

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA:

AVANCES EN MEDICINA Y DERMATOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN LA
PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA**

Doctorando: Miguel Ortego Jurado

Director: Norberto Ortego Centeno

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Miguel Ortego Jurado
ISBN: 978-84-9163-179-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/45893>

El doctorando D Miguel Ortego Jurado y el director de la tesis ***“IMPORTANCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA”***, D. Norberto Ortego Centeno garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada a 22 de Diciembre de 2016

Director de la Tesis

Fdo.: Norberto Ortego Centeno

Doctorando

Fdo.: Miguel Ortego Jurado

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	12
OSTEOPOROSIS. UNA VISIÓN GLOBAL	12
<i>Definición</i>	12
<i>Epidemiología</i>	13
Fractura del tercio distal del radio.....	14
Fracturas vertebrales.....	14
Fractura de cadera	15
<i>Costes económicos</i>	16
<i>Etiopatogenia</i>	16
Remodelado óseo.....	16
Factores reguladores del remodelado óseo.....	18
Factores mecánicos.....	18
Sistema nervioso.....	19
Factores humorales.....	20
Factores locales.....	22
<i>Factores de riesgo</i>	24
Factores de riesgo no modificables	24
Genética	24
Sexo.....	25
Edad	25
Enfermedades.....	25
Factores de riesgo modificables	25
IMC bajo	25
Inactividad física.....	26
Factores nutricionales	26
Hábitos tóxicos.....	27
Fármacos	27
<i>Manifestaciones clínicas</i>	28
<i>Diagnóstico</i>	28
Absorciometría con rayos X de doble energía (DXA).	29
DXA periférica	31
Ultrasonidos (QUS).....	31
Tomografía cuantitativa computarizada (QCT).....	32
Nuevas tecnologías.....	33
<i>Cuantificación del riesgo de fractura</i>	35
Modelo FRAX	36
ECOSAP	37

Marcadores de metabolismo óseo.....	37
Marcadores de formación.....	38
Marcadores de resorción.....	39
NUEVOS MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO.....	42
VITAMINA D.....	47
<i>Una visión global.....</i>	47
<i>Metabolismo de la vitamina D.....</i>	47
<i>Regulación del metabolismo de la vitamina D.....</i>	49
<i>Acciones genómicas y no genómicas de la vitamina D.....</i>	50
Acciones genómicas de la 1,25-dihidroxitamina D3.....	51
Acciones no genómicas (rápidas) de la 1,25-dihidroxitamina D3.....	51
Acciones de la vitamina D sobre el hueso.....	52
OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA.....	57
<i>Acción de los glucocorticoides endógenos en el hueso.....</i>	59
Señalización de los glucocorticoides en el hueso.....	59
Glucocorticoides y señalización de la vía Wnt en la diferenciación mesenquimal.....	63
Papel de los glucocorticoides en el desarrollo temprano esquelético.....	63
Metabolismo local corticoideo.....	63
<i>Acción de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides sobre el hueso.....</i>	64
<i>Vitamina D y osteoporosis corticoidea.....</i>	70
<i>Tratamiento de la osteoporosis asociada al consumo de Glucocorticoides.....</i>	70
medidas generales.....	70
medidas específicas.....	70
PACIENTES CON OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA.....	71
PROFILAXIS DE OSTEOPOROSIS.....	72
IMPORTANCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN LA OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA.....	79
2. HIPÓTESIS.....	83
3. OBJETIVOS.....	87
OBJETIVO GENERAL.....	87
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	87
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	91
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	91
MUESTREO.....	91

VARIABLES ANALIZADAS.....	92
<i>Variable dependiente</i>	92
<i>Variables independientes</i>	92
Variables demográficas.....	92
Variables clínicas.....	92
<i>Tratamiento preventivo de pérdida de masa ósea:</i>	93
Variables relacionadas con el metabolismo mineral.....	93
Variables relacionadas con la masa ósea.....	94
Otras variables.....	94
PROCEDIMIENTO.....	94
CUANTIFICACIÓN DE LA MASA ÓSEA.....	95
DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.....	96
<i>Vitamina D (25(OH)D)</i>	96
<i>PTH intacta (PTHi)</i>	97
<i>Fostasa alcalina (b-ALP)</i>	97
<i>Osteocalcina (BGP)</i>	97
<i>Fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP)</i>	98
<i>Telopéptico carboxiterminal del colágeno I (CTX)</i>	98
<i>Osteoprotegerina (OPG)</i>	98
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	99
<i>Estadística descriptiva</i>	99
<i>Análisis bivariante</i>	99
<i>Análisis multivariante</i>	100
5. RESULTADOS.....	103
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	103
RESPUESTA A LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	104
1. <i>Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D y factores de riesgo relacionados</i>	104
Análisis descriptivo del estatus de vitamina D.....	104
Total.....	105
Primavera-verano.....	106
Otoño-invierno.....	106

Relación entre niveles de vitamina D verano e invierno.....	107
Niveles de 25vitd y aporte de vitamina D.....	107
Factores relacionados con los niveles de 25(OH)D.....	108
2. Prevalencia de baja masa ósea.....	111
3. Analizar si los marcadores de metabolismo mineral pueden predecir la ganancia o pérdida de masa ósea	116
4. Estudiar la relación entre el estatus de vitamina D, la masa ósea y los marcadores de metabolism óseo	120
5. Analizar si el tipo de glucocorticoide utilizado influye en los niveles de vitamina D y de los diferentes marcadores de metabolismo óseo.	121
6. Niveles de Vitamina D y respuesta al tratamiento	124
A. Global de la muestra	124
B. Pacientes que no recibieron bifosfonatos	126
C. Pacientes tratados con bifosfonatos	127
B. Mujeres premenopáusicas	128
C. Mujeres postmenopáusicas.....	130
D. Varones.....	132
6. DISCUSIÓN.....	137
PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D Y LOS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON SU PRESENCIA.	138
PREVALENCIA DE BAJA MASA ÓSEA.....	146
ANALIZAR SI LOS MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL PUEDEN PREDECIR LA GANANCIA O PÉRDIDA DE MASA ÓSEA.....	147
ESTUDIAR LA RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS DE VITAMINA D, LA MASA ÓSEA, Y LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO.....	150
ANALIZAR SI EL TIPO DE GLUCOCORTICOIDE UTILIZADO INFLUYE EN LOS NIVELES DE VITAMINA D Y TIENE UN EFECTO DIFERENTE SOBRE LA MASA ÓSEA.....	151
NIVELES DE VITAMINA D Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	153
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	157
7. CONCLUSIONES	161
8. BIBLIOGRAFÍA.....	164

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

OSTEOPOROSIS. UNA VISIÓN GLOBAL

DEFINICIÓN

En 1993, una Conferencia de Consenso definió la osteoporosis (OTP) como una enfermedad ósea generalizada, caracterizada por una disminución de la masa ósea (MO) y un trastorno de la microarquitectura del hueso, con el consiguiente aumento de la fragilidad y tendencia a las fracturas¹. A pesar de que esta definición incluye un concepto cuantitativo y otro cualitativo, durante la década de los 90 predominó el concepto cuantitativo, favorecido por la propuesta de un grupo de expertos de la OMS para establecer unos criterios diagnósticos de OTP basados en la comparación de la densidad mineral ósea (DMO), medida mediante densitometría (en columna lumbar, cadera, o antebrazo), de una determinada persona, con la media del “pico de masa ósea” que se alcanza al final de la juventud (T-score)². Con este sistema se establecieron 4 categorías diagnósticas, de aplicación, en principio, en mujeres postmenopáusicas (Tabla 1):

Tabla 1. Categorías diagnósticas de osteoporosis

Normal	DMO entre + 1 y -1 DE del promedio de población adulta joven
Osteopenia	DMO entre -1 y -2,5 DE del promedio de población adulta joven
OTP	DMO menor de -2,5 DE del promedio de población adulta joven
OTP grave	DMO menor de -2,5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico

Esta propuesta, que se aceptó rápidamente, permitió detectar a mujeres sin fractura pero en riesgo de padecerla, lo que favorecería el establecimiento de medidas preventivas. Indudablemente, la MO es un determinante de primer orden del riesgo de fractura, de tal manera que la disminución de una desviación estándar (DE) de la DMO duplica, aproximadamente, el riesgo de padecer una nueva. Pero desvía la atención de

otros factores tan importantes como la cantidad de hueso y que se relacionan con el otro componente de la definición de OTP, es decir, de la calidad ósea. El antecedente de una fractura por fragilidad aumenta el riesgo de otra nueva, independientemente de la MO. Por otra parte, diversos ensayos clínicos con fármacos antirresortivos, demuestran que la disminución del riesgo de fractura es independiente de la modificación de la DMO; así mismo, se sabe que, con la misma MO, una persona de 70 años tiene más riesgo de padecer una fractura osteoporótica que otra de 40³. Es por todo ello que el *National Institute of Health* (NIH) propuso una nueva definición en 2000⁴, según la cual, la OTP se considera un trastorno generalizado del esqueleto, caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura, integrando la resistencia conceptos de densidad y calidad ósea. La calidad incluye aspectos de microarquitectura, nivel de recambio óseo, acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización y, por desgracia, no existe una forma directa de medirla.

