, IC 95 % = (0,82-0,99)] se asociaron con fractura de cadera tras análisis multivariante ajustado por edad e IMC. IMC, DMO en cuello femoral y nuliparidad se asociaron con fractura de Colles. En el análisis multivariante, solo nuliparidad se asoció con fractura de Colles [OR = 4,59, IC 95 % = (1,59-13,26)]. La fractura mayor osteoporótica se asoció significativamente con antecedentes parentales de fractura de cadera, nuliparidad y años fértiles. En el análisis multivariante, antecedentes parentales de fractura de cadera [OR = 3,26, IC 95 % = (1,23-8,61)], nuliparidad [OR = 3,07; IC 95 % = (1,48-6,37)] y años fértiles [OR = 0,92, IC 95 % = (0,87-0,98)] se asociaron con fractura mayor osteoporótica.

Conclusiones: de las variables del FRAX, edad y antecedentes parentales de fractura de cadera se asociaron con incidencia de fractura mayor osteoporótica y de cadera, pero otras variables ginecológicas tuvieron un peso similar, lo que sugiere que deben ser tenidas muy en cuenta a la hora de realizar la anamnesis de las pacientes.

Palabras clave:
FRAX. Fractura mayor osteoporótica. Fractura de cadera. Incidencia. Variables ginecológicas.

Recibido: 01/06/2023 • Aceptado: 25/08/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: este artículo original ha sido financiado con una beca básica FEIOMM 2022 cuyo investigador principal es Carlos Gómez Alonso.

Gómez Alonso C, Rodríguez García M, Naves López T, Llaneza Faedo M, Palomo Antequera C, Naves Mendivil L, Fernández Martín JL, Naves Díaz M. ¿Debería la herramienta FRAX tener en cuenta otras variables para evaluar la fractura osteoporótica por fragilidad? Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):100-105

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00020

Correspondencia:

Manuel Naves Díaz. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. de Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: mnaves.huca@gmail.com

INTRODUCCIÓN

A pesar de existir un amplio arsenal terapéutico y de disponer de la densitometría ósea, muchos pacientes con riesgo de fractura osteoporótica por fragilidad no se diagnostican ni se tratan. En 2019, se estimaba que en nuestro país 2.985.000 de personas tenían osteoporosis, correspondiendo un porcentaje del 79 % de las mismas al género femenino. Del total de 1.827.000 mujeres con diagnóstico de osteoporosis solo el 36 % reciben tratamiento, existiendo una brecha en el mismo del 64 % (1). Se estima que hasta el 80 % de las personas que han tenido, al menos, una fractura por fragilidad carece de diagnóstico, no son correctamente identificadas y, por tanto, no reciben el diagnóstico ni el manejo posterior que debieran.

La preocupación por el manejo clínico de la osteoporosis ha estimulado el desarrollo de procedimientos para evaluar el riesgo de fractura, utilizando los principales factores de riesgo. Un grupo de expertos desarrolló un instrumento denominado FRAX para identificar las personas con un mayor riesgo de fracturarse en el periodo de 10 años subsiguientes a la evaluación, combinando los principales factores de riesgo de fractura, incorporando la densidad mineral ósea (DMO) cuando estuviera disponible (2). Entre los factores relacionados con las fracturas, la DMO disminuida ha sido identificada como el principal factor de riesgo por su íntima relación con la resistencia ósea. Se han identificado otros factores que también contribuyen de forma significativa al riesgo de fractura. Entre ellos, destacan: los antecedentes familiares e historia personal de fracturas por fragilidad, el bajo peso corporal, el hábito de fumar y la edad que, como es sabido, es uno de los predictores de fractura independientes de la DMO más importantes.

No obstante, debemos admitir que el FRAX no es una herramienta perfecta y, desde su nacimiento, se le achacan algunos defectos, como no haber contado con algunos factores de riesgo ampliamente tratados en la literatura como la DMO de columna, marcadores óseos, consumo de benzodiazepinas o antecedente de riesgo de caída (3-7). Por tanto, el objetivo de este trabajo fue valorar si variables no contenidas en este algoritmo, como algunas ginecológicas, deberían ser tenidas en cuenta en función de su efecto sobre la fractura por fragilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 316 mujeres mayores de 50 años que habían participado en el estudio EVOS cuyo protocolo inicial se diseñó para conocer la prevalencia de fractura vertebral a nivel europeo. También se les hizo cumplir un cuestionario administrado, diseñado específicamente para el estudio EVOS que tuvo un buen

índice de reproducibilidad (8,9). Este cuestionario contenía preguntas sobre variables clínicas: peso y altura para calcular el índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo relacionados con la osteoporosis como fractura previa, antecedentes parentales de fractura de cadera, hábito tabáquico y glucocorticoides más de 3 meses. Por otra parte, se analizaron otras variables como edad de menarquia, edad de menopausia, años fértiles y nuliparidad. En esta cohorte también se determinó la DMO en cuello femoral.

Esta cohorte fue seguida de forma prospectiva durante 8 años mediante 4 cuestionarios postales con objeto de conocer la incidencia de fractura osteoporótica no vertebral durante dicho periodo. Todas las fracturas osteoporóticas (cadera, Colles, húmero, costilla, pelvis y tibia), excluidas las de cráneo y extremidades, fueron confirmadas mediante radiografía o informe médico. El total de personas que participaron en el último seguimiento fue de 223, con un porcentaje de participación al octavo año de seguimiento del 81,3 % (excluyendo los fallecimientos), siendo los porcentajes de los 3 seguimientos postales previos del 87,1; 87,5 y 82,4 % respectivamente.

EVALUACIÓN DENSITOMÉTRICA

La DMO en el cuello de fémur se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham, MA). El coeficiente de variación (CV) fue del 1,9 % (10). El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un *phantom* de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de $0,0 \pm 0,1$ %.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 25.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student. Las variables cualitativas se analizaron mediante chi cuadrado.

Para analizar, a nivel multivariante, el efecto de los distintos factores de riesgo que utiliza o no utiliza FRAX en su cálculo sobre la incidencia de fractura osteoporótica no vertebral se utilizó regresión logística ajustada por edad e IMC.

RESULTADOS

En la tabla I se muestran las características clínicas basales de las variables utilizadas por la herramienta

FRAX y otras que este algoritmo no contempla como la edad de menarquia y menopausia, años fértiles y nuliparidad. La edad media fue de 65 años con un IMC 28,6 kg/m². La DMO en cuello femoral (0,683 g/cm²) se encontró en el rango de lo observado para población española entre 60-69 años que fue de 0,694 g/cm². Los antecedentes parentales de fractura de cadera fueron del 7,7 % y la prevalencia de fractura previa no

traumática fue de un 20 %. Menos del 10 % (8,5 %) habían tomado corticosteroides y 4,7 % de las mujeres eran fumadoras. Respecto a las variables ginecológicas y obstétricas destaca una menarquia de 14 años, menopausia de 48,8 años y 34,8 años de años fértiles. Un 17,5 % de las mujeres no habían quedado nunca embarazadas (nuliparidad).

A nivel univariante, de las variables que se utilizan para construir el algoritmo FRAX solo la edad y los antecedentes parentales de fractura de cadera se asociaron de forma significativa con la incidencia de fractura de cadera, pero también se asociaron la edad de menopausia y años fértiles (Tabla II). Destaca que entre las mujeres fracturadas no había ni ingesta de corticoides ni hábito tabáquico. El análisis multivariante ajustado por edad e IMC solo mostró que la edad: [odds ratio (OR) = 1,09, intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,01-1,17)] y la edad de menopausia: [OR = 0,90, IC 95 % = (0,82-0,99)] se asociaron con fractura incidente de cadera.

En el análisis univariante, el IMC, la DMO en cuello femoral y la nuliparidad se asociaron con la fractura incidente de Colles (Tabla III). En el análisis multivariante, solo la nuliparidad se asoció con fractura de Colles: [OR = 4,59, IC 95 % = (1,59-13,26)].

Para la incidencia de fractura mayor osteoporótica, en el análisis univariante, se asociaron significativamente los antecedentes parentales de fractura de cadera, nuliparidad y años fértiles (Tabla IV). En el análisis multivariante, tanto los antecedentes parentales de fractura de cadera: [OR = 3,26, IC 95 % = (1,23-8,61)], como la nuliparidad: [OR = 3,07, IC 95 % = (1,48-6,37)], y los años fértiles [OR = 0,92, IC 95 % = (0,87-0,98)] se asociaron con fractura mayor incidente osteoporótica.

Tabla I. Descripción de las características clínicas basales de la población a estudio

Características clínicas	Mujeres a estudio (n = 316)
Edad (años)	65,3 ± 9,0
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 4,3
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,683 ± 0,108
Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	24 (7,7 %)
Fractura no traumática previa (N, [%])	64 (20,4 %)
Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	27 (8,5 %)
Fumar actualmente (N, [%])	15 (4,7 %)
Edad de menarquia (años)	14,0 ± 2,0
Edad de menopausia (años)	48,8 ± 4,9
Años fértiles (años)	34,8 ± 5,2
Nuliparidad (N, [%])	55 (17,5 %)

Tabla II. Asociación de variables clínicas con presencia o no de fractura incidente de cadera

Fractura incidente de cadera		Sí (n = 11)	No (n = 305)	Valor de p
Variables incluidas en el FRAX	Edad (años)	72,7 ± 6,9	65,0 ± 8,9	0,005
	IMC (kg/m ²)	26,7 ± 4,4	28,6 ± 4,3	0,143
	DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,632 ± 0,062	0,684 ± 0,108	0,174
	Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	3 (27,3 %)	21 (7,0 %)	0,044
	Fractura no traumática previa (N, [%])	4 (36,4 %)	60 (19,9 %)	0,245
	Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	0 (0,0 %)	27 (8,9 %)	0,752
	Fumar actualmente (N, [%])	0 (0,0 %)	15 (4,9 %)	0,752
Variables no incluidas en el FRAX	Edad de menarquia (años)	14,0 ± 1,7	14,0 ± 2,0	0,996
	Edad de menopausia (años)	45,3 ± 4,6	48,9 ± 4,9	0,015
	Años fértiles (años)	31,3 ± 4,6	34,9 ± 5,2	0,022
	Nuliparidad (N, [%])	3 (27,3 %)	52 (17,1 %)	0,414

En cursiva se muestran los valores significativos entre ambos grupos.

Tabla III. Asociación de variables clínicas con presencia o no de fractura incidente de Colles

Fractura incidente de Colles		Sí (n = 15)	No (n = 301)	Valor de p
Variables incluidas en el FRAX	Edad (años)	65,0 ± 7,3	65,3 ± 9,0	0,910
	IMC (kg/m ²)	26,2 ± 3,1	28,7 ± 4,3	0,031
	DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,627 ± 0,045	0,685 ± 0,109	0,008
	Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	3 (27,3 %)	21 (7,0 %)	0,082
	Fractura no traumática previa (N, [%])	3 (25,0 %)	61 (20,5 %)	0,965
	Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	2 (13,3 %)	25 (8,3 %)	0,373
	Fumar actualmente (N, [%])	0 (0,0 %)	15 (5,0 %)	0,474
Variables no incluidas en el FRAX	Edad de menarquia (años)	14,3 ± 2,5	14,0 ± 2,0	0,602
	Edad de menopausia (años)	47,6 ± 6,9	48,8 ± 4,8	0,353
	Años fértiles (años)	33,0 ± 7,7	34,9 ± 5,1	0,389
	Nuliparidad (N, [%])	7 (46,7 %)	48 (16,0 %)	0,002

En cursiva se muestran los valores significativos entre ambos grupos.

Tabla IV. Asociación de variables clínicas con presencia o no de fractura mayor incidente osteoporótica

Fractura incidente de Colles		Sí (n = 36)	No (n = 280)	Valor de p
Variables incluidas en el FRAX	Edad (años)	67,2 ± 8,7	65,1 ± 9,0	0,175
	IMC (kg/m ²)	27,7 ± 3,8	28,7 ± 4,3	0,188
	DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,653 ± 0,074	0,686 ± 0,110	0,147
	Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	6 (16,7 %)	18 (6,5 %)	0,025
	Fractura no traumática previa (N, [%])	9 (25,0 %)	55 (19,9 %)	0,472
	Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	2 (5,6 %)	25 (8,9 %)	0,752
	Fumar actualmente (N, [%])	1 (2,8 %)	14 (5,0 %)	0,472
Variables no incluidas en el FRAX	Edad de menarquia (años)	14,6 ± 2,2	13,9 ± 2,0	0,075
	Edad de menopausia (años)	47,5 ± 5,7	49,0 ± 4,8	0,091
	Años fértiles (años)	32,6 ± 6,0	35,1 ± 5,0	0,009
	Nuliparidad (N, [%])	13 (36,1 %)	42 (15,1 %)	0,002

En cursiva se muestran los valores significativos entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la importancia de algunas variables ginecológicas no consideradas en la elaboración del algoritmo FRAX y que podrían tener su peso específico. Particularmente, destaca el efecto protector del retraso en la edad de menopausia sobre la incidencia de fractura de cadera o el efecto protector de los años fértiles o del embarazo sobre la fractura mayor osteoporótica.

Es claro que FRAX es un logro importante que ayuda a los clínicos a identificar a las personas que necesitan tratamiento para la osteoporosis y también a las personas que no lo necesitan. Además, es el único algoritmo que está basado y validado en muchas cohortes poblacionales con o sin DMO y disponible en diferentes idiomas. Puede ser igualmente útil como criterio de inclusión en el diseño de ensayos clínicos en los que la fractura sea un objetivo, pero también presenta limitaciones bien reconocidas (11).

Dentro de las limitaciones y las que aquí nos ocupan podemos destacar que la herramienta FRAX no ha sido validada en España (12). Por otro lado, FRAX no incluye variables que serían difíciles de obtener por parte de un médico de atención primaria como mediciones de actividad física, deficiencia de vitamina D, marcadores de recambio óseo o pérdida de masa ósea. Otra variable que no se considera son las caídas, a pesar de ser las caídas un factor de riesgo bien reconocido de fractura no vertebral, principalmente de fractura de cadera. El hecho de no tenerse en cuenta como factor a considerar es principalmente debido a la ausencia de métodos de evaluación estandarizados. Pudiera ser tal vez este un motivo por el que nunca se consideraron las variables ginecológicas en el algoritmo FRAX a pesar de tener un peso específico sobre el desarrollo de la fractura osteoporótica por fragilidad (13). También es posible que estas variables al circunscribirse solo al sexo femenino obligarían a disponer de dos calculadoras separadas por sexo, lo que podría resultar poco operativo.

Un estudio de nuestro entorno geográfico mostró que no todos los factores de riesgo incluidos en el FRAX resultaron significativos al comparar mujeres fracturadas con no fracturadas (14). De hecho, muestran significación la edad, la fractura previa y tener osteoporosis en la densitometría basal, pero no así el consumo excesivo de alcohol, los glucocorticoides, la artritis reumatoide, el IMC bajo ni los antecedentes de fractura de cadera en los padres, a pesar de ser considerados estos dos últimos factores de riesgo fuerte y muy fuerte en el FRAX (14). En nuestro caso, el IMC se asoció solo con fractura osteoporótica de Colles, asociación que se perdió en el análisis multivariante. Del mismo modo, los antecedentes de fractura de cadera en alguno de los padres se asociaron en los modelos univariantes con fractura osteoporótica de cadera y fractura mayor osteoporótica, si bien a nivel multivariante solo se mantuvo con la fractura mayor osteoporótica.