EPIDEMIOLOGÍA

Siguiendo los criterios de la OMS, en 1995, Melton et al. estimaron que la prevalencia de OTP, en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, era del 15 % utilizando la medición de la DXA en antebrazo, cadera o columna, y del 30 % al hacer las mediciones en todas las localizaciones⁵. La prevalencia aumenta con la edad, llegando al 80 % en mujeres de más de 80 años⁶. En varones mayores de 50 años la prevalencia se cifra en un 8 %⁷.

En España se calcula que 2 millones de mujeres y 800 000 varones presentan OTP. Según un estudio realizado en 2001, en el que se realizó una DXA a 1305 mujeres entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de OTP, en mujeres >50 años del 26,1 % (IC 95 %: 22,6-29,6 %)⁸. La prevalencia en varones mayores de 50 años sería 8,1 %⁹ y 11,3 % en mayores de 70 años¹⁰.

En lo que respecta a las fracturas, el aspecto realmente importante de la OTP, pueden aparecer en cualquier hueso de la economía, a excepción de los de manos y

dedos de manos y pies, aunque las que se consideran más características son las de la extremidad distal del radio, las vertebrales y las de cadera¹¹.

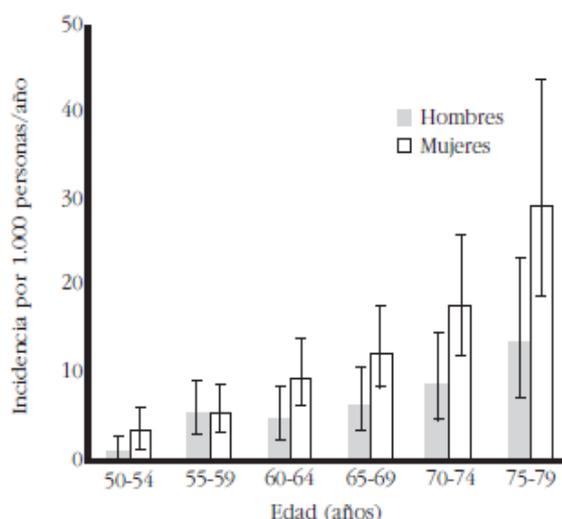
FRACTURA DEL TERCIO DISTAL DEL RADIO

La **fractura del tercio distal de radio** es más frecuente en mujeres (4/1 respecto a varones). Son frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia hasta estabilizarse a los 65 años. En España se calcula una incidencia de 661 casos por 100 000 habitantes mayores de 60 años, siendo el 70,6 % mujeres¹². Son factores de riesgo para su presencia: una menarquía precoz, una DMO baja en cualquier localización, aunque sobre todo en el antebrazo, y un riesgo aumentado de caídas¹³. Lo realmente importante de este tipo de fracturas, es que su presencia predice un incremento de 3 veces de la tasa de incidencia estandarizada de fracturas en otras localizaciones que, en pacientes mayores de 65 años (65-74 años), llega a ser de 3,3 para mujeres y 6 para varones¹⁴. Es por esto que la intervención en estos pacientes es fundamental.

FRACTURAS VERTEBRALES

La prevalencia de las **fracturas vertebrales** es prácticamente imposible de calcular. Por

Figura 1. Incidencia de fractura vertebral según la edad. Estudio EPOS.



una parte la mayoría de ellas son asintomáticas, ya que solo una de cada tres precisará atención médica y, por otra parte, no existe un consenso sobre la definición radiológica de fractura. No obstante estas limitaciones, se calcula que el 20-25 % de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral osteoporótica a lo largo del resto de su vida. La incidencia aumenta

exponencialmente con la edad¹⁵, de tal manera que se calcula es del 1 % en mujeres de 65 años, del 2 % en las de 75 años y del 3 % en mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años se calcula de 0,5 a 0,7 %, lo que representa la mitad de la prevalencia observada en las mujeres¹⁶ (Figura 1). Hoy en día se considera que tras una fractura vertebral, sintomática, la mortalidad aumenta un 20-35 % a los 5 años¹⁷ y, en el caso de las fracturas radiológicas, el riesgo relativo de mortalidad, en mujeres, se multiplica por 2 a los dos años. El exceso de mortalidad es más acusado inmediatamente después de la fractura, cuando se precisa hospitalización, y aumenta conforme lo hace el número de vértebras afectadas. Este aumento de mortalidad parece ser reflejo de la comorbilidad que va a preceder a la fractura en muchos casos, pues afecta incluso a las pacientes con OTP sin fracturas. Un aspecto importante es que, después de la aparición de una deformidad vertebral, el riesgo de una nueva deformidad aumenta en 7-10 veces, y el riesgo de una fractura de cadera 2,8-4,5 veces, siendo mayor el riesgo cuanto mayor es el número de deformaciones vertebrales¹⁸⁻²⁰.

FRACTURA DE CADERA

La **fractura de cadera** es la más grave de todas las fracturas osteoporóticas, al asociarse a una elevada morbimortalidad. El 85 % de todas las fracturas de cadera se producen en mayores de 65 años²¹. La fractura es más frecuente en mujeres (3/1), entre 75-80 años de edad. El estudio AFOE (Acta de Fractura Osteoporótica en España) realizado por el GEIOS (Grupo de Estudio e Investigación de la OTP de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología) en 2003, encontró una incidencia de 720 casos anuales por cada 100 000 mayores de 60 años, siendo más elevada en los de más de 74 años (915 por 100 000)¹². La mortalidad entre los pacientes afectados es elevada, se ha referido del 4 % durante la hospitalización, del 5 % a los tres meses y del 36 % al año^{22, 23}, y sigue siendo superior al de la población general durante los 8 años siguientes. Además, menos del 50 % de los sujetos que las padecen se recuperarán por completo, volviendo al grado de autonomía que tenían antes del evento; el 30-40 % recuperarán su independencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria (alimentarse, vestirse, ir al aseo,

etc.); un 30 % precisará cuidados en su domicilio y/o tendrán que trasladarse a una residencia^{24, 25}.

COSTES ECONÓMICOS

Es muy difícil calcular los costos reales de cualquier patología y más aún de la OTP, en la que saber con exactitud los gastos que se deben imputar, por ejemplo por la atención a las personas mayores que pasan a ser dependientes tras una fractura de cadera, es casi imposible de delimitar. No obstante, y con estas limitaciones, se calcula que la OTP y la fractura osteoporótica tiene un coste del 8,8 % del PIB²⁶. En la Unión Europea (UE) se calcula que el coste del tratamiento de las fracturas osteoporóticas llega a los 25 000 millones de euros, a los que habría que añadir los derivados de la atención a los pacientes al año de sufrir la fractura de cadera, que podrían ser otros 15 000 millones de euros. En 2050, de continuar la situación de igual modo, los costes de la enfermedad superaran los 132 000 millones de euros^{27, 28}. En España, los gastos directos relacionados con la OTP se calcularon en 220-300 millones de euros²⁹. Los costes indirectos se asume que son aproximadamente un 20 % de los directos. Además, los pacientes con fracturas osteoporóticas ocupan en la actualidad medio millón de camas al año, número que se calcula se doblará en los próximos 50 años³⁰.

ETIOPATOGENIA

La OTP sucede como consecuencia de una alteración en el remodelado óseo (RO).

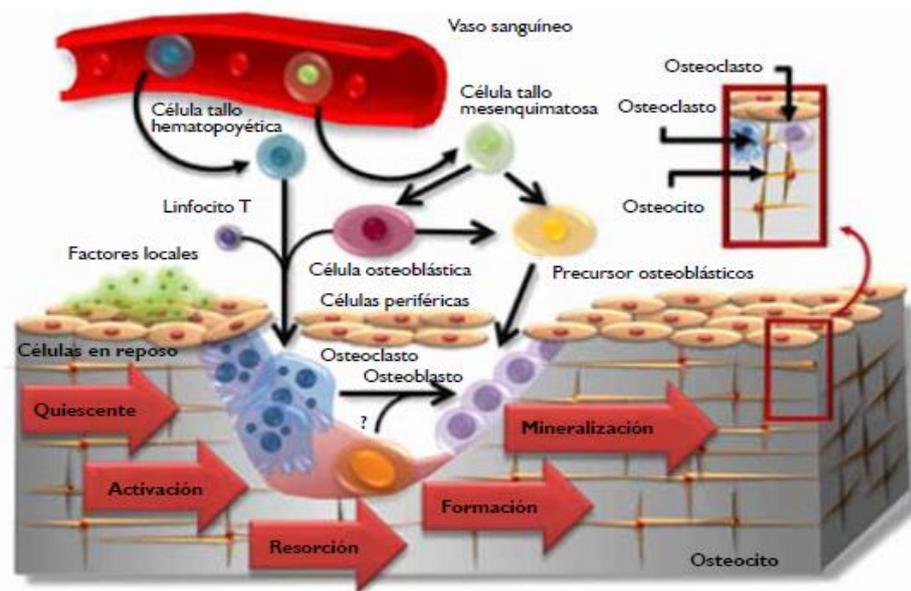
REMODELADO ÓSEO.

Es el término que hace referencia al incesante fenómeno de renovación a que está sometido el hueso y que se lleva a cabo en múltiples unidades microscópicas, dispersas por todo el hueso, denominadas unidades de remodelado óseo (URO) y constituidas por osteoblastos (OB), osteoclastos (OC), osteocitos (OST) y otras células no estrictamente óseas.

Las principales funciones del RO son sustituir el hueso envejecido por tejido nuevo, adaptarlo a las necesidades mecánicas más adecuadas y contribuir a la homeostasis mineral. Se lleva a cabo en las siguientes fases³¹ (Figura 2):

1. Fase **quiescente**. El hueso está en reposo.
2. Fase de **activación**. Sucede cuando, en un momento determinado, los osteoblastos de revestimiento que recubren el hueso maduro, se retraen dejando huecos entre ellos que exponen el hueso subyacente.

Figura 2. Fases del remodelado óseo.



3. Fase de **resorción**. Tras la retracción de los osteoblastos de revestimiento, se produce un reclutamiento de los precursores de los OC, que proliferan, se diferencian y fusionan dando lugar a grandes células multinucleadas que se adhieren a la matriz ósea mediante una superficie ondulada, a través de la cual segregan protones, que acidifican y disuelven el contenido mineral, y enzimas proteolíticas que hacen lo propio con el contenido proteico³². Esta acción de autodestrucción, para posteriormente renovarse, le confiere al hueso una característica única que lo diferencia del resto de los tejidos del organismo.

4. Fase de **formación**. Una vez finalizado el proceso de resorción, los OC dejan de actuar y se produce un agrupamiento de preosteoblastos. Estos preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la cual se adhiere el nuevo tejido. Posteriormente, los OB diferenciados sintetizan la sustancia osteoide que rellenará los huecos que han formado los OC. Cuando cesa la necesidad de producir matriz ósea, los OB se transforman en osteoblastos de revestimiento superficial, una fina capa de células poco activas que recubren la superficie ósea recién formada, o se incorporan a la matriz por ellos sintetizada, quedando enterrados en una especie de lagunas, convirtiéndose en los denominados OST.
5. Fase de **mineralización**. En ella se deposita el componente mineral.

La resorción se desarrolla durante unas 3 semanas y la formación durante 3-4 semanas. La mineralización se termina en 130 días en el hueso cortical y en 90 días en el trabecular. Las URO renuevan al año un 3-4 % del hueso cortical y un 20-30 % del hueso trabecular, calculándose que, en un momento determinado, están activas entre 1,5 y 2 millones de unidades en diferentes fases de actividad.

FACTORES REGULADORES DEL REMODELADO ÓSEO

Mantener una MO adecuada requiere un estricto acoplamiento entre la resorción y la formación ósea, esto se consigue debido a la participación de numerosos factores, unos generales y otros locales, pero de actuación conjunta.

FACTORES MECÁNICOS

El ejercicio físico moderado e intenso tiene un efecto positivo sobre la MO. Esto es especialmente importante durante el crecimiento, cuando el ejercicio mejora la aposición en periostio y endostio permitiendo un mayor tamaño óseo y mayor masa ósea^{33, 34}. Con la edad, posiblemente como consecuencia del deterioro de las células mecanosensoras del hueso, los OST, este mecanismo es de menor cuantía, aunque también importante³⁵, por lo que un ejercicio físico regular adecuado se recomienda tanto para la prevención como para el tratamiento de la OTP³⁵.

SISTEMA NERVIOSO

Cada vez con más fuerza, el sistema óseo se considera un órgano endocrino que no solo reacciona ante cargas mecánicas y cambios inflamatorios, hormonales y minerales, sino que actúa por sí mismo, secretando factores que controlan la función de otros tejidos, incluyendo riñones y posiblemente páncreas y gónadas³⁶. La integración de la biología ósea y la de otros órganos se ve favorecida por la participación del SNC que interactúa con el hueso a través del SNP, fundamentalmente el sistema nervioso simpático (SNS).

Los nervios que llegan a la médula ósea a través del foramen nutricional se considera que son fundamentalmente simpáticos vasomotores, aunque también hay fibras sensitivas. Estas últimas predominan en el periostio y cortical. En conjunto parece que pocas células óseas están en contacto con las terminaciones nerviosas³⁷ y, por tanto, la transducción de la señal de los neurotransmisores y neuropéptidos puede ser no sináptica. Tanto OB como OST expresan receptores β_2 adrenérgicos (β_2 AR), uno de los principales receptores de la norepinefrina liberada desde las neuronas simpáticas. La estimulación continua de estos receptores en ratones y ratas favorece la osteoclastogénesis³⁸. Este efecto se piensa que se debe fundamentalmente a un incremento en la expresión del *receptor activator of nuclear factor κ B-ligand* (RANKL) e IL-6 que son dos dianas de la señalización de β_2 AR en los OB. Las células del sistema inmune también expresan β_2 AR y RANKL.

La estimulación de β_2 AR también afecta la formación ósea inhibiendo la proliferación de los OB favoreciendo el desacoplamiento resorción/formación y la consecuente pérdida de hueso. Esto implicaría que los betabloqueantes podrían tener un efecto beneficioso en los huesos. En ratas, la administración de propanolol se acompaña de un efecto anabólico sobre el hueso, que es especialmente importante en ratas ovariectomizadas³⁹, lo que sugiere que más que reducir la resorción basal, lo que hacen es actuar sobre la atenuación de una resorción exagerada³⁶.

El sistema parasimpático también parece ejercer algún papel en el metabolismo óseo. Se sabe que el tabaquismo se acompaña de una menor MO⁴⁰, y un posible

mecanismo de actuación podría ser la acción de la nicotina (un agonista colinérgico), sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos que se han detectado en los OB⁴¹.

FACTORES HUMORALES.

PTH

Ejerce efectos variados, complejos y no bien conocidos sobre el metabolismo óseo. Niveles elevados, de forma mantenida, activan los OC, pero su administración intermitente tiene efectos anabólicos a través de un aumento del número y actividad de los OB⁴². La PTH estimula la secreción de RANKL, IGF-1, IL-6 e IL-11, por los OB, que activan la diferenciación y función de los OC. Otros efectos de la PTH son la transformación de los OST en OB activos y el aumento de la vida media de los mismos por disminución de la apoptosis⁴³.

CALCITRIOL

Sus efectos son complejos y posteriormente se comentarán con más detalle.

CALCITONINA

Sus acciones siguen siendo desconocidas. *In vitro* inhibe la acción de los OC. El aumento de sus niveles durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia apoyan su posible papel en el mantenimiento de la MO⁴⁴.

HORMONAS SEXUALES

Juegan un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la MO. Las hormonas sexuales ejercen un efecto positivo sobre la MO inhibiendo la resorción y estimulando la formación.

ESTRÓGENOS

Su efecto sobre el mantenimiento de la MO se hace evidente al observar la pérdida de la misma que se produce en la postmenopausia precoz. Sus efectos sobre las células óseas están mediados por dos clases de receptores: los alfa presentes en OB y OC, y los beta, presentes únicamente en OB. *In vitro* inhiben el desarrollo de los OC favoreciendo su apoptosis al estimular la producción del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) por parte de los OB, además inhiben la producción de IL-6, el principal estimulante de la resorción, y previenen la apoptosis de los OB⁴⁵. Su deficiencia favorece la apoptosis de los OST, lo que alteraría la función mecanosensora del sistema canalicular de reparación de microdaños, lo que contribuiría la fragilidad ósea.

El papel de los estrógenos sobre la adquisición de la MO y el desarrollo del esqueleto en el hombre se hace patente al observar que los pacientes con defecto en el gen de la aromatasa, en los que, a pesar de tener niveles elevados de andrógenos, existe una baja MO responden a la administración de estrógenos⁴⁶. Este efecto se ejercería fundamentalmente a través de los receptores alfa, siendo conocida la relación entre los niveles de estradiol y la MO en varones, tanto jóvenes como ancianos⁴⁷. *In vitro* e *in vivo*, los estrógenos estimulan la formación de osteoprotegerina (OPG) y suprimen la de RANKL, mientras que la testosterona inhibe ambas moléculas lo que explica, en parte, el efecto más potente de los estrógenos sobre la MO⁴⁷.