Hay autores que indican que la herramienta FRAX debería incluir alguna variable ginecológica como la menopausia, tanto la edad a la que se produce como su duración (15). Con los resultados de nuestro estudio no estamos cuestionando la utilidad de FRAX. Consideramos FRAX una herramienta de gran utilidad para valorar aquellas personas con un riesgo alto de fractura por fragilidad, pero sería interesante que los clínicos además de FRAX tengan en cuenta estas variables ginecológicas al hacer el examen clínico a una paciente mayor de 50 años, ya que estas variables han mostrado una asociación con la incidencia de fractura osteoporótica (13,16-20). En nuestro estudio, para la fractura de cadera, el retraso de un año en la menopausia disminuyó su incidencia un 10 %, similar al incremento en su riesgo (9 %) que tendría un año de envejecimiento. De forma similar, para la fractura mayor osteoporótica tener antecedentes parentales de fractura de cadera se asoció con un riesgo 3 veces superior, al igual que ocurre cuando hay nuliparidad. Por cada año fértil disminuyó el riesgo de fractura mayor osteoporótica un 8 %.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. El cuestionario que contenía preguntas sobre factores de riesgo de osteoporosis no fue auto administrado, sino administrado por un entrevistador, lo que podría haber sesgado algunas respuestas de los participantes. Algunas variables que recoge FRAX como artritis reumatoide, osteoporosis secundaria o ingesta alcohólica no pudieron evaluarse dado el diseño del cuestionario. Otra posible limitación, pero inevitable, es el tiempo transcurrido desde los cambios ginecológicos hasta la realización del estudio con la recogida de datos. Otra limitación podría ser el escaso número de fracturas osteoporóticas incidentes, así como el reducido número de mujeres en la cohorte estudiada ($n = 316$).

A pesar de estas limitaciones, creemos que este estudio posee también importantes fortalezas. Por un lado, la cohorte analizada participó en el estudio EVOS-EPOS, siendo el nuestro uno de los 5 centros que completaron todas las directrices del estudio. Por otro lado, la respuesta en los cuatro seguimientos postales realizados durante 8 años de seguimiento mostró una respuesta superior al 80 %, lo que ampliamente avala la representatividad de la muestra analizada (21).

A modo de resumen, algunas variables ginecológicas como edad de menopausia, años fértiles y nuliparidad deberían ser consideradas como factores de riesgo de fractura por fragilidad en las anamnesis de las pacientes. Estudios futuros deberían ayudar a clarificar si la utilización de estas variables ginecológicas junto con el FRAX podría mejorar la capacidad predictiva de esta herramienta tan ampliamente utilizada en la práctica asistencial.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Estudio Europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), Unión Europea (1991-1993); Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis (EPOS), Unión Europea (BIOMED 93-95), BMHI-CT 092-0182 (1993-1997); Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 94/1901-E); Retic REDinREN de ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023, RD16/0009/0017, RICORS2040 (Kidney Disease); Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152, IDI-2021-000080), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in

- Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9
2. Kanis JA; on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level. Technical Report. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, Sheffield, UK. World Health Organization. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. Available from: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
 3. Díez Pérez A. El debate sobre el FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:5-6.
 4. Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri A L, Schurmann L, Sanchez A. FRAX, un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina (Buenos Aires)* 2009;69:571-5.
 5. del Río L, Tebe, C, Johansson H, Gregorio S, Estrada S, Espallargues M. Aplicación del método de evaluación del riesgo absoluto de fractura (FRAX) en población española. *Rev Mult Gerontol* 2009;19(Supl. 1):17.
 6. González Macías J, Marín M, Vila J, Díez Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;123(3):85-9.
 7. McGrother CW, Donaldson MMK, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002;13:89-96.
 8. O'Neill TW, Cooper C, Algra D, Pols HAP, Agnusdei D, Dequeker J; on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Design and development of a questionnaire for use in a multicentre study of vertebral osteoporosis in Europe: The European vertebral osteoporosis study (EVOS). *Rheumatology in Europe* 1995;24:75-81. DOI: 10.1007/s198-002-8343-6
 9. O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, Diaz Lopez JB, Hozzowski K, Johnell O, et al. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Int J Epidemiol* 1994;23:559-65. DOI: 10.1093/ije/23.3.559
 10. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, Gomez-Alonso C, Cannata-Andia JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19(8):1161-6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
 11. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:192-7. DOI: 10.1007/s11914-010-0032-1
 12. Azagra Ledesma R, Prieto Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista E, Díaz Pérez A; en representación del grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2011;136(14):613-9. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.09.043
 13. Naves M, Díaz López JB, Gómez C, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andia JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int* 2005;16(12):2013-7. DOI: 10.1007/s00198-005-1983-4
 14. Azagra R, Roca G, Martín Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2015;144(1):1-8. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.014
 15. Minaković I, Zvekić-Svorcan J, Janković T, Vuksanović M, Mikić D, Bošković K. Early menopause and risk of fractures – A preventable gap. *Iran J Public Health* 2023;52(3):534-41. DOI: 10.18502/ijph.v52i3.12136
 16. Perez Cano R, Galan Galan F, Dilsen G. Risk factors for hip fracture in Spanish and Turkish women. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S69-72. DOI: 10.1016/8756-3282(93)90353-C
 17. Wang Q, Huang Q, Zeng Y, Liang JJ, Liu SY, Gu X, et al. Parity and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int* 2016;27(1):319-30. DOI: 10.1007/s00198-015-3351-3
 18. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howardet BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination. *Menopause* 2017;24(4):371-8. DOI: 10.1097/GME.0000000000000775
 19. Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, Kosmidou N, Artzouchaltzi AM, Christou K, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2019;63(2):213-24. DOI: 10.1007/s12020-018-1746-6
 20. Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Yoon JW, Lee DY. Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2030405. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30405
 21. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Rodríguez-Rebollar A, Palomo-Antequera C, Martín-Virgala J, Martín-Carro B, et al. Efecto de la fragilidad y la sarcopenia sobre el riesgo de caídas y de fracturas osteoporóticas en población no seleccionada. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2020;12(3):81-6. DOI: 10.4321/S1889-836X2020000300002

Original

Efficacy of an oral collagen therapy compared with intra-articular therapies (hyaluronic acid and platelet-rich plasma) to treat knee osteoarthritis

Eduardo Álvarez Lozano¹, Alejandro González Parás¹, Ramón Quintanilla Loredo¹, Margia Victoria Cerda García¹, Francisco Forriol², Beatriz Bravo Molina²

¹Orthopaedic Surgery Department. Hospital Eleuterio González. School of Medicine. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México.

²School of Medicine. Universidad CEU-San Pablo. Campus de Montepríncipe. Madrid, Spain

Abstract

Introduction: osteoarthritis is a chronic and progressive disease. It affects over 30 % of people older than 60. Osteoarthritis is currently recognized as a multifactorial disease. Various conservative treatments are used in the management of knee osteoarthritis (NSAIDs, analgesics, and intra-articular therapy). We conducted a randomized clinical trial to determine if a 10 g therapy of hydrolyzed collagen along with 100 mg fucoidan (Hydroidan pro, Acten, Switzerland) is more effective than intra-articular therapies.

Methods: we divided patients into 3 groups. The first group received 23 g of ACTEN®, daily, for 3 months. The other groups received a single intra-articular injection of hyaluronic acid (5 ml) or platelet-rich plasma (3 ml). We used the WOMAC scale, the SF-12 scale, and the VAS for pain at baseline, and 4, 12, and 24 weeks later.

Results: we enrolled 108 patients with grade II-III knee osteoarthritis who underwent a 24-week follow-up study. The mean age was 57 years (53-65). The three groups showed low scores in the WOMAC group ($p < 0.001$). The collagen with fucoidan group had lower WOMAC and VAS scores compared with the hyaluronic acid and platelet-rich plasma groups at 24 weeks ($p < 0.001$).

Conclusions: collagen along with fucoidan taken orally, daily, for 12 weeks seem to have better results in the WOMAC and VAS scales compared with intra-articular therapies such as hyaluronic acid or platelet-rich plasma. Combined oral and intra-articular therapies should be tried to determine their efficacy profile.

Keywords:

Knee.
Osteoarthritis.
Cartilage.
Fucoidan.
Hyaluronic acid.
Platelet-rich plasma.

Received: 02/06/2023 • Accepted: 13/09/2023

The department of Orthopedic Surgery of Hospital Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México has been offered to conduct this study. The products used have been donated by the company itself. The authors have declared no conflicts of interest with the products used. There are many possibilities currently available in the market and we have chosen the one that responded to our requirements, without having any commercial interests or being funded or paid for the products used.

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

Álvarez Lozano E, González Parás A, Quintanilla Loredo R, Cerda García MV, Forriol F, Bravo Molina B. Efficacy of an oral collagen therapy compared with intra-articular therapies (hyaluronic acid and platelet-rich plasma) to treat knee osteoarthritis. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):106-114

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00021

Correspondence:

Beatriz Bravo Molina. School of Medicine.
Universidad CEU-San Pablo. Campus de
Montepríncipe. 28668 Alcorcón. Madrid, Spain
e-mail: beatriz.bravomolina@ceu.es

INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is currently recognized as a multifactorial disease in which various factors can generate and perpetuate damage to articular cartilage, with the subsequent response of the synovial membrane and subchondral bone. Knee OA has been regarded as a purely mechanical condition, with the emphasis on joint overloads associated with axis changes, traumatic injuries, and multi-ligament instabilities. When chondral extracellular matrix (ECM) is compromised, there is less water retention and the tissue loses resistance, resilience, and elasticity to compression, thereby increasing damage to the surrounding tissue. Due to the low rate of cell turnover and poor reparative capacity, the cartilage fails to compensate for the damage sustained (1,2). Regardless of the original cause of the damage, synovial membrane fibroblasts respond by secreting various cytokines and inflammatory factors (IL-1, TNF- α , TGF- β , IL-8, among others) (3,4). These inflammatory factors remain present in the joint, regardless of the corrective treatment of the original cause of chondral damage (ligament stabilization, fracture reduction, axe correction, etc.), being able to maintain the progression of the damage (1,2,5).

Currently, various conservative treatments are used to treat knee osteoarthrosis, including drug therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesics (AAS, paracetamol). Also, natural products, like glycosaminoglycans, chondroitin-sulfate, or collagen are advised. Intra-articular therapy involves the restoration of the usual biological properties, viscosity and elasticity, and synovial fluid using hyaluronic acid, which regulates various cellular activities and restores the properties of synovial fluid. On the other hand, platelet-rich plasma (PRP), that uses a high concentration of platelets (2 to 4 times higher), releases growth factors with chondrogenic properties and anti-inflammatory cytokines.

The objective of this study is to determine if an oral therapy based on 10 g of hydrolyzed collagen along with 100 mg fucoidan (Hydroidan Pro, Acten, Switzerland)—a sulfated polysaccharide that comes from some types of brown algae and has proven to help reduce inflammatory factors—effectively reduces symptoms of grade II-III gonarthrosis on the Kellgren and Lawrence scale compared with intra-articular hyaluronic acid, or intra-articular platelet-rich plasma.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN AND ETHICAL ASPECTS

This was a prospective, longitudinal, analytical, randomized, and single-blind study to assess the efficacy profile of an oral therapy (10 g hydrolyzed collagen along with 100 mg fucoidan, Hydroidan Pro, Acten,

Switzerland) compared with intra-articular treatments (hyaluronic acid and platelet-rich plasma) to treat knee osteoarthritis. A digital app for randomization (<https://www.randomizer.com>) was used to allocate patients to 3 different groups. Following the center review board approval (OR17-00016) patients were actively recruited in the Department of Orthopedics and Traumatology. All patients provided their prior written informed consent to participate in the study. This study was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The resources and funding to conduct this study were provided by our hospital Department of Orthopedics and Traumatology.

PARTICIPANTS AND STUDY SUBJECTS

From October 2017 through November 2019, we invited all patients aged between 40 and 90 years with diagnosed knee osteoarthritis (based on the American College of Rheumatology criteria), a > 12-month history of symptoms, and grade II-III osteoarthritis in the Kellgren-Lawrence classification to join our study. Exclusion criteria included pregnant or breastfeeding woman, rheumatoid arthritis, knee surgery or arthroscopy, use of intra-articular steroids, hyaluronic acid, or platelet-rich plasma in the previous 9 months, cancer in the past 5 years, glucosamine and chondroitin therapy in the previous 6 months, smokers (20 or more packs of cigarettes/year), alcohol users (50 or more grams/week), comorbidities such as gout (uric acid of 6.8 mg/dL or more), chronic renal disease (GFR < 60 mL/min/1.73 m²), non-controlled diabetes mellitus (Hb1Ac > 7 %), non-controlled hypertension (> 120/> 80 or more), or patients who were participating in different studies. Exclusion criteria included a follow-up or missing a dose of the oral treatment.

During recruitment period from October 2017 through November 2019, a total of 301 patients were scheduled to evaluate the clinical and radiographic criteria. However, 190 patients were ineligible (78 patients, Hb1Ac > 7; 34 patients, BP > 120/> 80; 32 patients: Kellgren-Lawrence grade I or IV; 31 patients on steroid therapy 9 months prior; 10 patients on glucosamine or chondroitin therapy 6 months prior; 5 patients with a history of cancer in the past 5 years); and 3 patients refused to participate in the study. A total of 108 patients were included in the study in 3 groups: group 1: $n = 36$, group 2: $n = 36$, and group 3: $n = 36$. No patients were lost or excluded at the follow up.

No differences were observed for any demographic or clinical outcome variable.

The baseline characteristics included age, biological sex, height, weight, BMI, Kellgren-Lawrence grade and knee. The baseline score of the three groups showed no statistically significant differences. The mean age was 57 (53-65) years. Twenty-six patients (24.1 %) were men and eighty-two (75.9 %) were women. The mean body

mass index was $30.9 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$, being most patients ranked as grade I obesity. A total of 46 patients (42.6 %) were grade II according to the Kellgren-Lawrence scale while 62 (57.4 %) were grade III. A total of 45 (41.7 %) had more pain in their right knee and 63 (58.3 %) in their left knee (Table I and Fig. 1).

This study proposed a 1:1:1 randomization into the 3 groups. A correlative identification number was given after the informed consent was signed. The patients enrolled were assigned to one of three groups (group 1, collagen-fucoidan; group 2, hyaluronic acid, and group 3, platelet-rich plasma). Patients were randomized by a staff member from our hospital who wasn't engaged in this study.

Group 1 (hydrolyzed collagen plus 100 mg of fucoidan, Hydroidan Pro, Acten, Switzerland) received a single

dose of a saline solution (5 mL) as placebo, and a 23 g dose of Hydroidan Pro orally, daily, for 24 weeks. Group 2 (hyaluronic acid) received a single dose of hyaluronic acid (5 mL) and a 23 g dose of chlorophyll as placebo. Group 3 (platelet-rich plasma) received a single dose of platelet-rich plasma (3 mL) and a 23 g dose of chlorophyll as placebo. Collagen and chlorophyll were changed to a metal-like plastic bag and the syringes of saline solution and hyaluronic acid or platelet-rich plasma were personally delivered to the doctor working on the knee infiltrations.

Infiltration technique

All infiltrations were performed by the same physician. Patients laid down in prone position. Asepsis and antisepsis were achieved with povidone iodine 8 %, then a sterile field was used to delimitate the working area. Patients were infiltrated with 3 mL of lidocaine (20 mg/mL) for anesthesia. The external suprapatellar technique was used in 102 patients (96.2 %) and the external subrotulian technique in 4 (3.7 %), which was left to the physician's criterion. After infiltration, the area was covered with a band-aid and the knee was flexed. Prophylactic antibiotics were not administered.