ANDRÓGENOS

Tanto en varones como en mujeres, el principal efecto de los andrógenos es incrementar el tamaño óseo y estimular la formación de hueso, con un débil efecto antirresortivo. *In vitro* han demostrado un efecto estimulador de la proliferación y diferenciación osteoblástica, así como una inhibición de su apoptosis. El mecanismo íntimo de actuación sería el estímulo de TGF- β y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), al tiempo que una inhibición de IL-6⁴⁸. Parece que la mayor parte de los efectos sobre los OC se ejercerían de un modo indirecto, a través de los OB; la existencia de un efecto

directo sobre los OC es controvertido. Otro mecanismo indirecto de actuación sobre la MO es el incremento de la masa muscular.

En mujeres, el efecto de los andrógenos sobre el metabolismo óseo se hace evidente en las que padecen un síndrome de resistencia a los andrógenos, que muestran una menor MO. En mujeres premenopáusicas los niveles de testosterona total y biodisponible se asocian con la MO de cuello de fémur⁴⁹, y la administración de andrógenos ejerce efectos positivos sobre la misma.

FACTORES LOCALES

Se conocen una gran cantidad de factores locales, paracrinos o autocrinos, originados por las células óseas, monocitos, macrófagos y células de la médula ósea que intervienen en el RO y que están relacionados, a su vez, con los factores de actuación sistémica.

IGF-1 Y PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

IGF-1 actúa fundamentalmente en el MO durante la pubertad, pero también tiene un papel en la edad adulta. Se origina en diferentes tejidos, incluido el óseo y actúa estimulando la replicación y activación de OB, al tiempo que inhibe su apoptosis⁵⁰. Las células óseas producen también los seis tipos de proteínas transportadoras de IGF (IGF-BP), cuyos papeles son diversos, de tal manera que IGF-BP4 tiene un papel inhibitorio de la replicación y diferenciación de los OB e IGF-BP5 estimulador⁵¹.

INTERLEUCINAS

Ejercen funciones muy diversas. IL-1 es activador de los OC maduros⁵², IL-3 estimula la diferenciación de precursores a OC maduros, IL-4, IL-13 e IL-10 inhiben la maduración de los OC⁵³, IL-6 estimula los precursores hematopoyéticos lo que de forma indirecta estimula la formación osteoclástica. IL-11 estimula la formación de RANKL por los OB e IL-12 e IL-18 inhiben la formación de OC⁵⁴.

TGF- β E INF- γ

TGF- β inhibe la apoptosis de los OB e induce la de los OC, fundamental en el RO; al mismo tiempo estimula la síntesis de OPG y favorece la reparación de fracturas⁵⁵. El INF- γ , entre otras funciones, actúa como inhibidor de la formación de OC⁵⁶.

PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMP)

Son péptidos de la familia de TGF- β que actúan sobre receptores osteoblásticos induciendo la formación ósea durante el modelado óseo. En el adulto mantienen un aporte continuo de OB y pueden estimular la resorción ósea⁵⁷. Una propiedad interesante es la de inducir la diferenciación de células del tejido conectivo a células progenitoras óseas.

ÓXIDO NÍTRICO

Procede de los OB y células endoteliales y es un mediador del efecto anabólico de los estrógenos⁵⁸ y de la respuesta mecánica del hueso, ejerciendo también efectos inhibitorios sobre OC⁵⁹.

LEPTINA

Es una hormona formada en el tejido adiposo que regula el apetito y la función reproductora a través de su actuación sobre el SNC. Hay receptores para ella en células mesenquimales, preosteoblastos y OB. Tiene un efecto anabólico al promover la diferenciación osteoblástica y su función, así como al inhibir su apoptosis⁶⁰. Además, favorece la síntesis de OPG e inhibe la de RANK-L lo que implica un efecto antiosteoclástico, como a continuación comentaremos⁶¹.

SISTEMA OPG/RANK/RANK-L

Se trata de un sistema fundamental en el acoplamiento entre formación y resorción ósea o, lo que es lo mismo, entre la función de OB y OC. Bajo el estímulo de varias

citocinas y hormonas (TNF- α , PTH, 1,25(OH) $_2$ D,...), los OB y OST segregan RANK-L (*receptor activator of nuclear factor κ B-ligand*) que se va a unir y activar a RANK, en la superficie de los precursores de los OC, poniendo en marcha la osteoclastogénesis⁶². Las mismas células producen osteoprotegerina (OPG), un inhibidor natural de RANK-L, que actúa como receptor señuelo que, al unirse a RANK-L, impide que se una a RANK, interrumpiendo su actuación. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), sintetizado por los OB, participa en este paso y también lo hacen otras moléculas de la familia de los TNF.

FACTORES DE RIESGO

La OTP es una enfermedad de origen multifactorial que se ve favorecida, en mayor o menor medida, por una gran cantidad de factores de riesgo. Unos son modificables y otros no (Tabla 2).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

GENÉTICA

Más de la mitad de la cantidad de MO que presenta un determinado sujeto es atribuible a factores genéticos. Algunos de los genes relacionados con la OTP son los que intervienen en la regulación del receptor de la vitamina D, los colágenos I y II, el factor de crecimiento transformante β y los receptores estrogénicos⁶³.

El antecedente de fracturas por fragilidad, personales y en familiares de primer grado, informan de un modo indirecto, de esos factores genéticos. Una fractura por fragilidad incrementa el riesgo de una segunda fractura en un 50-100 %. Un metanálisis de 11 estudios de cohortes prospectivos, en hombres y mujeres con fracturas previas, mostraron un incremento del riesgo de cualquier fractura de 1,8, tanto en hombres como mujeres, incluso después de ajustar por la densidad mineral ósea (DMO)⁶⁴. La presencia de una fractura por fragilidad en los padres se asocia a un riesgo dos veces mayor de fractura de cadera, independientemente de la DMO, en mujeres⁶⁵.

SEXO

La OTP es una enfermedad especialmente prevalente en mujeres (6:1 antes de los 75 años). Esta diferencia se debe, fundamentalmente, a la diferente estructura esquelética; en el varón hay una mayor expansión cortical durante la fase de adquisición del pico de masa ósea y un mejor mantenimiento esquelético posterior durante el envejecimiento⁶⁶. En mujeres, la menarquía tardía (>15 años) y la menopausia precoz (<45 años) favorecen, tanto una menor masa ósea⁶⁷, como una mayor incidencia de fracturas en la edad postmenopáusica⁶⁸.

EDAD

La OTP es, sobre todo, una enfermedad de personas mayores. A partir de los 75 años la influencia del sexo va disminuyendo y la relación mujer/hombre baja a 2:1⁶⁹.

ENFERMEDADES

Diferentes enfermedades se relacionan con un mayor riesgo de OTP y presencia de fracturas (tabla 2). Aparte de las recogidas en la tabla, otras muchas enfermedades parecen incrementar el riesgo: enfermedad de Parkinson⁷⁰, infección HIV⁷¹, esclerodermia⁷² o lupus eritematoso sistémico⁷³, entre muchas otras.

En el varón la presencia de OTP es secundaria en el 30-60 % de los casos, por lo que siempre que se detecte se debe hacer el estudio pertinente.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

IMC BAJO

Un IMC <19 kg/m² o un peso inferior a 58 kg se acompaña de una menor MO y un mayor riesgo de fracturas⁷⁴. La pérdida de peso en mujeres por encima de 50 años también aumenta el riesgo y la ganancia de peso lo disminuye⁷⁵.

Tabla 2. Factores de riesgo de baja masa ósea y fractura según las evidencias disponibles (evidencia B).

<p>Criterios MAYORES (riesgo elevado): aquellos FR que se han considerado que tienen un riesgo relativo (RR) asociado de fractura dos o más veces mayor al de la población sin FR ($RR \geq 2$).</p>
<ul style="list-style-type: none">• Fractura previa por fragilidad• Antecedente familiar de fractura de cadera (padres o hermanos)• Tener 65 años o más• Índice de masa corporal (IMC) inferior a 20 Kg/m² (IMC = peso/altura²)• Tratamiento con glucocorticoides (a)• Fallo ovárico prematuro sin tratar• Caídas en el último año• Hiperparatiroidismo• Trastorno de la conducta alimentaria (anorexia, bulimia, etc.)• Malnutrición crónica y malabsorción <p>(a) el paciente está actualmente expuesto a glucocorticoides (GC) orales o ha estado expuesto GC orales durante más de 3 meses, con una dosis diaria de 5 mg o más de prednisolona (o dosis equivalentes de otros GC).</p>
<p>Criterios MENORES (riesgo moderado): aquellos FR que se ha considerado que tienen un RR asociado de fractura entre una y dos veces mayor ($1 > RR < 2$) al de la población sin FR.</p>
<ul style="list-style-type: none">• Consumir >3 unidades de alcohol/día (una unidad representa 8-10 g de alcohol)• Ser fumador actual• Diabetes tipo 1 (insulinodependiente)• Artritis reumatoide• Hipertiroidismo• Sexo femenino• Menopausia temprana (40-45 años)

INACTIVIDAD FÍSICA

Una persona inmovilizada puede perder hasta el 40 % de su MO en un año. La actividad física en el anciano ralentiza la pérdida de MO. Los ejercicios de resistencia, de gran impacto y los aeróbicos de soporte de peso son los más beneficiosos⁷⁶.

FACTORES NUTRICIONALES

Para mantener una adecuada salud ósea, se precisa un aporte de suficiente de calcio y vitamina D. Pero la definición de cantidad suficiente no es la misma para todos los

expertos, ni ha sido la misma a lo largo de los años. En 2010, el Instituto de Medicina de EEUU (IOM) recomendó un consumo, en adultos, de 1000-1200 mg/d de calcio, fijando un límite seguro en 2000 mg/día⁷⁷. En cuanto a la vitamina D, recomiendan 600 U/día para cualquier persona de edad entre 1 y 70 años, y 800 UI/día si >71 años, fijando un margen de seguridad de 4000 UI/día⁷⁷. Las dietas ricas en fosfatos, al interferir con la absorción de calcio y favorecer la síntesis de PTH, aumentan el riesgo de OTP. Las dietas con alto contenido en sodio y elevado contenido de proteínas, así como el consumo exagerado de cafeína, se acompañan de un aumento de la excreción renal de calcio y favorecen el desarrollo de OTP⁶⁵.

HÁBITOS TÓXICOS

Ya se ha comentado el efecto deletéreo del tabaco sobre la masa ósea, a través de diferentes mecanismos, algunos no bien conocidos, tanto en mujeres como en varones^{40,78}. El consumo crónico de alcohol tiene efecto depresor sobre la proliferación de los OB; más de 2 bebidas por día se asocia a un incremento del riesgo de fractura de cadera del 39 %⁷⁹, mientras que un consumo moderado (200 ml a la semana en mujeres y 400 ml en hombres) se asocia a mayor osificación y reducción del riesgo de fractura en cuello de fémur⁷⁹.

FÁRMACOS

Entre los principales medicamentos implicados en el desarrollo de OTP los glucocorticoides (GC), como luego se comentará con más detalle, son los principales implicados. Otros fármacos son los anticonvulsivantes, anticoagulantes, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la bomba de protones, fármacos antirretrovirales, inhibidores de la recaptación de serotonina, tiazolidindionas, inhibidores de la aromatasa y hormonas tiroideas en altas dosis⁸⁰. En la actualidad, el tratamiento con privación androgénica en el carcinoma de próstata es una causa importante de OTP en el varón añoso⁸¹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La OTP no produce manifestaciones clínicas hasta que no se producen las fracturas que, por otra parte, como en el caso de las vertebrales, pueden cursar de forma asintomática⁸².

Aparte del dolor que pueden provocar, las fracturas vertebrales originan la clásica pérdida de altura. Puesto que el colapso suele ser anterior y las vértebras que con más frecuencia se afectan son las torácicas distales y lumbares, se produce una magnificación de la cifosis torácica y la lordosis cervical y lumbar que da lugar a la denominada “joroba de la viuda”. Es más rara la pérdida de altura lateral que ocasiona escoliosis. Las alteraciones vertebrales justifican cambios en el eje de gravedad, lo que facilita la aparición de nuevas fracturas y la concentración de carga en las pequeñas articulaciones que provoca dolor de espalda crónico, localizado, sobre todo al permanecer de pie.

Cuando la cifosis torácica es exagerada, se puede producir dolor cervical y en región occipital por fatiga muscular al tener que mantener una extensión forzada del cráneo.

DIAGNÓSTICO

Históricamente el primer método para evaluar la MO y definir la OTP fue el estudio histológico. Aunque podría considerarse la histología como el patrón oro, sus limitaciones, por ser un método restringido, cruento, lento y costoso, la han relegado prácticamente a estudios de investigación muy puntuales, y, a pesar de que el concepto de OTP integra conceptos de cantidad y calidad, hoy por hoy, el diagnóstico se basa en la medición de MO que puede hacerse de diferentes maneras. Una baja MO se asocia con un mayor riesgo de fractura, independientemente de la técnica utilizada para medirla⁸³,⁸⁴; pero hay discrepancia entre los valores obtenidos en diferentes lugares anatómicos y con diferentes tecnologías que, por lo tanto, no son intercambiables⁸⁵.

ABSORCIOMETRÍA CON RAYOS X DE DOBLE ENERGÍA (DXA).

Es la más utilizada de las técnicas para medir la MO. Mientras que la medición de la DMO en diferentes lugares del esqueleto y con diferentes técnicas, puede predecir el riesgo de fractura⁸⁶, la medición mediante DXA de la DMO en columna lumbar, cadera y antebrazo es el único método diagnóstico de OTP en ausencia de una fractura por fragilidad y es el mejor método para monitorizar los cambios de la DMO a lo largo del tiempo por diferentes motivos⁸⁷. La DXA hace mediciones del contenido mineral en gramos y del área ósea en centímetros cuadrados. A partir de ahí se calcula la DMO en g/cm².

La densitometría proporciona dos valores:

- **T-score:** es la comparación entre la DMO de una persona y la máxima densidad ósea teóricamente alcanzada por la población sana del entorno, a los 30 años, momento en que se alcanza el “pico de masa ósea”

$$T - score = \frac{DMO \text{ paciente} - DMO \text{ población joven sana del entorno}}{DE \text{ población sana del entorno}}$$

- **Z-score:** es la comparación de la DMO de una persona con los valores considerados normales para su edad y sexo. El Z-score es similar al T-score, salvo que en lugar de comparar la DMO del paciente con la media de adultos jóvenes, se compara con la DMO media esperada para una población de la misma edad, sexo y grupo étnico

$$Z - score = \frac{DMO \text{ del paciente} - DMO \text{ población sana con la misma edad}}{DE \text{ población sana del entorno con la misma edad}}$$

Como se comentó anteriormente, mediante esta técnica, y según el valor de T-score, las mujeres postmenopáusicas pueden clasificarse en 4 categorías: normal, osteopenia, OTP y OTP grave o establecida cuando, aparte de la baja masa ósea, se aprecia una fractura establecida (Tabla 1).

En varones >65 años pueden utilizarse los mismos criterios, entre 50 y 65 años se hará el diagnóstico de OTP cuando exista un T-score <-2,5 y algún factor de riesgo de fractura. En niños y adultos jóvenes debe utilizarse el Z-score⁸⁸. La presencia de un Z-score <-2DE debe obligarnos a buscar factores de riesgo para el desarrollo de baja MO independientes de la edad y el sexo, p.ej. el consumo de GC, o cualquier patología relacionada con el desarrollo de OTP (Tabla 2).

Recientemente se han establecido unas nuevas recomendaciones de la ISCD (International Society for Clinical Densitometry) para la realización e interpretación de la DXA (<http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>)⁸⁹ (Tabla 3). Esta Sociedad, y a efectos del cálculo del T-score, recomienda utilizar como referencia una población femenina caucásica, sin ajustar por raza, tanto para mujeres como para hombres. Recomienda, así mismo, que los fabricantes continúen utilizando los datos de NHANES III (<http://accelerate.ucsf.edu/research/celdac/3748>) como la referencia para el cálculo del T-score en cuello de fémur y cadera total. Para el cálculo del T-score lumbar recomiendan que utilicen las propias bases de datos de los fabricantes. En el caso de disponer de datos de referencia locales, se debe utilizar el Z-score. Un Z-score <-2,0 se define como inferior a la esperada para el rango de edad, un Z-score >-2,0 es considerada dentro del rango esperado para la edad.

Tabla 3. Indicaciones para realizar una densitometría ósea.

- Mujeres de ≥65 años
- En mujeres postmenopáusicas <65 años y perimenopáusicas si se asocian:
 - bajo peso
 - fractura por fragilidad previa
 - medicación de riesgo
 - enfermedad asociada a pérdida de hueso
- Hombres ≥70 años
- Hombres <70 años con los mismos factores de riesgo que las mujeres <65 años
- Cualquiera que se considere candidato a recibir tratamiento
- Cualquiera tratado a fin de valorar la respuesta
- Cualquiera que no reciba tratamiento pero que debería recibirlo si perdiera MO

Entre las recomendaciones del informe se incluye sustituir el término osteopenia por baja masa ósea. En las mujeres premenopáusicas se podrían utilizar las mismas definiciones que en las postmenopáusicas. En cuanto a la periodicidad de repetición de la DXA, la ISCD invita a que se haga según el estado clínico del paciente, recomendándose un año después del inicio o el cambio de tratamiento y menos frecuente una vez se ha demostrado la eficacia del mismo. En el caso de esperarse una pérdida rápida de MO, como sucede con la administración de GC, la repetición de la DXA puede ser con un intervalo menor.