OUTCOME MEASUREMENTS

Demographic characteristics (age, biological sex, weight, height, and BMI), Kellgren-Lawrence classification, affected knee and comorbidities were addressed and col-

Table I. Demographic aspects of the patients	
Sex (n [%])	
Men	26 (24.1 %)
Women	82 (75.9 %)
Age	57 (53-65)
BMI n (SD)	30.9 ± 5.4
Kellgren-Lawrence scale (n [%])	
II	46 (42.6 %)
III	62 (57.4 %)
Knee affected (n [%])	
Right	45 (41.7 %)
Left	63 (58.3 %)

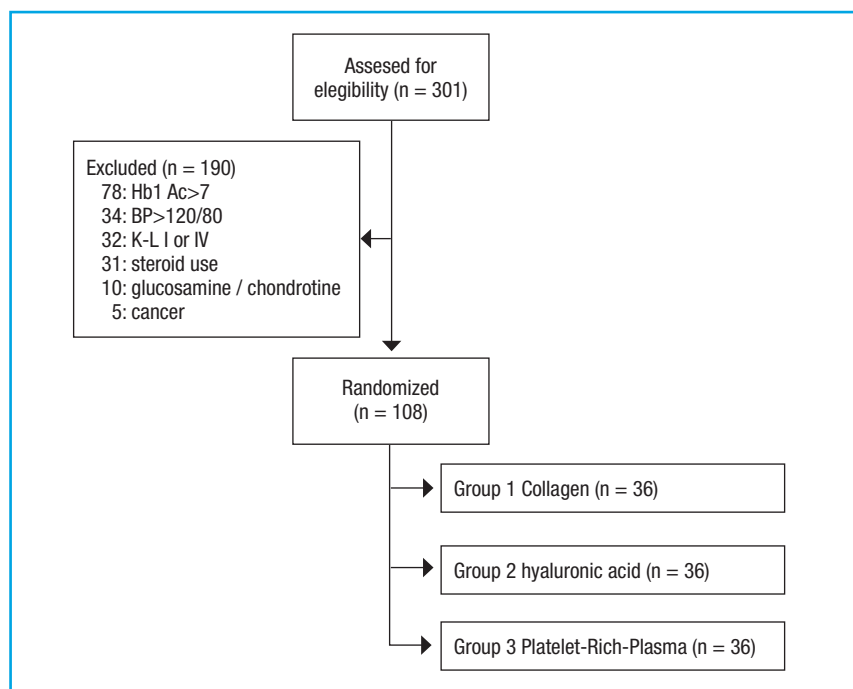


Figure 1. Flowchart of the patients' randomization.

lected. We used the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), the SF-12, and the VAS scale at baseline, and 4, 12 and 24 weeks later. The primary endpoint was the WOMAC scale at the 24-week follow-up compared to baseline. The secondary endpoints were the VAS and the SF-12 scale at the 24-week follow-up compared to baseline. The WOMAC scale used was the 3.1 version (0-96). The SF-12 scale was the 2 version one (both bphysical and mental). The VAS scale was the linear one (0-10).

STATISTICAL ANALYSIS

The study sample size was calculated using an adjusted mean estimation formula in two populations, with an expected decrease of 60 ± 15 points for WOMAC in group 1 (Hydroïdan Pro) vs 50 ± 10 points in the remaining therapies, with an 80 % statistical power and a two-tailed significance level of 5 %. At least, a total of 29 patients were required per treatment group.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS version 25 statistical package (Armonk, NY; IBM Corp.). The main characteristics of the population were described. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. The continuous ones as means \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range), after assessing the normality of data distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. The intra-group comparisons of the different scores obtained throughout the different evaluations were performed using the Wilcoxon test. For intergroup comparisons, the deltas (Δ) of the differences of each measurement with respect to the baseline scores were calculated and compared using the Kruskal-Wallis test. *Post hoc* analysis with Bonferroni correction was used to identify significant measurement or inter-group differences over time. *p* values < 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

A comparison of the WOMAC score (at baseline, and 4, 12 and 24 weeks later) was made. In the three groups (Hydroïdan Pro, HA, and PRP) lower scores were seen at the 24-week follow-up, with a mean reduction from 84 down to 15 points in group 1 (Hydroïdan Pro) (*p* < 0.001), 86 down to 41 points in group 2 (HA) (*p* < 0.001), and 84.5 down to 38.5 in group 3 (PRP) (*p* < 0.001) (Table II). After a *post-hoc* analysis, we found score differences on weeks 4, 12 and 24 compared with the baseline evaluation of the 3 lines (*p* < 0.001).

Compared with the level of pain reported by the visual analogue scale, we found a significant reduction in the 3 groups, with a mean 8 to 1 points in group 1 (Hydroïdan Pro) (*p* < 0.001), 8 to 2 in group 2 (HA) (*p* < 0.001) and 8 to 1.5 in group 3 (PRP) (*p* < 0.001) (Table III). After the *post-hoc* analysis, pain reduction was significantly less in each of the evaluations (on weeks 4, 12, and 24) compared with the baseline score (*p* < 0.05).

After the Δ of change in the WOMAC scale on the score's calculation on weeks 4, 12 and 24 weeks compared with baseline, we found a reduction of 23.5, 15.5, and 15 points on week 4; 50, 32.5, and 31 on week 12; and 68, 46, and 46.5 on week 24 in all groups (Hydroïdan Pro, HA and PRP, respectively) (*p* < 0.001). Additionally, the Hydroïdan Pro group showed minor WOMAC scores compared with patients treated with hyaluronic acid and platelet-rich plasma (*p* < 0.001) (Fig. 2 and Table IV).

The lower pain reported with the VAS at the follow-up was significantly different among the groups, with lower scores being reported in patients treated with Hydroïdan Pro compared with those treated with HA on weeks 4, 12, and 24 (*p* = 0.016, *p* < 0.002, and *p* < 0.001, respectively) and those treated with PRP on week 12 (*p* = 0.0031).

Table II. WOMAC scores of the 3 groups in the different weeks at the follow-up

Group	Baseline	4 weeks	12 weeks	24 weeks	<i>p</i>
Collagen-Fucoidan	84 (82-88)	59.5 (57.2-64.7)	37 (33-39)	15 (12-18)	< 0.001
Hyaluronic acid	86 (82.2-89)	68.5 (64-72)	53 (50-57)	41 (39-43)	< 0.001
Platelet-rich plasma	84.5 (82-89)	70 (67.2-73)	54 (51.2-57.7)	38.5 (34-42)	< 0.001

Table III. VAS score of the 3 groups in the different weeks at the follow-up

Group	Baseline	4 weeks	12 weeks	24 weeks	<i>p</i>
Collagen-Fucoidan	7 (5-8)	5 (4-7)	4 (2-6)	3 (2-5)	< 0.001
Hyaluronic acid	8 (6-9)	5 (4-7.7)	5 (3.5-8)	5 (4-7)	< 0.001
Platelet-rich plasma	7 (6-9)	5 (4-7)	5 (3-6)	5 (3-6)	< 0.001

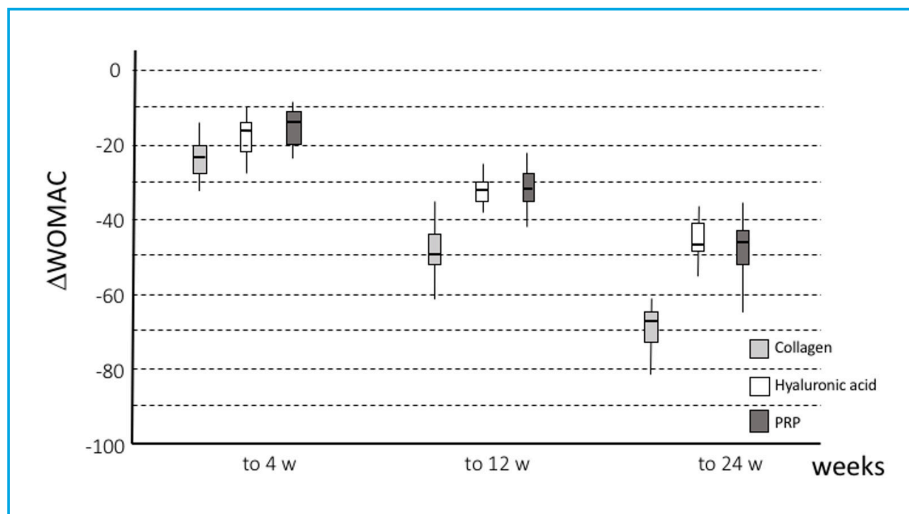


Figure 2. WOMAC scores of the 3 groups at the complete follow-up compared with baseline scores.

Table IV. WOMAC and VAS scores of the 3 groups at the 24-week follow-up compared with baseline values

	Collagen	HA	PRP	<i>p</i>
WOMAC	68 (65-72.7)	46 (41-47.7)	46.5 (43-52.5)	< 0.001
VAS	7 (6-8)	6 (4.2-7)	6 (5-8)	< 0.001

Also, we found lower scores in the PRP group compared with the HA group on week 12 ($p = 0.031$).

No adverse events occurred at the follow-up that were associated with the use of drugs. Three cases (2.7 %) of pain in the infiltration site for 3 or more days were reported: 2 in the hyaluronic acid group and 1 in the Hydrodan Pro group.

DISCUSSION

The use of viscosupplementation in knee OA is extensive and fraught with heterogeneous trials with conflicting conclusions (6). There are two types of viscosupplementation hyaluronates and hylan. Hyaluronates are sodium hyaluronate and can be considered a drug as its mechanism of action is described mainly through a pharmacological mechanism that stimulates the endogenous synthesis of HA, which explains the extended duration of action. Hylan is considered an intra-articular implant since its mechanism of action is mainly through a physical mechanism. However, the mechanism of action of these products is not completely clear (7). By means of viscosupplementation, the production of IL-1 and other mediators of inflammation decreased. Likewise, the production of metalloproteinases (MMP's) that degrade the articular cartilage decreased. In regard to the adverse events, although they have a good safety and tolerance profile, pain,

swelling and effusion may occur in the infiltration area, known as temporary arthralgia, although some cases of pseudogout arthritis due to deposits of calcium pyrophosphate crystals have also been reported (7,8).

Within the biological treatment of osteoarthritis, PRP must be considered. PRP include a higher number of platelets than normal blood values. Platelets are enucleated cells traditionally characterized as main actors of the process of hemostasis, which is mediated by the release of proteins during its activation. PRP can be obtained and prepared from an individual's peripheral venous blood, through one or two subsequent centrifugation steps and with the use of basic laboratory materials or equipment (9). PRP is an effective intervention to treat knee OA without an increased risk of adverse events (10). The single administration of high volume pure PRP provided significant clinical benefit for 84.2 % of responders three months after the procedure. The KOOS total score significantly increased six months after the procedure, pain also significantly decreased and no difference was observed on MRI parameters (11). There are so many and such varied uses that detractors attribute this great variety of clinical applications and therapeutic benefits to a commercial benefit rather than a true effect on their "regenerative" capacity. The fact that platelets secrete growth factors and active metabolites leads us to believe that their use can have a positive influence in clinical cases that require rapid healing and tissue regeneration.

Advocates of this technique maintain that growth factors stimulate the synthesis of proteoglycans, aggrecans, and type II collagen by chondrocytes; induce synovocyte proliferation, reduce catabolic effects of cytokines, such as interleukin-1 (IL-1) and MMP's, and the fact that it is an autologous preparation exempts it from harmful effects on joint tissues of patients (7,8). Among controversial issues regarding PRP, the lack of consensus on the exact composition stands out. Another frequent inconsistency is the composition of PRP and the heterogeneity of available techniques for its preparation. Several commercial presentations can vary significantly in the number of platelets, leukocytes, and erythrocytes. The initial centrifugation of the patient's blood separates red blood cells from plasma. Separated plasma may contain various concentrations of platelets with or without white blood cells. The platelets contained in this plasma can be further activated using thrombin, calcium chloride, calcium gluconate, freezing, and thawing, and this is subsequently applied to the area of injury as an infiltration while still liquid (12). This type of treatment can be conducted as a minimally invasive, outpatient treatment, providing a preparation directly to the area of injury with an immediate release of growth factors.

But for years the use of natural products that could "regenerate" cartilage has been defended. Among which are nutraceuticals, food products that have beneficial consequences for the body and can even act as drugs. Food products without any process or study must be distinguished from those found in nature or manipulated somehow. Collagen of animal origin is found in animal food and many collagen supplements are also sold. However, having them does not guarantee that it will be absorbed by the body. These supplements need to be administered through a vehicle that allows its complete intestinal absorption so they can have an effect. In our case, collagen is added to a gel that allows the slow absorption of most of its collagen content. In addition, it is associated with another natural product, the extract of an algae, fucoidan, which is not a food, but has proven anti-inflammatory effects. Hence, there is a great variability of results in the different studies conducted, since not all collagens have the same quality or the same absorption capacity. As Deal and Moskowitz (13) put it, the name alone is not enough; you must know the doses, manufacturing and origin of the products that are indicated, because they're not all the same.

The intake of hydrolyzed collagen has been associated with pain relief and increased function in patients with OA. It has been suggested to use pharmaceutical grade hydrolyzed collagen as a modifying agent to treat OA based on the mechanisms of action of collagen as a tissue stimulant. Collagen as a nutritional supplement has been researched for the management of patients with OA and other types of joint pain. Experimental studies with bovine cartilage and cell cultures have shown that the administration of hydrolyzed col-

lagen peptides increases type II collagen synthesis by chondrocytes (14). Moskowitz et al. (12) treated 52 patients of 56 years of age, with four treatments, three collagen preparations and egg albumin as control. During the study, patients were allowed to continue to use the analgesics or anti-inflammatory agents that they used to treat their symptoms before the study, maintaining a stable dose throughout their participation. All three collagen preparations were significantly superior to egg albumin in reducing pain compared to baseline. Side effects included mainly "an uncomfortable heaviness in the stomach". At the end of the test cycle with any of the collagen-containing preparations, analgesic consumption was significantly reduced compared to consumption before treatment, in contrast to the control group. No radiographic changes were seen during the study period. Lab test results indicated no changes in liver function studies or antibody titers in the 3 types of collagens studied (1). The authors suggested that collagen has a direct analgesic effect or that collagen administration provides a source of amino acids that act to improve matrix structure. Although this study describes an effect of collagen in the management of OA pain, factors such as variation in the degree of disease progression at the time of inclusion in the study, the inclusion of hips and knees as joints to be analyzed, the use of a not widely used outcome measurement scale, and a significant dropout rate represent caveats in the interpretation of research results (15).

Another study (16) administered daily 10 g of hydrolyzed collagen to over 100 patients from 1 to 6 months. Participants receiving the collagen had significantly higher plasma levels of hydroxyproline and a major component of collagen than those in the placebo group. Although these studies were open-label trials, which means that there is a limited level of scientific evidence, we can see the high degree of safety of use with a dose of 10 g/day of pharmaceutical grade hydrolyzed collagen.

Luo et al. (17) conducted a study in patients with knee osteoarthritis who received collagen, along with glucosamine and chondroitin sulfate in one group, with a control group who received placebo. At 12 weeks, the administration improved the experimental group regarding not only pain but also quality of life.