Numerosos estudios han demostrado que hay una relación entre una DMO baja y el riesgo de fractura⁹⁰⁻⁹². En general, se asume que se multiplica por dos por cada DE que disminuye la MO. Lógicamente, la presencia de un T-score propio de OTP, es decir $\leq -2,5$, implica un mayor riesgo de fractura. No obstante, como hay más individuos con osteopenia que con OTP, el número absoluto de fracturas es mayor en pacientes con osteopenia⁹³ y las estrategias de instauración de profilaxis fundamentadas exclusivamente en la MO excluirán a muchos pacientes en riesgo.

DXA PERIFÉRICA

Se realiza con instrumentos portátiles que utilizan la misma tecnología que la DXA para medir la MO en lugares periféricos como antebrazo, calcáneo o dedos. Aunque los niveles bajos de MO obtenidos con estos dispositivos son predictores de fractura, faltan estudios de calidad que estandaricen las mediciones que deben realizarse, salvo lo referente al tercio distal del radio⁹⁴. Por otra parte, estas técnicas no pueden utilizarse para evaluar la respuesta a ningún tratamiento, porque las variaciones observadas en la MO son muy lentas.

ULTRASONIDOS (QUS)

No miden MO, al menos de un modo directo, sino la transmisión de ultrasonidos a través de huesos periféricos, o la reflectancia de los mismos al incidir sobre las superficies óseas. Los parámetros que se pueden medir incluyen la velocidad del sonido

(SOS: *speed of sound*) que se mide en m/sg, el coeficiente de atenuación de banda ancha (BUA: *broadband ultrasound attenuation*), que es la energía que se pierde cuando el ultrasonido se propaga a través del hueso, que se mide en dB/MgHz, y los índices derivados por fórmulas a partir de la velocidad del sonido y del coeficiente de atenuación, como el QUI (*Quantitative Ultrasound Index*) y la DMO estimada en g/cm².

El QUI se obtiene a partir de BUA y SOS, mediante la fórmula:

$$QUI = 0,41 (SOS) + 0,41 (BUA) - 571,$$

y la DMO se estima mediante la ecuación:

$$DMO \text{ g/cm}^2 = 0,002592 \times (BUA + SOS) - 3,683$$

En un estudio prospectivo que incluyó 6189 mujeres postmenopáusicas, el QUS del calcáneo predijo la presencia de fracturas de fémur de un modo tan exacto como la DXA de calcáneo o fémur, de tal manera que cada descenso en una DE en la BUA se asoció con una duplicación del riesgo de fractura⁹⁵. Además de predecir el riesgo de fractura, el QUS se ha mostrado tan bueno, y posiblemente mejor, que los factores de riesgo clínicos, para predecir el riesgo de OTP en mujeres⁹⁶. No obstante, el QUS no puede utilizarse con criterios diagnósticos porque los criterios de la OMS se establecieron en función de mediciones mediante DXA. Por otra parte, no se puede utilizar la evolución del QUS en respuesta al tratamiento porque los cambios se producen muy lentamente.

TOMOGRAFÍA CUANTITATIVA COMPUTARIZADA (QCT)

Hace mediciones volumétricas de la densidad mineral ósea (vDMO) en mg/cm³, habitualmente de columna. Aparte de esa ventaja, las mediciones son menos susceptibles a verse modificadas por las alteraciones de columna y tiene una mayor sensibilidad a los cambios de la MO que la DXA⁷³. No obstante, no puede utilizarse con criterios diagnósticos, porque no ha sido validada con esa indicación y, aunque puede

ser muy útil a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento, es más caro, menos reproducible y somete a más radiaciones que la DXA⁷³.

NUEVAS TECNOLOGÍAS

Debido a las limitaciones propias de la DXA: medición de área más que volumen, dificultad para diferenciar hueso cortical de trabecular e imposibilidad para evaluar la microarquitectura, se han ido desarrollando otras técnicas que intentan paliar estas limitaciones. Entre ellas:

- Micro-RM (μ RM) periférica (radio distal y tibia) y axial y RM de alta resolución. En la μ RM un volumen de interés se extrae matemáticamente y se reconstruye en 3 dimensiones permitiendo hacer un análisis topológico del número de trabéculas y su grosor (Fig 3 y 4) permitiendo calcular diferentes índices en relación con la resistencia ósea. Hoy por hoy estas técnicas están reservadas a la investigación.

Figura 3. μ RM de radio distal (Gomberg BR et al. TMI 2000; 19: 166-74)⁹⁷.

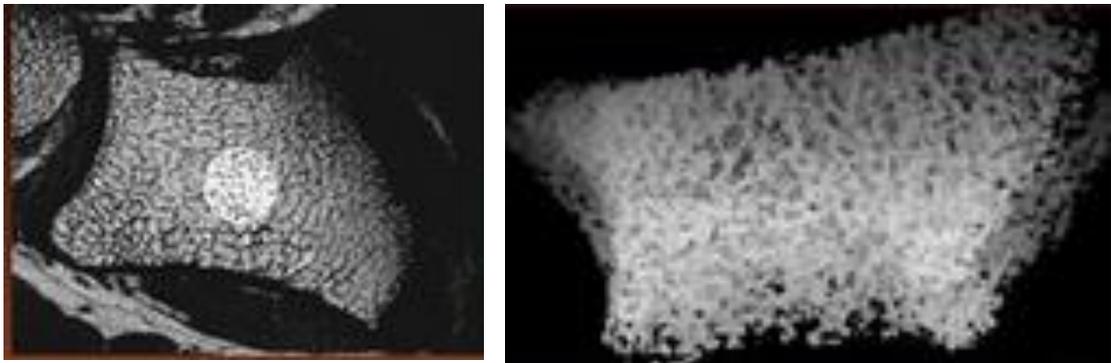
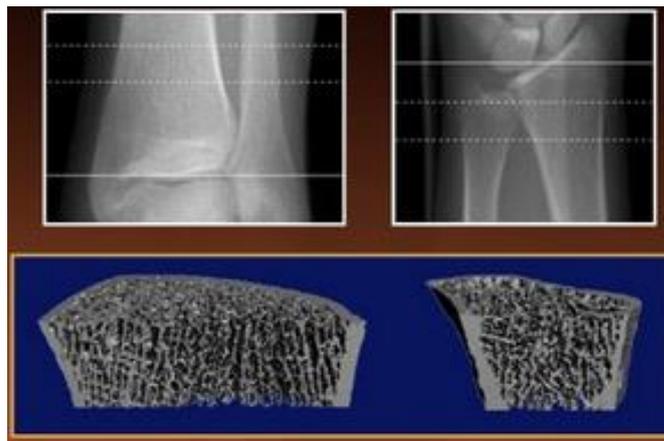


Figura 4. RMN de la tibia distal (Benito M et al. Endocrinol Metab 2003; 88:1497-1502)⁹⁸.



- Micro-QCT (μ QCT) de alta resolución. Permite una valoración tridimensional del hueso cortical y trabecular, de un modo diferencial. Detecta, de un modo precoz, los cambios óseos predictores del desarrollo de fractura y la respuesta a los tratamientos antirresortivos⁹⁹. Todavía no son métodos disponibles en la práctica cotidiana (Fig 5).

Figura 5. μ QCT de radio y tibia (Boutroy S et al. *Endocrinol Metab* 2005; 90: 6508-6515)¹⁰⁰.



- Análisis de elementos finitos (FEA) basado en QCT. Es un método de ingeniería desarrollado para analizar estructuras complejas. Integra la información de geometría y densidad de una imagen de QCT para proporcionar valores de resistencia ósea mediante ecuaciones matemáticas complejas. En cadáveres ha mostrado medirla mejor que la DXA¹⁰¹ (Fig 6).

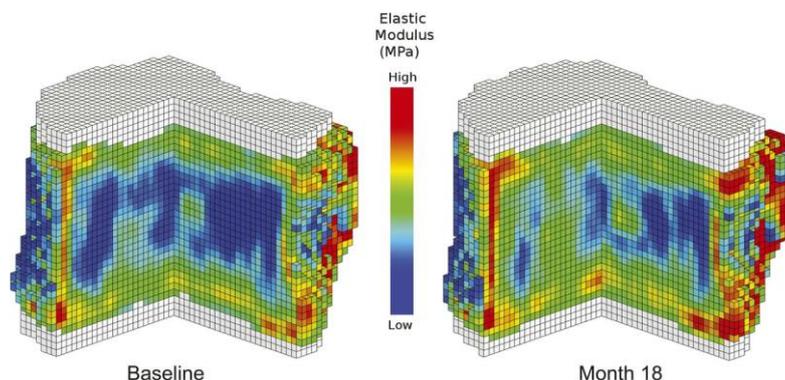
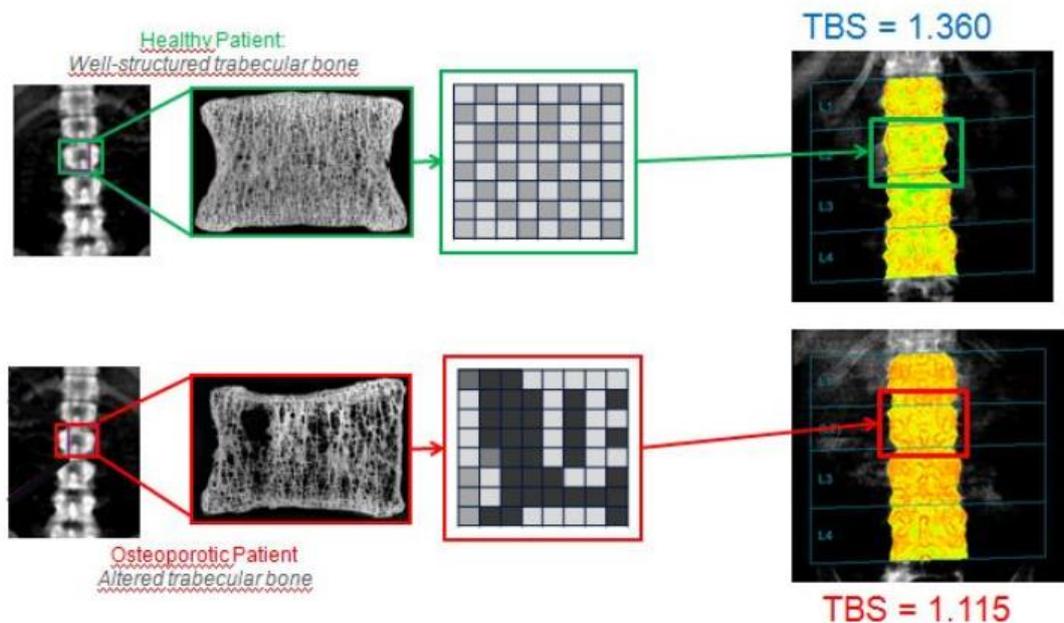


Figura 6. Análisis de elementos finitos basado en QCT cuantitativa. Respuesta a teriparatida (Kleerekoper M et al. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: e90)¹⁰².

- TBS (*trabecular bone score*). Se trata de una técnica desarrollada para extraer más información de la DXA convencional de la columna lumbar. Utiliza métodos propios de geofísica para analizar la microarquitectura del hueso trabecular, mediante el análisis de una escala de grises procedentes de las imágenes obtenidas por Rx (Fig 7).

El análisis conjunto de DMO y TBS parece evaluar de un modo más preciso el riesgo de fractura y ser una herramienta más útil para monitorizar la respuesta al tratamiento¹⁰³. En pacientes con osteoporosis corticoidea, el TBS podría ser más sensible que la DXA para detectar el riesgo de fractura¹⁰⁴.

Figura 6. Cálculo del *Trabecular Bone Score* (TBS).



CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

En el campo de la OTP, lo que realmente debe importar son las fracturas. Con el fin de optimizar las posibles medidas de intervención profilácticas, desde hace años se han intentado integrar en diferentes modelos los factores de riesgo conocidos para su desarrollo. El que más reconocimiento ha alcanzado en los últimos años es el modelo FRAX.

MODELO FRAX

Desarrollado por Kanis a fin de estimar el riesgo de fractura a 10 años para hombres y mujeres de edades entre 40 y 90 años. Se obtuvo a partir de 9 cohortes poblacionales de diferentes países (incluida España) y se ha validado en diferentes estudios de cohortes también poblacionales⁸². Para el cálculo del riesgo de fractura se tienen en cuenta los siguientes factores: edad en años, sexo, IMC (kg/m^2), fractura previa, fractura de cadera de los padres, tabaquismo actual, consumo de GC, artritis reumatoide, OTP secundaria, consumo de tres o más unidades de alcohol/día (una unidad representa 8-10 g de alcohol) y DMO del cuello del fémur (este último factor es opcional, es decir, se puede calcular el riesgo con y sin la información). El cálculo se hace de forma automática en la página web: (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) (Figura 8).

Figura 7. Vista de página web de la herramienta FRAX en español.

FRAX[®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencias Español

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: España Nombre/ID: Sobre los Factores de riesgo

Cuestionario:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:
- Sexo Hombre Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa No Sí
- Padres con Fractura de Cadera No Sí
- Fumador Activo No Sí
- Glucocorticoides No Sí
- Artritis Reumatoide No Sí
- Osteoporosis secundaria No Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí
- DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD [dropdown] [input]

Borrar Calcular

Weight Conversion

Pounds → kg
[input] Convert

Height Conversion

Inches → cm
[input] Convert

00446005
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Es una herramienta con notables limitaciones. Entre ellas se ha comunicado que, en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de OTP, baja MO en columna

lumbar y normal en cuello de fémur, el FRAX infraestima el riesgo de fractura. Otra limitación del FRAX es que los factores de riesgo se incluyen como si o no, sin recoger tiempo y grado de exposición al factor de riesgo, por ejemplo la toma de GC. Tampoco considera la presencia de otros tipos de fracturas por fragilidad en los padres distintas de las de cadera o la presencia de múltiples fracturas. Además, no en todos los países la capacidad de predicción del riesgo de fracturas es la misma, lo que posiblemente puede tener que ver con la cantidad y calidad de los datos incluidos en el modelo¹⁰⁵; en nuestro país parece infravalorarlo^{106, 107}.

ECOSAP

Es otra herramienta para establecer el nivel de riesgo de fractura no vertebral por fragilidad que deriva del estudio Ecografía Ósea en Atención Primaria (ECOSAP). En este modelo se utiliza la ecografía de calcáneo, en vez de la DXA, como método de medición de la resistencia ósea. Utiliza un modelo matemático complejo por lo que, para su utilización práctica se ha desarrollado una calculadora a la que se puede acceder en internet (www.ecosap.info).

MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO

Se trata de determinaciones analíticas que miden enzimas, sintetizadas por OB u OC, o bien productos generados durante la formación o degradación de la matriz ósea y que se liberan a la circulación. Su determinación en sangre u orina aporta información sobre el metabolismo óseo y el riesgo de fractura, más allá de la medición de la DMO y la valoración de los factores de riesgo clínicos. Niveles elevados de marcadores de remodelado se han asociado a un riesgo mayor de fracturas vertebrales y no vertebrales en algunos estudios¹⁰⁸, pero no en todos¹⁰⁹. Su medición combinada con la presencia de diferentes factores de riesgo como la edad, el antecedente de fractura o la MO baja, aumenta la capacidad predictora de fractura y contribuye a identificar a la población susceptible de tratamiento¹¹⁰.

Los marcadores óseos, especialmente los de formación, también son útiles para predecir de forma precoz la respuesta a fármacos anabolizantes, y la de los de resorción a fármacos antirresortivos. Aparte de los que a continuación se mencionan hay otras gran variedad de ellos, unos en desuso y otros en fase de investigación que en un futuro desvelaran su posible utilidad.

MARCADORES DE FORMACIÓN

Derivan de la acción de los OB. Son varios los marcadores conocidos, la mayoría de escasa utilidad en la práctica diaria.

FOSFATASA ALCALINA

Juega un papel importante en la formación del osteoide y la mineralización. En el adulto con función hepática normal, el 50 % de la actividad detectada deriva del hígado y el otro 50 % de la actividad de los OB en el hueso. Su determinación tiene baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, ni tan siquiera cuando se mide la fracción ósea mediante técnicas de inmunoensayo¹¹¹.

OSTEOCALCINA

Se trata de una pequeña proteína (49 aminoácidos), no colágena, que se une a hidroxiapatita. Es dependiente de la vitamina K y sintetizada predominantemente por OB, odontoblastos y condrocitos. Es la proteína más abundante de la matriz extracelular. Contiene tres residuos de ácido gammacarboxiglutámico, que facilitan la unión del calcio con la proteína. Su medición en suero es un marcador específico de la acción de los OB y sus niveles se correlacionan con el grado de formación ósea. Es rápidamente degradado en el suero y los fragmentos coexisten en circulación con el péptido intacto. Las concentraciones son mayores en niños y adolescentes, se estabilizan en la edad adulta y vuelven a elevarse a partir de los 60 años; presentan, además, un ciclo circadiano, con niveles bajos por la mañana, mínimos al mediodía y más elevado por la tarde. Sus niveles predicen la presencia de fractura de cadera en mujeres jóvenes y sus

determinaciones seriadas se relacionan a largo plazo con el efecto de los fármacos antirresortivos¹¹¹.