For Campbell et al. (18) intra-articular PRP is a viable treatment for knee OA and has the potential to lead to symptomatic relief for up to 12 months. There appears to be an increased risk of local adverse reactions after multiple PRP injections. Intra-articular PRP offers better symptomatic relief to patients with early knee degenerative changes. In the short-term follow-up (≤ 1 year), intra-articular PRP injection is more effective in terms of pain relief and function improvement to treat patients with knee OA than HA and placebo (17), and there is no difference in the risk of an adverse event between PRP and HA or placebo (20). Di Martino et al. (21) enrolled 167 patients with knee OA (Kell-

gren-Lawrence grade 0-3) randomized to undergo 3 blinded weekly intra-articular injections of either PRP or HA. Patients were prospectively assessed before treatment and for a median follow-up of 64 months. Both treatments effectively improved the knee functional status and symptoms over time up to 24 months. The PRP group still presents significantly higher values compared to baseline and HA though not statistically significant compared to baseline. A comparative analysis showed no significant intergroup difference in any of the clinical scores at any follow-up point. The median duration of patient subjective perception of symptomatic relief was 9 months for HA and 12 months for PRP. The latter did not provide an overall superior clinical improvement compared to HA in terms of symptomatic-functional improvement at different follow-up points or effect duration. Filardo et al. (22) included 192 patients with unilateral symptomatic knee with chronic pain or swelling with a Kellgren-Lawrence score of 0-3 on the X-rays. Patients underwent 3 weekly intra-articular injections of either PRP or HA. Both treatments proved effective improving the knee functional status and reducing symptoms with IKDC scores being obtained in both the PRP group and in the HA group. The comparative analysis of the 2 treatments showed no significant intergroup difference at any follow-up evaluation in any of the clinical scores used.

Hydroidan Pro is composed by 10 g of hydrolyzed collagen with 100 mg fucoidan. Fucoidan is a generic term for a class of molecules that are a class of polysaccharides composed of a main chain of fucose, fucopyranose, and natural sulfate, which are found in brown algae (echinoderms) and account for over 40 % of the dry weight of cell walls of algae. They have a wide spectrum of activity in biological systems. Its main function is to form a gel network to protect the floating structures of algae from drying out as they are exposed to air while their root and much of the stem are submerged in seawater (23). Fucoidan can be used in cosmetics, functional foods, dietary supplements, and in pet, livestock and aquaculture food supplements. To date, fucoidan has not been developed as a regulated therapeutic product yet. However, research on the use of fucoidan, specifically the one extracted from *Fucus vesiculosus*, has recently gained interest due to its biological activities and potential medical applications (24). Animal models of collagen-induced arthritis showed that orally administered fucoidan successfully inhibited pain (25). One of the physio-pathological components of great importance in the etiology of pain and inflammation in OA is the one associated with selective blocking of the migration and accumulation of neutrophils to the joint and the release of inflammatory mediators. This is related to its action on adhesion molecules found in platelets (P-selectins), and leukocytes (L-selectins), which theoretically prevents the passage of inflammatory cells to tissue spaces, attenuating inflammation. Carvalho et al. (23) demonstrated the effect of fucoidan to inhibit neutro-

phil infiltration and reduce the levels of pro-inflammatory cytokines and the symptoms of OA were inhibited by 52 % during 12 weeks of oral administration. There was no reduction of TNF- β as a marker of inflammation. However, an accompanying study with healthy volunteers showed a reduction of IL-6, a marker of chronic inflammation. In an injection-induced arthritis model of zymosan^o, a carbohydrate used to induce sterile inflammation experimentally, in knees of rats, the administration of a fucoidan preparation (*F. vesiculosus*) administered at intraperitoneal doses of 15 mg/kg, 30 mg/kg, and 50 mg/kg, 1 hour after the induction of joint inflammation reduced cell migration significantly. The dose of 30 mg/kg also improved the loss of glycosaminoglycans caused by zymosan^o.

A small clinical trial (24) explored the use of a preparation of fucoidan (85 % w/w), *Macrocystis pyrifera* (10 % w/w) and *Laminaria japonica* (5 % w/w) in 12 subjects with OA randomized to take either 100 mg or 1000 mg capsules (75 mg or 750 mg fucoidan) orally for 12 weeks. There was a dose-response improvement in the participants. The lower dose reduced the average score by 18 %, while the higher dose improved the score by 52 %. They found also a reduction of leukotriene B4 and prostaglandin E2. The reduction of mediators of inflammation was associated with a reduction of joint pain. Predominant cells related to the inflammatory process induced in the ankle were granulocytes, not lymphocytes. The injection of fucoidan (10 mg/kg) reduced interactions between leukocytes and endothelial cells, and the number of cells decreased by nearly 60 % (26).

Intra-articular collagen injection with ChondroGrid (CG) a hydrolyzed (< 3 kDa) bovine collagen injectable formulation was injected in 70 patients affected by Kellgren Lawrence grade 1 to 4 knee OA and BMI < 30. These patients were given 3 CG injections and followed up for 6 months after the last administration. At the last follow-up, they showed a 50 % reduction of their median Lequesne score, a 50 % reduction of their VAS score at rest and in motion, and a ≥ 50 % reduction in all other scores under consideration (27). De Luca et al. (28) studied 20 patients with Kellgren Lawrence grade 1 to 4 knee OA who received three 4 mg/2mL injections of bovine hydrolyzed < 3 kDa type I collagen (ChondroGrid), 2 weeks apart. These patients were retrospectively assessed to compare scores collected before and 15, 45, and 225 days after the first injection. ChondroGrid induced type-II and inhibited type-I collagen deposition. Patients showed a 44 % Lequesne score and a 55 % VAS at moving score reduction.

Comblain et al. (29) demonstrated that a mixture of curcuminoids extract, hydrolyzed collagen, and green tea extract (COT) inhibited inflammatory and catabolic mediator's synthesis by osteoarthritic human chondrocytes. The compounds were more efficient inhibiting the interleukin-1 β stimulated matrix MMP-3 expression than curcuminoids extract alone. In interleukin-1 β -stimulated human chondrocytes, nitric oxide,

interleukin-6 and matrix MMP-3 productions reduced significantly with curcuminoids extract alone or together with hydrolyzed collagen and green tea extract (14). The COT mixture has beneficial effect on OA physiopathology by regulating the synthesis of key catabolic, inflammatory and angiogenesis factors.

Study limitations: the groups couldn't be completely blind because in one of them blood was drawn while in the other 2 it wasn't. It would be necessary to continue the study for a longer time to know if there are imaging changes. Ultrasonography or MRI could be useful for evaluation purpose. However, it complicates the control of these patients. On the other hand, they are not exclusive treatments, so the combination of intra-articular injections of HA or PRP along with oral treatment of hydrolyzed collagen should be tried.

Prolonged treatments with oral collagen, in combination or not with other therapies, can be useful in patients with OA to slow down the degenerative process with the occurrence of few adverse events. Few clinical scientific studies have been published to this date, so we recommend going deeper into their results to better understand their mechanism of action.

Hydrolyzed collagen along with fucoidan, taken orally daily for 12 weeks, seems to have better results in the WOMAC and VAS scales compared with intra-articular therapies such as hyaluronic acid or platelet-rich plasma. Combined oral and intra-articular therapies should be tried to determine the efficacy profile.

REFERENCES

- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49. DOI: 10.1002/art.1780290816
- Pereira D, Ramos E, Branco J. *Osteoarthritis Acta Med Port* 2015;28:99-106. DOI: 10.20344/amp.5477
- Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:665-73. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.130
- Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 2012;51:249-57. DOI: 10.1016/j.bone.2012.02.012
- Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L, Batlle-Gualda E; Artrocad Study Group. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Rheu* 2009;61:158-65. DOI: 10.1002/art.24214
- Johal H, Devji T, Schemitsch EH, Bhandari M. Viscosupplementation in knee osteoarthritis: evidence revisited. *JBJS Rev* 2016;4:11-111. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.15.00098
- Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *J Am Med Assoc* 2001;286:188-95. DOI: 10.1001/jama.286.2.188
- Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60. DOI: 10.1016/S1098-3597(01)90069-9
- Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:910-3.
- Xing D, Wang B, Zhang W, Yang Z, Hou Y, Chen Y, Lin J. Intra-articular Platelet-Rich Plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. *Int J Rheum Dis* 2017;20:1612-30. DOI: 10.1111/1756-185X.13233
- Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmenni A, Dehaut F-X, El Ghobeira G, et al. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: A prospective routine care study. *Int J Mol Sci* 2019;20:1327. DOI: 10.3390/ijms20061327
- Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:87-99. DOI: 10.1053/sarh.2000.9622
- Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:379-25.
- Comblain F, Sanchez Ch, Lespoune I, Balligand M, Serisier S, Henrotin Y. Curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract synergically inhibit inflammatory and catabolic mediator's synthesis by normal bovine and osteoarthritic human chondrocytes in monolayer. *PLoS One* 2015;10:e0121654. DOI: 10.1371/journal.pone.0121654
- Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthr Cartil* 2007;15:1-56. DOI: 10.1016/j.joca.2006.11.009
- Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of Platelet-Rich Plasma. *Oper Tech Orthop* 2012;22:33-42. DOI: 10.1053/j.oto.2011.11.001
- Luo CH, Su W, Song Y, Srivastava S. Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Exp Prthop* 2023;9:123.
- Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach Jr BR, et al. Does intra-articular Platelet-Rich Plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy* 2015;31:2213-21. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.041
- Luo P, Xiong Z, Sun W, Shi L, Gao F, Li Z. How to choose Platelet-Rich Plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis in overweight or obese patients: A meta-analysis. *Pain Res Manag* 2020;2020:7587936.
- Chen P, Huang L, Ma Y, Zhang D, Zhang X, Zhou J, et al. Intra-articular Platelet-Rich Plasma injection for knee osteoarthritis: A summary of meta-analyses. *J Orthop Surg Res* 2019;14:385. DOI: 10.1186/s13018-019-1363-y
- Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, et al. Platelet-Rich Plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: Results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2019;47:347-54. DOI: 10.1177/0363546518814532
- Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari PM, et al. Platelet-Rich Plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2015;43:1575-82. DOI: 10.1177/0363546515582027

23. Carvalho AC, Sousa RB, Franco AX, Costa JV, Neves LM, Ribeiro RA, et al. Protective effects of fucoidan, a P- and L-selectin inhibitor, in murine acute pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:82-7.
24. Guerrero AT, Verri WA Jr, Cunha TM, Silva TA, Schivo IR, Dal-Secco D, et al. Involvement of LTB4 in zymosan-induced joint nociception in mice: participation of neutrophils and PGE2. *J Leukoc Biol* 2008;83:122-30. DOI: 10.1189/jlb.0207123
25. Myers SP, O'Connor J, Fitton JH, Brooks L, Rolfe M, Connellan P, et al. A combined phase I and II open label study on the effects of seaweed extract nutrient complex on osteoarthritis. *Biologics* 2010;4:33-44.
26. Cardoso ML, Xavier CA, Bezerra MB, Paiva AO, Carvalho MF, Benevides NM, et al. Assessment of zymosan-induced leukocyte influx in a rat model using sulfated polysaccharides. *Planta Med* 2010;76:113-9. DOI: 10.1189/jlb.0207123
27. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, Beggio M, Busilacchi A, Carimati G. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: A multicentric retrospective clinical study. *Int Orthop* 2021;45(2):375-80. DOI: 10.1007/s00264-020-04616-8
28. De Luca P, Colombini A, Carimati G, Beggio M, de Girolamo L, Volpi P. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. a functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975. DOI: 10.3390/jcm8070975
29. Comblain F, Dubuc J-E, Lambert C, Sanchez Ch, Lesponne I, Serisier S, et al. Identification of targets of a new nutritional mixture for osteoarthritis management composed by curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract. *PLoS One* 2016;11:e0156902. DOI: 10.1371/journal.pone.0156902

Revisión

Las células senescentes como factores patogénicos y posibles dianas terapéuticas en osteoporosis

Lorena Pena Larrea¹, Manuela de Blas Rodríguez², Manuel Naves Díaz³, Carlos Gómez Alonso³

¹Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital García Orcoyen. Estella, Navarra. ²Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ³Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Grupo de Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflammatorias Crónicas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). RICORS 2040 - Enfermedad Renal del ISCIII. Oviedo

Resumen

La senescencia celular es un proceso inducido por varios tipos de estrés que causan una detención irreversible del ciclo celular y un cambio en las características y la funcionalidad de las células, además de la adquisición de un fenotipo secretor que genera un ambiente proinflamatorio. Si bien en determinados contextos es beneficiosa para los tejidos y promueve el desarrollo del organismo, la senescencia es un destino celular implicado en el proceso de envejecimiento y en las patologías degenerativas relacionadas con la edad. Los senolíticos son fármacos que eliminan específicamente a las células senescentes y los senomórficos son fármacos que suprimen su fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) sin inducir la muerte celular. Así, las estrategias terapéuticas enfocadas en las células senescentes (senolíticos y senomórficos) como mecanismo subyacente al envejecimiento, se erigen en una alternativa con gran potencial para luchar contra las enfermedades relacionadas con la edad en su conjunto, y no de forma individual. Una de estas patologías es la osteoporosis, donde además se han descrito, a nivel experimental, que fármacos como el ácido zoledrónico tiene efecto sobre los preosteoblastos y actúa sobre las células senescentes, prolongando la supervivencia y abriendo la puerta a la posibilidad de tratar las enfermedades relacionadas con la edad con fármacos que ya se emplean en la práctica, y que puedan tener un efecto más allá del propio hueso y aumentar la supervivencia. En este trabajo se va a realizar una revisión en este campo de vertiginoso crecimiento en los últimos años y con indudable interés traslacional.

Palabras clave:

Senescencia.
Osteoporosis.
Senolíticos.
Senomórficos.
Hueso.
Fragilidad.
Fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP).

Recibido: 18/04/2023 • Aceptado: 25/05/2023

Autoría: Lorena Pena Larrea y Manuela de Blas Rodríguez figuran como primeros autores del artículo.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Pena Larrea L, de Blas Rodríguez M, Naves Díaz M, Gómez Alonso C. Las células senescentes como factores patogénicos y posibles dianas terapéuticas en osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):115-124

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00013

Correspondencia:

Lorena Pena Larrea. Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Secretaría de Traumatología. Hospital Comarcal García Orcoyen. C/ Santa Soria, n.º 22. 31200 Estella, Navarra
e-mail: lorenapena89@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El notable incremento de la esperanza de vida desde mediados del siglo XX determina un rápido envejecimiento de la población (1). A nivel global, la población mayor de 65 años crece a un ritmo más veloz que el resto de los segmentos poblacionales. De hecho, se estima que para el 2050 el total de octogenarios triplique las cifras del 2019 (2).

Este incremento de la longevidad, un logro de las mejores condiciones de vida y de la propia medicina, va de la mano de un aumento de la carga de enfermedades crónicas (cardiovasculares, musculoesqueléticas, neoplasias y neurológicas) (3-5), que tiene no solamente una derivada socioeconómica, sino que conlleva también una pérdida de la calidad de vida, limitaciones funcionales, fragilidad y mortalidad (6,7). En el contexto en que nos encontramos, desarrollar estrategias con la mirada puesta en tratar el envejecimiento como denominador común de estas dolencias, en lugar de específicamente cada enfermedad, puede adquirir tremenda relevancia, prolongando la salud y retrasando, previniendo o aliviando los trastornos relacionados con la edad.

Los mecanismos celulares que subyacen al envejecimiento incluyen: acortamiento de los telómeros, inestabilidad genómica, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, pérdida de la homeostasis proteica (proteostasis), agotamiento y disminución de las células madre, desregulación de la detección de nutrientes, declive del sistema inmune y senescencia celular (8,9). Estos procesos se encuentran interrelacionados (10), vinculados y superpuestos, y la senescencia no solo es causa, sino también consecuencia de varios de ellos, actuando las células senescentes como auténticos "sincronizadores" del envejecimiento en diferentes tejidos, órganos o sistemas. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión en este campo de vertiginoso crecimiento en los últimos años y con indudable interés traslacional.

CONCEPTO

La senescencia celular se define como un estado estable de parada del ciclo celular en respuesta a diferentes estímulos, en el que las células detienen su proliferación y adquieren un fenotipo alterado, perdiendo su funcionalidad primaria. El concepto fue descrito por primera vez en 1961 por Hayflick y cols. (11) en fibroblastos diploides humanos cultivados *in vitro*. Se demostró que las células normales tienen una capacidad limitada de división debido al acortamiento de los telómeros. Este fenómeno hoy día se conoce como senescencia replicativa, aunque ya se han descubierto otros muchos estímulos de estrés que desencadenan la respuesta de senescencia celular.

En términos generales, los tipos de senescencia se pueden agrupar en función de sus desencadenantes en senescencia replicativa, inducida por daño al ADN (ácido desoxirribonucleico), inducida por oncogenes, inducida por estrés oxidativo, asociada a disfunción mitocondrial, inducida epigenéticamente, paracrina y endocrina (inducida por el ambiente inflamatorio generado por las propias células senescentes) (12). Se han encontrado daños en el ADN (como acortamiento de los telómeros y roturas de una y dos cadenas), mutaciones oncogénicas (como Ras, Myc, B-Raf) que afectan por lo general a genes involucrados en el control del ciclo celular. También metabolitos reactivos como: especies reactivas de oxígeno (ROS) y lípidos bioactivos. Además, señales de mitógenos y nutrientes elevados que aumentan la actividad de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), estrés proteotóxico como agregación de proteínas y proteínas no plegadas; proteínas de patrón molecular asociadas al daño (DAMPs, del inglés *damage associated molecular patterns*), entre otras. Gran parte de estos hallazgos fueron demostrados en experimentos en cultivos celulares y desde entonces se consideran inductores de senescencia también *in vivo* (13).

Todos estos efectores contribuyen a cambios generalizados en la expresión génica, el metabolismo y la organización de la cromatina que están detrás de la detención del crecimiento asociada a la senescencia, de los cambios estructurales en las células y de una actividad secretora especializada conocida como fenotipo secretor asociado a senescencia (de ahora en adelante, SASP). Además, genera un ambiente inflamatorio. Los cambios estructurales que se describen en las células son: morfología plana, vacuolizada y de mayor tamaño, composición alterada de la membrana plasmática y acumulación de lisosomas y mitocondrias (14).

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA SENESCENCIA

El objetivo general de la senescencia es la eliminación de células no deseadas en el organismo. En este sentido, su implicación en la defensa contra el cáncer es vital: frente a agentes oncogénicos, se induce la senescencia y se detiene la replicación de las células cancerosas (el SASP proapoptótico puede incluso eliminar las células tumorales circundantes) (3,10). En condiciones fisiológicas, juega un papel clave en la respuesta al daño o estrés, y en la reparación y remodelación tisular, esto es, en los procesos de cicatrización (15). Su papel fisiológico en el desarrollo embrionario está bien establecido, pues participa en la formación de varias estructuras anatómicas durante la organogénesis y regula la proporción de diferentes tipos celulares (a modo de complemento a la apoptosis). También ocurre en tejidos adultos sanos como mecanismo de maduración de megacariocitos y sincitiotrofoblastos de la placenta y de protección del organismo (12,13).

Cuando las células senescentes no se eliminan de forma eficiente y se acumulan, lejos de favorecer la regeneración, agrava la disfunción tisular y participa en la génesis de enfermedades (16,17). La senescencia no solo se produce con la edad, sino que también impulsa el envejecimiento sincronizando el mismo en diferentes tejidos y sistemas (18,19).

De lo anterior se deduce que la senescencia celular es un fenómeno complejo que en condiciones fisiológicas puede actuar como mecanismo de *defensa* para detener la progresión de la enfermedad (3) al tiempo que en otras puede *favorecer su desarrollo*. Cuando es localizado y limitado en el tiempo promueve la remodelación tisular durante el crecimiento o tras daño en el tejido; pero contribuye también al declive del potencial regenerativo y funcional de los tejidos, a la inflamación y a la tumorigénesis cuando es pronunciado o persistente, como en organismos envejecidos.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA SENESCENCIA

Desde el punto de vista molecular, la senescencia celular puede entenderse como un destino celular que ocurre en cualquier momento de la vida y que pasa por la actuación de inductores externos e internos, cascadas de factores de transcripción, cambios en la expresión génica y remodelación de la cromatina (20). Inicialmente, se produce la activación de las vías p53/p21^{Cip1} y el supresor tumoral p16^{Ink4a} que genera una respuesta que tarda en establecerse por completo y es irreversible. El proceso se ve reforzado por un bucle de señalización intracelular que incluye ROS vinculadas a las respuestas al daño del ADN, NFκB (nuclear factor kappa B), TGF-β (*transforming growth factor beta*) y GATA4 (guanina adenina timina adenina), así como un bucle de IL-1α, IL-6 y la proteína de unión al potenciador CCAAT-β (C/EBP-β) (5).

El fenotipo senescente que adquieren estas células generalmente va acompañado de un aumento de la secreción de factores proinflamatorios: TGF-β, NFκB, IL-1α, IL-6, IL-8, quimiocinas que atraen y anclan células inmunitarias, y activan diferentes enzimas como las metaloproteasas. Otras características del fenotipo senescente incluyen la expresión nuclear de inhibidores del ciclo celular y supresores tumorales (p15, p16, p21, p53, Rb hipo-fosforilada), la ausencia de marcadores proliferativos como Ki67, la expresión de marcadores de daño al ADN, la presencia de focos nucleares de heterocromatina asociados a senescencia (SAHF) y la acumulación de lipofuscina (20). Como se ha dicho, las células senescentes regulan al alza varias vías antiapoptóticas de las células senescentes o SCAP: vía de la familia BCL-2/BCL-w/BCL-XL; vía PI3K (fosfatidilinositol-3-quinasa)/Akt; vía p53/p21/serpina; vía de las efrinas/receptores de dependencia/tiro-

sin-quinasa; vía HIF-1α (hipoxia inducible factor 1 alfa); vía HSP-90 (proteína de *shock* térmico de 90 kDa - Heat Shock Protein 90-) (21,22); pues necesitan resistir a la apoptosis para protegerse de su propio SASP proapoptótico. Estas vías constituyen un punto débil de las células senescentes y han allanado el camino para la identificación de la primera clase de fármacos capaces de bloquearlos (senolíticos), como se describe más adelante. También es importante remarcar que, aunque es muy característico, no todas las células senescentes desarrollan un SASP (10).

Identificar el estado senescente es útil no solo para localizar estas células, sino, más importante aún, para desarrollar terapias dirigidas, así como comprobar el efecto que las mismas tienen sobre las células senescentes o el SASP (Fig. 1). En sucesivas investigaciones se han descubierto características fenotípicas y biomarcadores moleculares de senescencia tanto en cultivo como en tejidos. Sin embargo, estos marcadores son inespecíficos y las células senescentes, heterogéneas entre sí. Por ello, el enfoque para la detección de células senescentes *in vivo* hoy en día es la combinación de múltiples métodos, que son recogidos en la tabla I (13). Queda por determinar cuáles serían los más eficientes de cara a una futura práctica clínica.

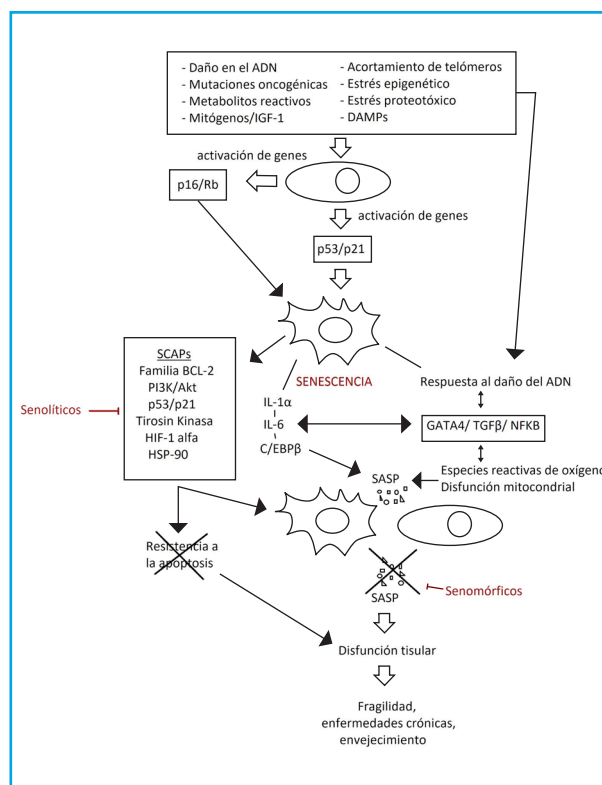


Figura 1. Inductores y mediadores de la senescencia, SCAP (vías antiapoptóticas de las células senescentes), SASP (fenotipo secretor asociado a senescencia) y dianas terapéuticas de los senoterápicos sobre las células senescentes. Modificada de: Farr JN, et al. Bone 2019 (13).

Tabla I. Señalización de la senescencia celular en diferentes niveles

Promotores de senescencia	Genes efectores de senescencia	p16 ^{Ink4a} , p21 ^{Cip1} , transgenes (<i>p16-LUC</i> , <i>INK-ATTAC</i> [EGFP, FLAG], 3MR [mRFP])
	Daños en el ADN	γH2AX, TAF (colocalización de daños en el ADN con secuencias de repetición telomérica), p53 fosforilado
	Detención del ciclo celular	p16 ^{Ink4a} , p21 ^{Cip1} , tasa de síntesis de ADN
Reguladores del proceso de senescencia	Biomarcadores del ambiente inflamatorio (SASP)	IL-6, IL-8, IL1-α, IL1-β, MCP-1, Pai-1, Pai-2, MMP, activina A, TNFα, TGFβ, NFκβ, CEBPβ, GATA4...
	Biomarcadores antiapoptosis	SCAP, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w...
	Modulación autofagia	GDF 11 (factor de diferenciación del crecimiento 11)
Alteraciones histológicas	Disfunción lisosomal	Cantidad y actividad de la β-galactosidasa lisosomal a pH 6,0
	Acumulación mitocondrial	Mitotrazadores y forma (fusión/fisión)
	Alteraciones morfológicas	Agrandamiento, aplanamiento, granularidad, cariomegalia, heterocromatinización, falta de segregación cromosómica, CCF elevados
	Otros biomarcadores	Presencia de lipofuscina (tinción GL13); pérdida de HMGB1 y disminución de laminina B1

Bcl: B cell lymphoma; *CCFs*: fragmentos de cromatina citoplasmática; *CEBP*: CCAAT/enhancer-binding protein; *GATA*: guanina adenina timina adenina; *HMGB1*: high mobility group box 1; *H2AX*: histone family member X; *IL*: interleuquina; *MCP1*: monocyte chemoattractant protein-1; *MMP*: matrix metalloproteinase; *NFκB*: nuclear factor kappa B; *SASP*: fenotipo secretor asociado a senescencia; *SCAP*: vías antiapoptóticas de las células senescentes; *TNF*: tumor necrosis factor. Modificada de Farr JN, et al. (13,49,50).

Uno de los marcadores de senescencia más clásicos, que tradicionalmente se ha usado *in vitro* en tejidos esqueléticos como la piel o el tejido adiposo, es la actividad aumentada de la enzima β-galactosidasa lisosomal o actividad β-galactosidasa asociada a senescencia (SAβGal). La razón por la que este incremento de actividad se detecta en las células senescentes es consecuencia del elevado contenido lisosomal presente en las mismas (12).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Aunque las células senescentes pueden aparecer en cualquier momento de la vida, se sabe que se acumulan en estos tejidos a medida que aumenta la edad cronológica: tejido adiposo, pulmón, músculo esquelético, corazón, riñón, hueso (13,17,19). De hecho, el trasplante de pequeñas cantidades de células senescentes alrededor de la articulación de la rodilla en ratones jóvenes induce una condición similar a la osteoartritis (23). Otras patologías en las que se ha demostrado acumulación de células senescentes son: síndromes progeroides en niños, preeclampsia, degeneración macular asociada a la edad, cirrosis hepática, cáncer o espondilosis vertebral (4,10).

Asimismo, estudios recientes han demostrado que las células senescentes y el SASP poseen un papel protagónico en la mediación de patologías relacionadas con la edad: cáncer, osteoporosis, fragilidad, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, diabetes y obesidad, entre otras (3,6,16).

SENOLÍTICOS Y SENOMÓRFICOS

Dado el potencial que la eliminación de células senescentes o su secreción proinflamatoria posee para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad y sus consecuencias, la detección de células senescentes y el desarrollo de terapias dirigidas a ellas se han convertido en un importante objeto de investigación en el ámbito biomédico. Hasta la fecha, se trabaja fundamentalmente con dos categorías de fármacos, los que eliminan específicamente a las células senescentes o *senolíticos*, y los que suprimen su SASP sin inducir la muerte celular o *senomórficos*.

La primera prueba que apoyó la hipótesis de que el tratamiento de las células senescentes puede aliviar las enfermedades crónicas relacionadas con la edad provino de la creación de INK-ATTAC, un modelo de ratón transgénico en el que es posible identificar (mediante p16^{Ink4a}), aislar y eliminar selectivamente las células senescentes, por medio de la administración de una molécula activadora sintética: AP20187 (24). Se demostró que la eliminación de las células senescentes positivas para p16^{Ink4a} mejoró la esperanza de vida generando efectos beneficiosos en múltiples tejidos (25).

A pesar de lo prometedor de estas conclusiones, puesto que implica la inserción de un transgén, este enfoque genético no puede ser empleado en seres humanos (26). Se identificó entonces la primera clase de fármacos que acaban selectivamente con las células senescentes, los *senolíticos*, pequeñas moléculas que eliminan selectivamente a las células senescentes induciendo la muerte celular por apoptosis. Su modo de actuación es mediante la desactivación transitoria de

las SCAP que, como se ha comentado previamente, se encargan de proteger a las propias células senescentes de su SASP proapoptótico. Los primeros compuestos senolíticos que se describieron, primero in vitro y después in vivo, fueron el dasatinib (D) y la quercetina (Q), empleados en combinación (D+Q). Dasatinib es un inhibidor de las tirosin-kinasa y la quercetina es un flavonoide presente en frutas y verduras que inhibe el TNF α (tumor necrosis factor alpha) (21).

En modelos preclínicos, los senolíticos retrasan, previenen y/o alivian la fragilidad, el cáncer y los trastornos cardiovasculares, hepáticos, musculoesqueléticos y neurológicos. Los primeros ensayos sugieren que disminuyen las células senescentes, reducen la inflamación y alivian la fragilidad en seres humanos, y están en marcha numerosos ensayos clínicos en múltiples enfermedades para que pueda hacerse de manera segura su traslación a la práctica clínica para el tratamiento de las enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento (10,16).

Es importante matizar que, dada la importancia de las funciones benéficas que poseen las células senescentes, intervenir en los mecanismos por los que una célula se

convierte en senescente podría tener efectos perjudiciales, como aumentar el riesgo de cáncer (27-30). Así, el objetivo siempre es actuar sobre las células ya formadas, que acumulan daño y provocan disfunción tisular mediante su SASP proinflamatorio. A continuación, se exponen las características más importantes de cada grupo.

Las células senescentes, como ya se ha comentado, resisten a la apoptosis por medio de sus SCAP. El modo de actuar de los senolíticos es mediante la desactivación transitoria de las mismas, lo que desemboca en la muerte celular.

Si se clasifican en función de las vías antiapoptóticas por medio de las que actúan, representadas en la figura 2, podemos dividir a los agentes senolíticos en (16,22):

- Vía de la familia BCL-2/BCL-W/BCL-XL: Navitoclax, fisetina, A1331852, A1155463.
- Vía PI3K/Akt: quercitina, fisetina, piperlongumina.
- Vía p53/p21/serpina: quercitina, fisetina, péptido relacionado con FOXO4.
- Vía de las efrinas/receptores de dependencia/tirosin-kinasa: dasatinib (receptores de efrina), piperlongumina (receptores de andrógenos).

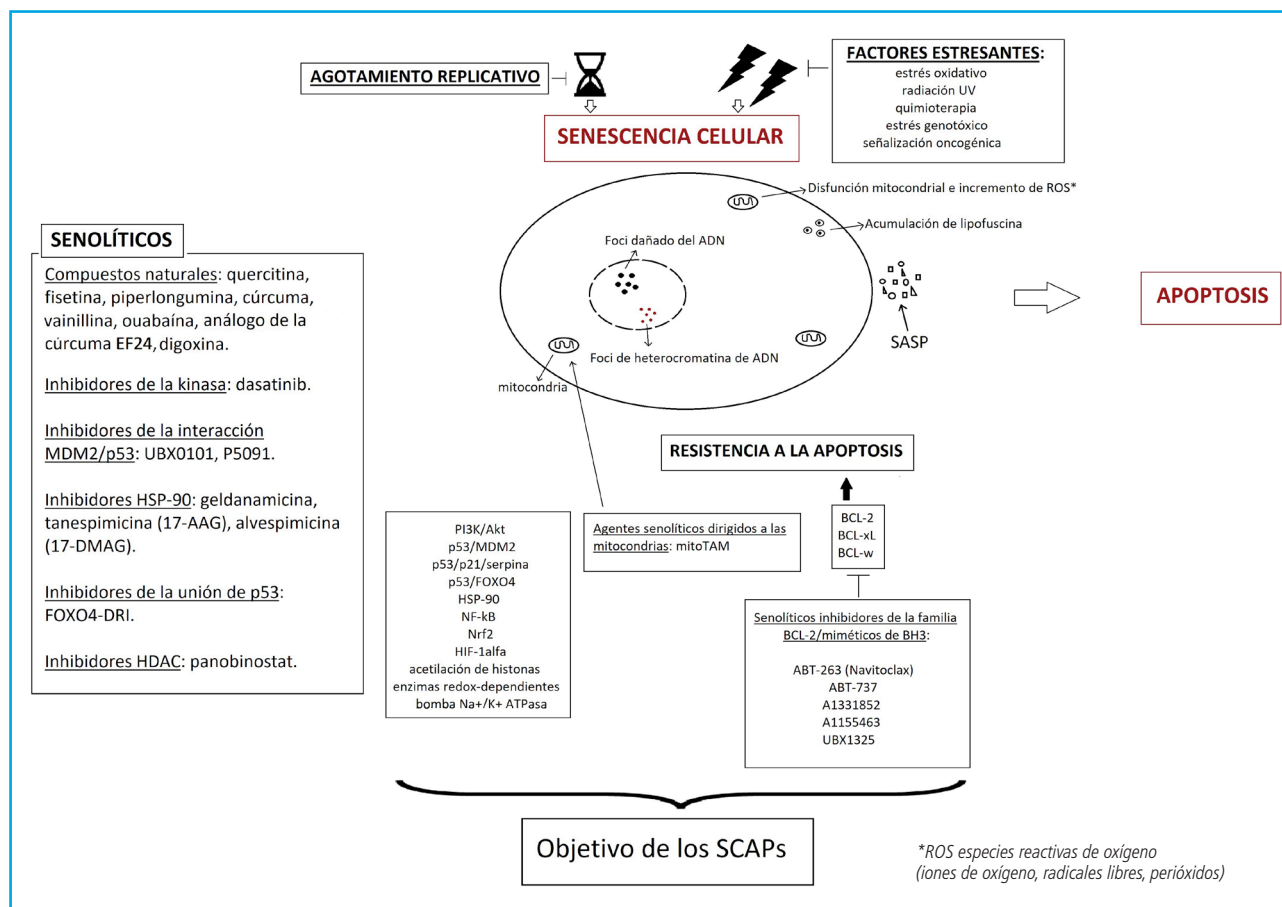


Figura 2. Principales vías contra las que se dirigen los agentes senolíticos. Incluyen la vía de la familia BCL-2, vía PI3K/Akt, vía p53/p21/serpina, vía de las efrinas/receptores de dependencia/tirosin-kinasa y vía HIF-1 α . Modificada de: Lagoumtzi, et al. Free Radic Biol Med 2021 (16).

- Vía HIF-1 α : quercitina, fisetina.
- Vía HSP-90: tanespimicina, alvespimicina (esta vía fue descubierta *a posteriori*) (31).

Recientemente, se ha descubierto que el mitoTAM (tamoxifeno dirigido a las mitocondrias) actúa como fármaco senolítico, y se postula que forme parte de un nuevo grupo de agentes dirigidos a las mitocondrias, que aún queda por esclarecer en su totalidad (16).

Entre la primera tanda de senolíticos descubiertos (10), mediante el enfoque que se ha explicado, se encuentran dasatinib, quercitina (21), fisetina (32,33), luteolina, curcumina, análogo de la curcumina EF24, Navitoclax (ABT263) (34,35), A1331852, A1155463, geldanamicina, tanespimicina, alvespimicina, piperlongumina (36), péptido relacionado con FOXO4 (37), nutlin3a, ouabaina y proscillaridina. Algunos de ellos son compuestos naturales, otros, pequeñas moléculas sintéticas (22).

En la actualidad, los métodos para identificar fármacos senolíticos son, entre otros, los cribados aleatorios de bibliotecas de fármacos, el uso de nanotecnología o los inmunomoduladores (10).

Desde el punto de vista de encontrar fármacos lo más específicos posibles, es interesante que las vías por las que actúen sean múltiples, lo cual reduce las posibilidades de encontrar efectos fuera de objetivo. Un caso concreto que ilustra esta problemática es el del Navitoclax (34,35), que actúa sobre un rango restringido de células senescentes, pero que tiene efectos apoptóticos en células no senescentes. Por tanto, su uso clínico está limitado al provocar como efectos secundarios trombocitopenia y neutropenia grave (30).

Las SCAP necesarias para sobrevivir a la apoptosis difieren de unas células senescentes a otras, lo cual complica que exista un solo senolítico que sea eficaz contra todas ellas (4,22,30).

Los senolíticos pueden actuar de forma sinérgica (4,22), como les ocurre a D+Q, lo cual abre la posibilidad de que haciendo combinaciones de diferentes moléculas se logre ampliar su espectro de actuación, como ocurre con los antibióticos.

Dado que las células senescentes tardan en volver a acumularse en un tejido y en adquirir un SASP, administrar los fármacos senolíticos de manera intermitente podría ser suficiente para lograr objetivos terapéuticos, minimizando así los efectos secundarios, el riesgo de efectos más allá del lugar donde se pretende actuar y permitiendo que puedan administrarse en periodos de buena salud (21). Además, como las células senescentes no se dividen, es poco probable que estos fármacos generen resistencias. En cuanto a la dosificación, seguramente dependa de la circunstancia que produzca la senescencia, que determinará una tasa de acumulación específica para cada proceso (4,22,38).

Previamente a los ensayos clínicos en humanos para demostrar si un fármaco senolítico realmente lo es, conviene asegurarse de que los efectos que produce se deben a su acción y no a efectos fuera de objetivo. Para

ello, existen unos postulados de Koch modificados (4) que se cumplen en ratones tratados con D+Q en varias enfermedades y parece que también para fisetina, existiendo más dudas respecto a Navitoclax (10).

Como se ha mencionado con anterioridad, para el tratamiento de la senescencia existe otra categoría de fármacos denominada *senomórficos* o *senomoduladores* que son pequeñas moléculas que actúan indirectamente sobre las células senescentes mediante la inhibición de su SASP inflamatorio.

Algunos de estos agentes son: resveratrol, apigenina, kaempferol, metformina, glucocorticoides, rapamicina, everolimus, ruxolitinib o EGCG (galato de epigallocatequina). Entre ellos los hay que son compuestos naturales y otros que constituyen fármacos aprobados por las agencias reguladoras para indicaciones específicas, aunque queda por determinar si la dosificación sería similar. Además, hay moléculas identificadas como potenciales senomórficos como la lorapamida (4,16).

Las dianas de estos fármacos son las vías por las que el SASP se expresa o actúa (Fig. 3). Las más importantes, junto con los más destacados agentes que actúan sobre ellas, son (16):

- Vía de inhibición de NF κ B: resveratrol, apigenina, kaempferol, metformina, glucocorticoides.
- Vía de inhibición de mTOR: rapamicina, everolimus.
- Vía JAK (janus kinase)/STAT (inhibición de JAK): ruxolitinib.
- Anticuerpos contra la actividad y función de mediadores específicos del SASP como IL-6 o IL-8.

SENESCENCIA EN EL HUESO

El papel de la senescencia en la pérdida ósea con la edad es un tema que ha sido recientemente objeto de numerosas investigaciones. Con el envejecimiento, la remodelación ósea se altera y da lugar a una pérdida del balance entre la cantidad de hueso nuevo que se forma y la que se resorbe, generando un balance negativo que, mantenido en el tiempo, provoca la osteoporosis.

El envejecimiento se manifiesta en el hueso como una disminución del propio tejido óseo y un aumento de la grasa medular. No se sabe a ciencia cierta si la grasa de la médula tiene un efecto negativo directo sobre la formación ósea, aunque es probable porque las células madre mesenquimales (MSC) son precursoras tanto de los adipocitos medulares como de los osteoblastos, lo que sugiere que podría existir un viraje hacia el linaje adipogénico que junto a las adipocinas fuesen causantes de la situación que se expone.

Si bien los procesos que causan estos cambios con el envejecimiento no se conocen con precisión, se ha planteado la hipótesis de que son los mecanismos básicos del envejecimiento, que se han comentado, los responsables de la disfunción ósea relacionada con la edad, entre ellos, la senescencia (13).

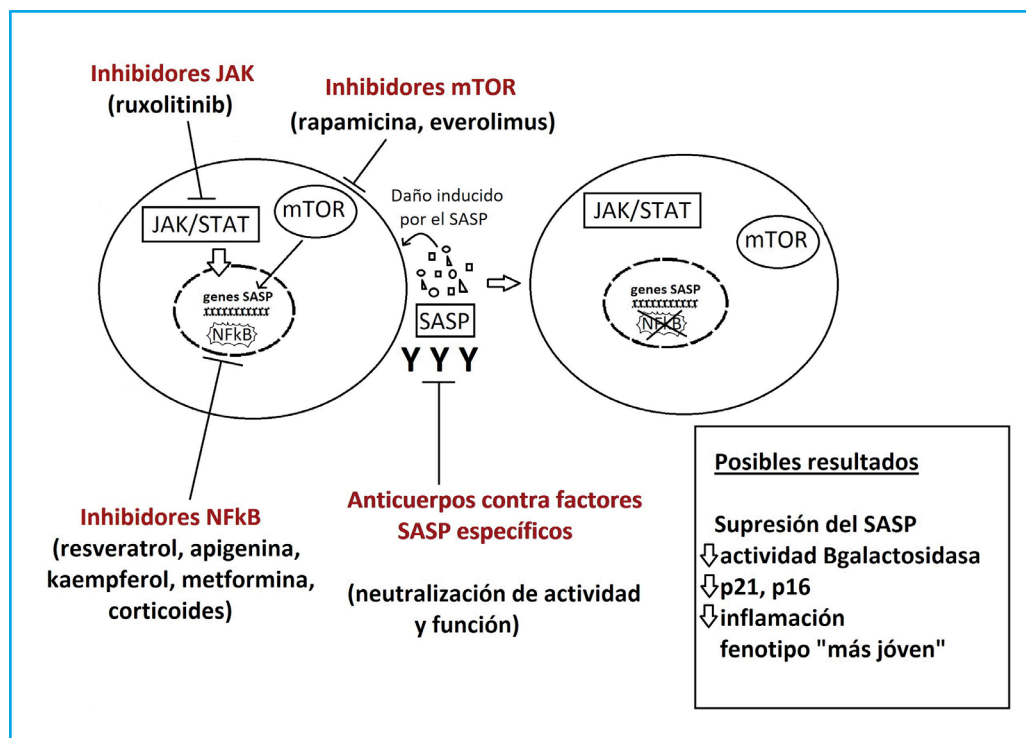


Figura 3. Principales vías contra las que se dirigen los agentes senomórficos. Incluyen la vía de inhibición de NFκB, vía de inhibición de mTOR, vía JAK/STAT, y anticuerpos contra la actividad y función de mediadores específicos del SASP (fenotipo secretor asociado a senescencia). La quinasa mTOR es clave en el metabolismo celular que es la llave del catabolismo y el anabolismo celular, determina si las células (y en particular las cancerígenas) deben crecer y proliferar. Además, mTOR tiene efectos en la regulación de la apoptosis. NFκB es ampliamente utilizado por las células eucariotas como regulador de los genes que controlan la proliferación y la supervivencia celulares. La vía de señalización JAK/STAT está involucrada en procesos como la inmunidad, la división celular, la muerte celular y la formación de tumores. Modificada de: Lagoumtzi, et al. Free Radic Biol Med 2021 (16).

Durante años, no se había demostrado que las células senescentes se acumularan en hueso con el envejecimiento, como ocurría en otros tejidos. Tampoco se sabía qué células del microambiente óseo se vuelven senescentes al aumentar la edad ni si estas eran capaces de generar SASP (4). En el primer estudio que abordó estas cuestiones (39), se midieron *in vivo* los marcadores de senescencia y SASP en ratones jóvenes (machos y hembras) frente a ratones viejos, en poblaciones altamente enriquecidas de varios linajes celulares. Así se descubrió que la expresión de p16^{Ink4a} aumentaba de forma consistente con el envejecimiento en células B, células T, células mieloides, osteoprogenitores, osteoblastos y osteocitos. Además, se vio que los niveles de p21^{Cip1} aumentaban con el envejecimiento en las células aisladas de los machos enriquecidas con osteocitos (mientras que en las hembras no se observó ningún cambio en este sentido). Estos hallazgos en ratones se validaron en humanos mediante la obtención de biopsias óseas de mujeres ancianas y jóvenes; se descubrió un aumento tanto de p16^{Ink4a} como de p21^{Cip1} con la edad. Por último, se demostró que el

SASP es producido sobre todo por osteoprogenitores senescentes, células mieloides senescentes y osteocitos senescentes.

Aunque existen aún importantes lagunas de conocimiento y muchas preguntas que resolver, la senescencia celular parece ser una característica global del envejecimiento natural en el hueso, como en el resto del organismo. Esto abre la posibilidad de que tratándola específicamente pueda disminuirse el impacto de una enfermedad como la osteoporosis.

Para determinar si la senescencia celular desempeña un papel en la pérdida ósea relacionada con la edad, se emplearon tres estrategias: una genética, una farmacológica para eliminar las células senescentes (INKATTAC o senolíticos, D+Q), y un senomórfico (con un inhibidor de JAK, ruxolitinib) (40) para inhibir el SASP (26). Las tres intervenciones demostraron prevenir la pérdida ósea en ratones viejos y, además, ninguna tuvo efectos en los parámetros óseos de ratones jóvenes, es decir, son específicas para el envejecimiento (25).

En definitiva, los estudios al respecto de la senescencia en hueso demuestran que, con el envejecimiento, las células del microambiente óseo (al menos un subconjunto de la mayoría de sus tipos) se vuelven senescentes y desarrollan un SASP heterogéneo. Además, establecen que las células senescentes tienen un papel causal en la pérdida ósea relacionada con la edad, que puede aliviarse en ratones viejos reduciendo la carga genética o farmacológicamente con la primera clase de senolíticos, o con un senomórfico. Esto podría constituir una nueva estrategia para tratar o prevenir la osteoporosis, con ventajas potenciales sobre la terapia convencional (25,26).

Los bisfosfonatos son fármacos empleados habitualmente en la práctica clínica para el tratamiento de la osteoporosis. Uno de ellos, el ácido zoledrónico, podría ser en sí mismo un senoterápico. En experimentación animal se ha descrito que el zoledrónico alarga la supervivencia celular y retrasa la senescencia de las células madre mesenquimales, mejora la reparación del ADN por inhibición del mevalonato y la vía mTOR, mejora la displasia del epitelio intestinal y previene mutaciones inducidas por radiación (41). En el año 2007, se observó un efecto en la reducción de la mortalidad independiente del efecto en la incidencia de fracturas (42); a partir de entonces, ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales diseñados específicamente para medir esta relación, apuntan a que los bisfosfonatos (y en particular los nitrogenados, de los que forma parte el zoledrónico) tienen un beneficio sobre la supervivencia en pacientes osteoporóticos/osteopénicos, pero también en enfermos previamente expuestos y que son atendidos por diversas circunstancias en cuidados intensivos, con cáncer o patología cardíaca (43). Recientemente, en mujeres en la séptima década con osteopenia, la administración de 5 mg de zoledrónico IV cada 18 meses demostró una evidente tendencia en disminución de mortalidad, incidencia de cáncer y eventos cardiovasculares (44), que podría corresponderse a un efecto sistémico senoterápico.

De hecho, en un artículo de revisión sobre efectos de los bisfosfonatos y la esperanza de vida, aparecen estudios en los que los bisfosfonatos muestran un efecto protector con hazard ratios entre 0,56 y 0,94 (43).

A pesar de que hacen falta más estudios que confirmen estos efectos, los resultados obtenidos hasta ahora son tremendamente prometedores en el sentido de que fármacos que ya se usan y son útiles en el tratamiento de una enfermedad tan prevalente como la osteoporosis, como es el zoledrónico, puedan tener beneficios adicionales asimilables a los descritos. Además, conocer esta asociación del zoledrónico con el aumento de la supervivencia abre la puerta a investigar el comportamiento de los señalizadores de células senescentes en pacientes que vayan a recibir tratamiento con zoledrónico y pacientes de otros grupos terapéuticos, para encontrar así marcadores subrogados de supervivencia que simplificarían futuros estudios en este campo.

CONCLUSIONES

La senescencia celular es una entidad involucrada en el envejecimiento y en las enfermedades crónicas que de él se derivan (incluida la osteoporosis). Su mecanismo es complejo y ambivalente: si bien es beneficiosa en determinados contextos, sobre todo en tejidos jóvenes; es perjudicial por acumulación y por su fenotipo secretor en otros, provocando o empeorando la disfunción tisular.

Con el objetivo de paliar su responsabilidad en la génesis de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, se investigan terapias dirigidas a las células senescentes o a su SASP. Un estudio más exhaustivo de los marcadores de senescencia permitiría comprobar el efecto de algunos fármacos ya utilizados clínicamente con otras indicaciones y con menor riesgo que fármacos noveles.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer el apoyo del Instituto de Salud Carlos III RICORS2040, Enfermedad Renal), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (IDI-2021-000080).

BIBLIOGRAFÍA

1. Seals DR, Justice JN, LaRocca TJ. Physiological geroscience: targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity. *J Physiol* 2016;594(8):2001-2024. DOI: 10.1111/jphysiol.2014.282665
2. United Nations. Envejecimiento [Internet]. Naciones Unidas. 2019 [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.un.org/es/global-issues/ageing>
3. Song S, Lam EW, Tchkonina T, Kirkland JL, Sun Y. Senescent Cells: Emerging Targets for Human Aging and Age-Related Diseases. *Trends Biochem Sci* 2020;45(7):578-92. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.03.008
4. Khosla S, Farr JN, Tchkonina T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(5):263-75. DOI: 10.1038/s41574-020-0335-y
5. Tchkonina T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2013;123(3):966-72. DOI: 10.1172/JCI64098
6. Kaur J, Farr JN. Cellular senescence in age-related disorders. *Transl Res* 2020;226:96104. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.007
7. Kirkland JL, Stout MB, Sierra F. Resilience in Aging Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(11):1407-14. DOI: 10.1093/gerona/glw086
8. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014;159(4):709-13. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.039

9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194-217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
10. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med* 2020;288(5):518-36. DOI: 10.1111/joim.13141
11. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
12. Galiana Guillem I, Martínez Máñez R (dir), Orzáez Calatayud M (dir). Desarrollo de nuevos nanodispositivos terapéuticos aplicados al tratamiento de enfermedades relacionadas con procesos de senescencia [tesis doctoral en Internet]. [Valencia]: Universitat Politècnica de València; 2020 [citado 15 marzo de 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10251/151950>
13. Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. *Bone* 2019;121:121-33. DOI: 10.1016/j.bone.2019.01.015
14. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol* 2018;28(6):436-53. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.001
15. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell* 2014;31(6):722-33. DOI: 10.1016/j.devcel.2014.11.012
16. Lagoumtzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med* 2021;171:169-90. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003
17. Tchkonja T, Palmer AK, Kirkland JL. New Horizons: Novel Approaches to Enhance Healthspan Through Targeting Cellular Senescence and Related Aging Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):e1481-e1487. DOI: 10.1210/clinem/dgaa728
18. DeVito LM, Barzilai N, Cuervo AM, Niedernhofer LJ, Milman S, Levine M, et al. Extending human healthspan and longevity: a symposium report. *Ann N Y Acad Sci* 2022;1507(1):70-83. DOI: 10.1111/nyas.14681
19. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine* 2017;21:21-8. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
20. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* 2019;179(4):813-27. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.005
21. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 2015;14(4):644-58. DOI: 10.1111/accel.12344
22. Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(10):2297-301. DOI: 10.1111/jgs.14969
23. Xu M, Bradley EW, Weivoda MM, Hwang SM, Pirtskhalava T, Decklever T, et al. Transplanted Senescent Cells Induce an Osteoarthritis-Like Condition in Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72(6):780-5.
24. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011;479(7372):232-6. DOI: 10.1038/nature10600
25. Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting Cellular Senescence: A New Therapeutic Paradigm for Age-Related Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(4):12821290. DOI: 10.1210/jc.2017-02694
26. Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med* 2017;23(9):1072-9. DOI: 10.1038/nm.4385
27. Takeuchi S, Takahashi A, Motoi N, Yoshimoto S, Tajima T, Yamakoshi K, et al. Intrinsic cooperation between p16Ink4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression in vivo. *Cancer Res* 2010;70(22):9381-90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0801
28. Larsen CJ. PRB, p53, p16Ink4a/ARF, sénescence cellulaire et transformation maligne [pRB, p53, p16Ink4a, senescence and malignant transformation]. *Bull Cancer* 2004;91(5):399-402. French.
29. Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19(8):439-53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
30. Kang C. Senolytics and Senostatics: A Two-Pronged Approach to Target Cellular Senescence for Delaying Aging and Age-Related Diseases. *Mol Cells* 2019;42(12):821827.
31. Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, McGowan SJ, Zhu Y, Brooks RW, et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun* 2017;8(1):422. DOI: 10.1038/s41467-017-00314-z
32. Zhu Y, Dornnebal EJ, Pirtskhalava T, Giorgadze N, Wentworth M, Fuhrmann-Stroissnigg H, et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)* 2017;9(3):955-63. DOI: 10.18632/aging.101202
33. Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, Angelini L, Fuhrmann-Stroissnigg H, Xu M, et al. Fisetin is a serotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine* 2018;36:18-28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.015
34. Zhu Y, Tchkonja T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of antiapoptotic factors. *Aging Cell* 2016;15(3):428-35. DOI: 10.1111/accel.12445
35. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med* 2016;22(1):78-83. DOI: 10.1038/nm.4010
36. Wang Y, Chang J, Liu X, Zhang X, Zhang S, Zhang X, et al. Discovery of piperlongumine as a potential novel lead for the development of senolytic agents. *Aging (Albany NY)* 2016;8(11):2915-26. DOI: 10.18632/aging.101100
37. Baar MP, Brandt R, Putavet DA, Klein J, Derks K, Bourgeois B, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell* 2017;169(1):132-147.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.031
38. Palmer AK, Gustafson B, Kirkland JL, Smith U. Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes. *Diabetología* 2019;62(10):1835-41. DOI: 10.1007/s00125-019-4934-x
39. Farr JN, Fraser DG, Wang H, Jaehn K, Ogrodnik MB, Weivoda MM, et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. *J Bone Miner Res* 2016;31(11):19201929. DOI: 10.1002/jbmr.2892
40. Xu M, Tchkonja T, Ding H, Ogrodnik M, Lubbers ER, Pirtskhalava T, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A 2015;112(46):E6301-E6310. DOI: 10.1073/pnas.1515386112
41. Misra J, Mohanty ST, Madan S, Fernandes JA, Hal Ebetino F, Russell RG, et al. Zoledronate Attenuates Accumulation of DNA Damage in Mesenchymal Stem Cells and Protects Their Function. *Stem Cells* 2016;34(3):756-67. DOI: 10.1002/stem.2255
 42. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-809. DOI: 10.1056/NEJMoa074941
 43. Center JR, Lyles KW, Bliuc D. Bisphosphonates, and lifespan. *Bone* 2020;141:115566. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115566
 44. Reid IR, Horne AM, Milhov B, Stewart A, Garratt E, Bastin S, et al. Effects of Zoledronate on Cancer, Cardiac Events, and Mortality in Osteopenic Older Women. *J Bone Miner Res* 2020;35(1):20-7. DOI: 10.1002/jbmr.3860
 45. Marie PJ. Bone cell senescence: mechanisms and perspectives. *J Bone Miner Res* 2014;29(6):1311-21. DOI: 10.1002/jbmr.2190
 46. Marie PJ, Cohen-Solal M. The Expanding Life and Functions of Osteogenic Cells: From Simple Bone-Making Cells to Multifunctional Cells and Beyond. *J Bone Miner Res* 2018;33(2):199-210. DOI: 10.1002/jbmr.3356
 47. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med* 2018;379(25):2407-2416. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082
 48. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 2018;24(8):1246-1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9
 49. González-Gualda E, Baker A G, Fruk L, Muñoz-Espín D. A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo. *FEBS J* 2021;288(2):56-80. DOI: 10.1111/febs.15570
 50. Sun J, Li Y, Yang X, Dong W, Yang J, Hu Q, et al. Growth differentiation factor 11 accelerates liver senescence through the inhibition of autophagy. *Aging Cell* 2022;21:e13532. DOI: 10.1111/acel.13532

Nota Clínica

Osificación heterotópica tras artroplastia de cadera: papel de la gammagrafía SPECT/TC ósea

Ana Moreno-Ballesteros¹, María de Bonilla-Candau², Blanca Cabaleiro-Burguillos³, Ángel Custodio Rebollo-Aguirre¹, Elena Sánchez-de Mora¹, Amelia Jiménez-Heffernan¹

¹Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. ²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ³Servicio de Rehabilitación. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Resumen

Palabras clave:
Osificación heterotópica.
Gammagrafía ósea. SPECT/TC.
Biomodelo. 3D.

La osificación heterotópica es una condición limitante, que afecta predominantemente a la cadera. Dada su relación con patología postraumática/posquirúrgica, la gammagrafía ósea SPECT/TC resulta de especial utilidad en el diagnóstico diferencial con movilización protésica, aun cuando no hay alteraciones radiológicas. Además, resulta ser una herramienta eficaz para planificación quirúrgica atendiendo al grado de maduración ósea y la posibilidad de fabricar biomodelos mediante impresión 3D.

Recibido: 04/05/2023 • Aceptado: 10/07/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Moreno-Ballesteros A, de Bonilla-Candau M, Cabaleiro-Burguillos B, Custodio Rebollo-Aguirre Á, Sánchez-de Mora E, Jiménez-Heffernan A. Osificación heterotópica tras artroplastia de cadera: papel de la gammagrafía SPECT/TC ósea. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):125-128

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00016

Correspondencia:

Ana Moreno-Ballesteros. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Ronda Norte, s/n, 21005 Huelva
e-mail: anamoreno_ballesteros@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Presentamos un paciente varón de 55 años intervenido de prótesis total de cadera (PTC) derecha hace dos años y medio, con persistencia del dolor y limitación de la movilidad, sin alteraciones significativas en la RX (Fig. 1). Se solicita gammagrafía ósea en tres fases con ^{99m}Tc -difosfonatos para valorar movilización protésica. Las fases precoces no muestran alteraciones significati-

vas (Fig. 2 A y B). En la fase ósea tardía se aprecia hiper captación del trazador en tercio proximal de fémur derecho (Fig. 2C, flecha), correspondiéndose en las imágenes de fusión SPECT/TC (Fig. 3) con actividad osteogénica aumentada en islotes óseos (de hasta 1,8 cm) en partes blandas adyacentes al trocánter mayor. Dichos hallazgos son compatibles con osificaciones heterotópicas (OH), descartándose movilización de PTC derecha.



Figura 1. RX simple de caderas tras 2 años y 4 meses de la implantación de la PTC derecha sin signos de movilización.

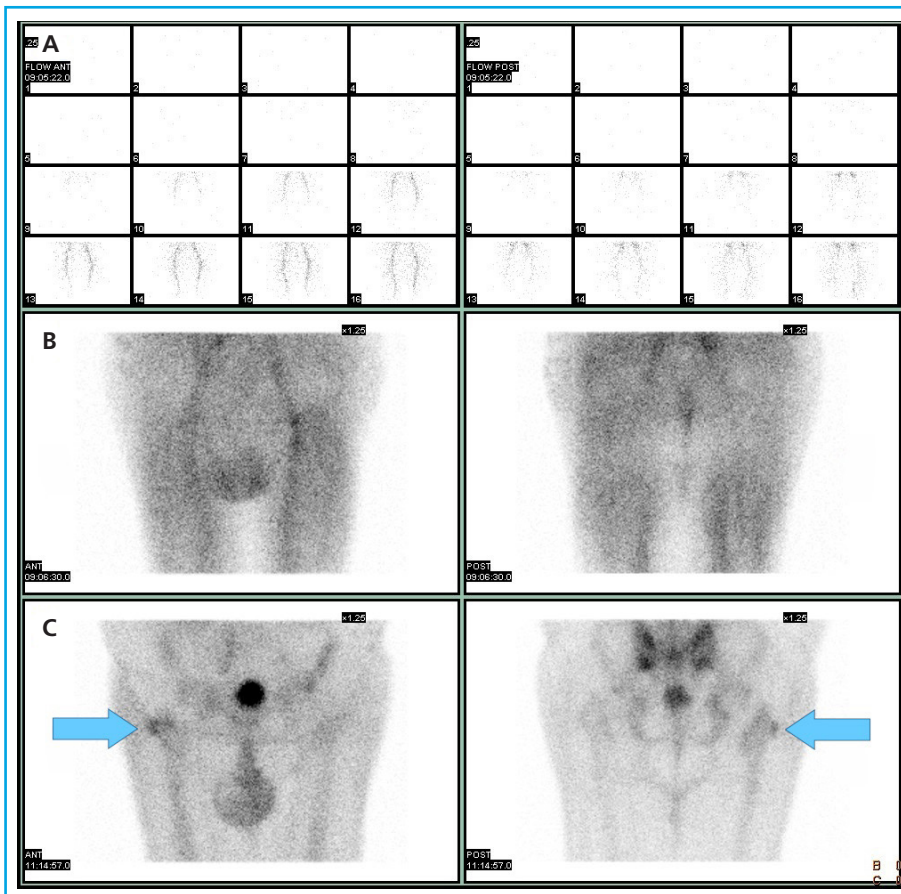


Figura 2. Proyecciones anterior (columna izquierda) y posterior (columna derecha) de la gammagrafía ósea sin mostrar alteraciones significativas en las fases precoces de flujo (A) y pool vascular (B). En la fase ósea tardía (C) identificamos un incremento focal e irregular de la actividad osteoblástica en tercio proximal del fémur derecho (flechas).

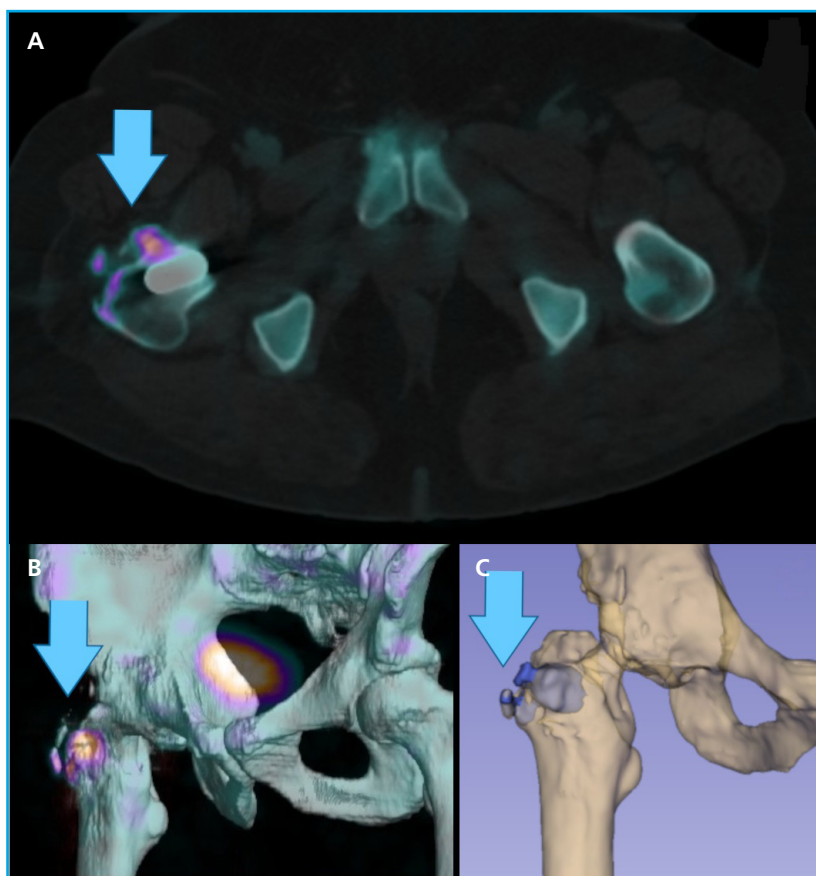


Figura 3. Corte axial de imagen fusionada SPECT/TC (A), reconstrucción 3D (B) y segmentación mediante software 3Dslicer (9) (C) en los que se identifica el aumento de actividad osteoblástica (flechas) en osificación heterotópica periarticular, descartando movilización significativa de PTC derecha. La delimitación del área de actividad osteoblástica mediante la segmentación semiautomática puede ser una herramienta útil dentro de la planificación quirúrgica.

DISCUSIÓN

La OH es una condición limitante (dolor y disminución del balance articular) debido a formación anómala de hueso laminar maduro en partes blandas adyacentes al hueso periarticular (1,2). De prevalencia variable (entre el 10 y el 53 %) (3), la articulación de la cadera es la más frecuentemente afectada. A pesar de su etiología incierta, se relaciona con antecedentes de patología congénita/postraumática/posquirúrgica activadora de las células progenitoras de osteoblastos y condroblastos que provocan precipitación de sales de calcio dentro del tejido conjuntivo (4). Además, algunos artículos recogen el incremento sérico de citoquinas inflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos) y fosfatasa alcalina en las fases iniciales de esta formación ósea, también presentes en el proceso reparativo postraumático (5). La gammagrafía permite el diagnóstico precoz de la OH antes de que se observen alteraciones en la RX, incluso siendo más precoz que en TC/RM (6). Además, la adquisición SPECT/TC tiene especial utilidad en el diagnóstico diferencial con movilización protésica y miositis osificante, permitiendo también la planificación de cirugías mediante la impresión 3D de biomodelos (7,8). Aunque inicialmente el tratamiento de la OH es conservador, la

gammagrafía puede aportar datos del grado de maduración ósea que establecerán el momento óptimo de la cirugía, en caso de estar indicada (9).

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt J, Hackenbroch MH. A new classification for heterotopic ossifications in total hip arthroplasty considering the surgical approach. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;115:339-43. DOI: 10.1007/BF00420328
- Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med* 2002;43(3):346-53.
- Romero-Muñoz LM, Barriga-Martin, A, DeJuan-García, J. Cirugía de la anquilosis de cadera por osificación heterotópica secundaria a lesión medular. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2018; 62:458-66. DOI: 10.1016/j.recot.2018.01.003
- García-Arpa M, Flores-Terry MA, Franco-Muñoz M, Villasanti-Rivas N, González-Ruiz L, Banegas-Illescas ME. Report of a man with heterotopic ossification of the legs. *Reumatol Clin* 2020; 16:300-2. DOI: 10.1016/j.reuma.2018.03.004
- Zagarella A, Impellizzeri E, Maiolino R, Attolini R, Castoldi MC. Pelvic heterotopic ossification: when CT comes to the aid of MR imaging. *Insights Imaging*.2013;4:595-603. DOI: 10.1007/s13244-013-0265-5

6. Purcell KF, Lachiewicz PF. Heterotopic Ossification After Modern Total Hip Arthroplasty: Predisposing Factors, Prophylaxis, and Surgical Treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2023;31:490-6. DOI: 10.5435/JAAOS-D-22-01070
7. Ballard DH, Wake N, Witowski J, Rybicki FJ, Sheikh A; RSNA Special Interest Group for 3D Printing Abdominal, Hepatobiliary, and Gastrointestinal Conditions Voting Group. Radiological Society of North America (RSNA) 3D Printing Special Interest Group (SIG) clinical situations for which 3D printing is considered an appropriate representation or extension of data contained in a medical imaging examination: abdominal, hepatobiliary, and gastrointestinal conditions. *3D Print Med* 2020;8:6-13. DOI: 10.1186/s41205-020-00065-6
8. Van den Wyngaert T, Paycha F, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, et al. SPECT/CT in Postoperative Painful Hip Arthroplasty. *Semin Nucl Med* 2018;48:425-38. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2018.05.002
9. Nieto Morales ML, Lara Martínez MF, Luna Gómez C, Bello Báez A, Allende Riera AJ. Osificación heterotópica en paciente con SARS-CoV-2: imágenes gammagráficas y radiológicas [Heterotopic ossification in SARS-CoV-2: Scintigraphic and radiological images]. *Rehabilitacion* 2022;56:399-403. DOI: 10.1016/j.rh.2021.09.003
10. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging* 2012;30:1323-41. DOI: DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.001

Carta al Director

Refinamiento de la categorización del riesgo de fractura osteoporótica

Luis Imaicela Naula, Enrique López Gaviláñez

AECE Research Group. The Association of Clinical Endocrinologists of Ecuador. Guayaquil, Ecuador

Sr. Director:

La categorización adecuada del riesgo de fractura osteoporótica es indispensable si queremos dirigir bien nuestros esfuerzos en la prevención y tratamiento de las personas con osteoporosis en riesgo de sufrir fracturas. En el artículo publicado en la *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ROMM)* en 2022 por Lopez Gaviláñez y cols. (1), se aborda la aplicación de los umbrales de intervención (específicos de edad e híbridos) en la población del Ecuador basándose en el cálculo del riesgo de fractura realizado con el instrumento FRAX específico del país. La proporción de personas que superaban el umbral de intervención (en riesgo alto) y que eran por lo tanto elegibles para tratamiento llegó al 2 % y las que eran elegibles para evaluación de la densidad ósea y posterior recálculo del riesgo alcanzó el 74 %. Estas proporciones se incrementaron al utilizar el umbral híbrido, 31 % de las mujeres calificaron para tratamiento y 76,3 % para evaluación de la densidad mineral ósea (1).

El Grupo nacional de guías de osteoporosis (NOGG) del Reino Unido, clasificó el riesgo de fractura en bajo y alto utilizando la probabilidad de fracturas calculada con el instrumento FRAX (2). La utilización de estos umbrales dio como resultado que el riesgo de fractura se infravaloraba en los grupos de edad avanzada, por lo que McCloskey propuso la utilización de un umbral híbrido con umbrales de intervención dependientes de la edad hasta 70 años y a partir de entonces un umbral fijo con una sola probabilidad de fractura hasta los

90 años (2). En 2019, las guías de NOGG establecieron un refinamiento en la categorización del riesgo de fractura en "alto" y "muy alto", con el objetivo de optimizar la selección del tratamiento (anabólico o antirresortivo) en pacientes de alto riesgo (3). La categoría de alto riesgo estaría ahora en la probabilidad de fractura por encima del umbral de intervención, pero por debajo del umbral de evaluación superior. La categoría de bajo riesgo estaría en el nivel de probabilidad por debajo del umbral de intervención (4). Utilizando esta recategorización del riesgo, la proporción de mujeres caracterizadas como de muy alto riesgo aumentó con la edad.

Adoptando la metodología utilizada por la NOGG (5), las guías europeas (3) y la IOF-ESCEO (4) para el refinamiento de la categoría de riesgo, nuestro grupo aplicó los nuevos umbrales para recategorizar el riesgo de fracturas en alto y muy alto en la misma población de 2 283 mujeres estudiadas por Lopez Gavilanez y cols., en 2022 (1). Con los umbrales específicos por edad encontramos que 33 mujeres son categorizadas de alto riesgo (1,4 %) y 12 de muy alto riesgo (0,5 %), mientras que, con el umbral híbrido, 148 mujeres son categorizadas de alto riesgo (21.4 %) y 69 de muy alto riesgo (10 %) (Fig. 1). Al comparar ambos umbrales de intervención, el número de mujeres seleccionadas con riesgo alto aumentó 4,5 veces, y el riesgo muy alto 5,8 veces.

La incorporación de la recategorización del riesgo en alto y muy alto en las guías nacionales de osteoporosis influirá positivamente en la selección del tratamiento por parte de los médicos de los países de la región.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00015

©Copyright 2023 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):129-130 |

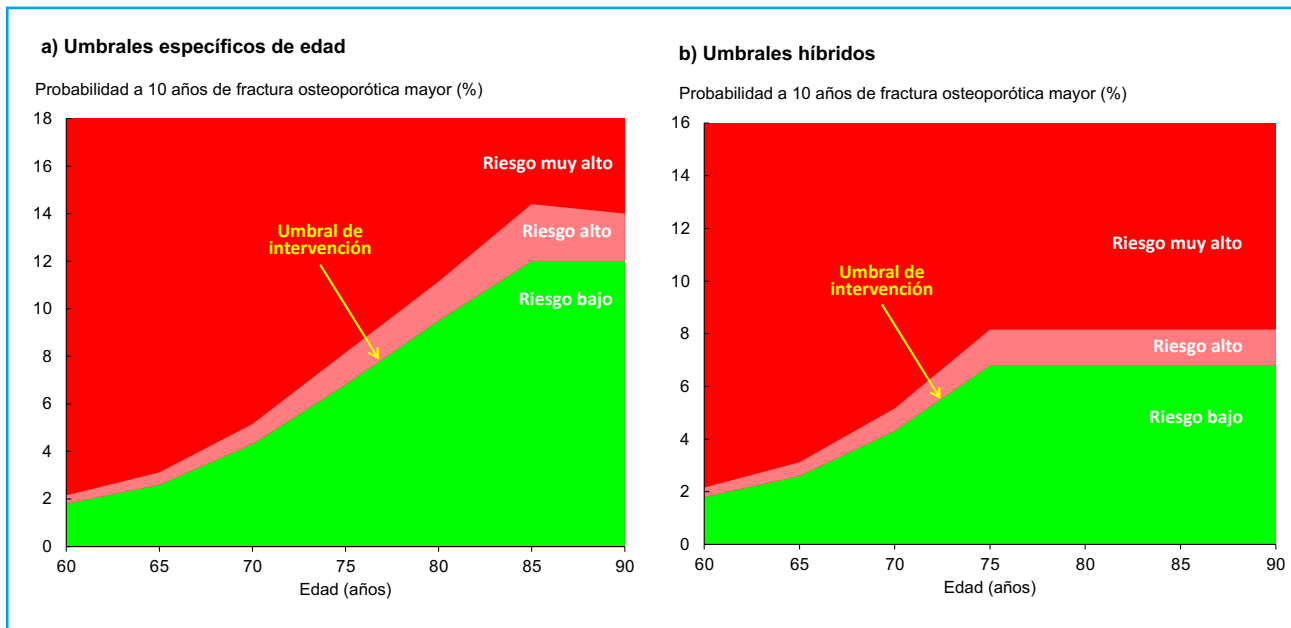


Fig. 1. Categorías de riesgo de fractura según los umbrales de intervención. La categoría de riesgo alto estaría ahora en la probabilidad de fractura por encima del umbral de intervención, pero por debajo del umbral de evaluación superior. La categoría de riesgo bajo estaría en el nivel de probabilidad por debajo del umbral de intervención (4). Con los umbrales específicos por edad 33 mujeres son categorizadas de riesgo alto y 12 de riesgo muy alto, mientras que, con el umbral híbrido, 148 mujeres son categorizadas de riesgo alto y 69 de riesgo muy alto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez Gavilanez E, Valdivieso Jara J, Imaicela Naula L, Cedeño German R. Eficacia clínica de los umbrales de intervención híbridos y dependientes de la edad basados en FRAX en la población ecuatoriana. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14(2):74-81 DOI: 10.4321/S1889-836X2022000200003
2. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, Harvey N, Oden A, Cooper A, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds—an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int* 2015;26:2091-9. DOI: 10.1007/s00198-015-3176-0
3. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic As-
- pects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
4. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(1):1-12. DOI: 10.1007/s00198-019-05176-3
5. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12(1):43. DOI: 10.1007/s11657-017-0324-5