Los datos disponibles sobre su acción son controvertidos. No obstante, en lo que al metabolismo óseo se refiere, parece tener una doble función: en primer lugar actúa como un regulador de la mineralización; en segundo lugar controla la actividad de OB y OC. Recientemente se ha descrito una importante actividad metabólica, en ratas, ejercida por la forma no carboxilada, y mediada por la regulación de la proliferación de las células β -pancreáticas, la secreción de insulina y la producción de adiponectina por el tejido adiposo, que lleva a la regulación del metabolismo de la glucosa y la masa grasa¹¹². En humanos hacen falta estudios adicionales para demostrar este efecto. Otras funciones de la osteocalcina parecen ser la inducción de la angiogénesis y la mineralización patológica, lo que la convierte en una auténtica hormona¹¹³.

PROPÉPTIDOS CARBOXITERMINAL Y AMINOTERMINAL DEL PROCOLÁGENO TIPO I (PICP Y PINP)

El colágeno se sintetiza como procolágeno, que contiene péptidos de extensión amino (N) y carboxi (C) terminales en sendos extremos. Una vez secretados por los OB, estos péptidos terminales se separan de la molécula por acción de unas enzimas específicas, dando lugar a la molécula de colágeno que se ensamblará en fibras. Los péptidos de las regiones carboxiterminal (PICP) y aminoterminal (PINP) se liberan a la circulación y pueden medirse con anticuerpos específicos mediante inmunoensayos. Hay que tener en cuenta que no todo el procolágeno tipo I procede del hueso. El péptido carboxiterminal es menos específico y su determinación no se usa en la práctica clínica. La medición del péptido aminoterminal es el marcador de formación ósea por excelencia hoy en día¹¹⁴.

MARCADORES DE RESORCIÓN

Cuando los OC reabsorben hueso, degradan la matriz extracelular y liberan diferentes productos de la descomposición de colágeno tipo I hacia la circulación, después son

metabolizados en el hígado y riñones liberándose en forma libre (40-50 %) o en forma de péptidos unidos (50-60 %). Además de los productos derivados del colágeno, se han utilizado como marcadores de resorción otras proteínas como las sialoproteínas óseas o la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR). Todos estos marcadores pueden medirse en sangre y orina.

FOSFATASA ÁCIDA TARTRATO RESISTENTE (FATR)

En el suero hay dos formas de FATR. La denominada 5b procede de los OC. Su medición mediante inmunoensayo permite una buena valoración de la resorción ósea¹¹⁵. Al ser muy lábil debe mantenerse la muestra a -80°C, lo que lo convierte en una técnica poco práctica que no tiende a utilizarse hoy en día.

HIDROXIPROLINA

Es la forma hidroxilada del aminoácido prolina, componente esencial del colágeno maduro (13 %). Como la hidroxiprolina liberada durante la degradación del colágeno no puede ser reutilizada en la síntesis del colágeno, la mayoría de la hidroxiprolina presente en los fluidos biológicos procede de la degradación de varias formas de colágeno. Como la mitad del colágeno se encuentra en el hueso, donde el recambio es seguramente mayor que en los tejidos blandos, la excreción de hidroxiprolina urinaria sería un buen marcador de resorción ósea¹¹⁶. No obstante, la hidroxiprolina se metaboliza ampliamente antes de ser excretada por orina, lo que hace que la excreción urinaria represente tan solo un 10 % del catabolismo total del colágeno. Eso, que sus niveles se vean influidos por la dieta, que sean muy variables a lo largo del día, y que requiera una técnica de difícil realización hacen que sea de escasa utilidad en la práctica cotidiana.

PIRIDOLINA Y DEOXIPRIDINOLINA (PIR Y DPIR)

Son puentes intermoleculares que se forman durante la maduración extracelular del colágeno fibrilar que estabilizan la molécula en la matriz ósea y otros tejidos conectivos. Las piridolinas están presentes en los colágenos tipo I, II, III y IX. Estos aminoácidos no se

metabolizan tras la degradación del colágeno y se excretan en la orina en forma libre o unidos a fragmentos peptídicos. Debido a que gran parte del colágeno tipo I del organismo corresponde al tejido óseo y a que su recambio es más rápido en el esqueleto que en el resto de los tejidos conectivos del organismo, se considera que los niveles de Pir en orina derivan básicamente de la resorción ósea, siendo la Dpir aún más específica¹¹⁷.

TELOPÉPTIDOS AMINOTERMINAL Y CARBOXITERMINAL DEL COLÁGENO I (NTX Y CTX)

Son productos directos de la proteólisis osteoclástica del colágeno. Tienen en común la presencia de un puente intermolecular piridinolínico o desoxipiridinolínico. Se pueden determinar en suero y orina. Son útiles en la monitorización de la respuesta al tratamiento hormonal y/o antirresortivo en mujeres postmenopáusicas y predicen el cambio en la DMO siendo considerados hoy día los mejores parámetros bioquímicos para valorar la resorción ósea en la práctica clínica¹¹⁸.

Recientemente, un grupo de expertos de la *International OTP Foundation (IOF)* y de la *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)* han recomendado el uso sistemático de PINP y CTX séricos como marcadores de formación y resorción, respectivamente, en los estudios clínicos¹¹⁴. No obstante, adolecen de los problemas propios de los marcadores actuales de metabolismo mineral: 1) falta de especificidad respecto a la procedencia ósea, puesto que el colágeno tipo I tiene una distribución universal; 2) incapacidad para distinguir, de forma fina, la actividad metabólica de los diferentes compartimentos esqueléticos; 3) incapacidad de detectar la actividad de los osteocitos, células que cada vez se sabe tienen un mayor papel en la integridad ósea; y 4) se trata de diferentes proteínas ya sintetizadas, por lo que el RNA mensajero podría tener un gran valor como marcador temprano. Es por esto que hay un gran interés en desarrollar nuevos biomarcadores de metabolismo óseo.

NUEVOS MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

Pueden clasificarse en diferentes grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Nuevos marcadores de metabolismo óseo en OTP¹¹⁹.

Proteínas no colágenas	Enzimas osteoclásticas	Moléculas reguladoras del acoplamiento OB/OC	Moléculas procedentes de osteocitos	Micro-RNA
Periostina	Catepsina K	OPG/RANK-L Moléculas de la vía Wnt: Dkk-1, sFRP, esfingosina-1-fosfato (S1P)	Esclerostina FGF-23	miRNA 21 miRNA 23a miRNA 24 miRNA 25 miRNA 100 miRNA 125b miRNA 133a miRNA 148a miRNA 214 miRNA 503

PERIOSTINA

El periostio recubre los huesos largos y, aunque en adultos su metabolismo se considera bajo, juega un importante papel a la hora de controlar el diámetro de los huesos y, por tanto, su fortaleza¹²⁰. La periostina (POSTN) es una proteína expresada fundamentalmente en los OB y OC del periostio¹²¹, aunque también se ha encontrado en otros tejidos ricos en colágeno sometido a tensión mecánica como los ligamentos periodontales, las válvulas cardíacas y los tendones¹²². Ratones deficientes en POSTN desarrollan periodontitis y OTP, con baja MO¹²³. Parece ser un importante mediador de los factores mecánicos y la PTH sobre la DMO cortical y la fuerza ósea actuando a través de la vía Wnt canónica, disminuyendo los niveles de esclerostina¹²³. En postmenopáusicas, los niveles de POSTN se han correlacionado con la presencia de fracturas, independientemente de la DMO y la existencia de fracturas por fragilidad previas¹²⁴, sin que se sepa muy bien la causa de esta asociación, habiéndose especulado

que, en mujeres con pérdida de MO, el hueso remanente puede estar sometido a mayor carga mecánica y, por tanto mayores niveles de POSTN¹²².

CATEPSINA K

Es una de las principales enzimas catalíticas expresadas y secretadas por los OC. Juega un papel fundamental en la degradación del colágeno tipo I. Se sintetiza como procatepsina, se activa en los lisosomas, a bajo pH, y se libera en las lagunas de resorción¹²⁵. Sus niveles se encuentran elevados en pacientes con OTP, artritis reumatoide, Paget o espondilitis anquilosante. Niveles elevados se han asociado con mayor pérdida de hueso en mujeres postmenopáusicas¹²⁵. No obstante, su medición es problemática y su posible utilidad desconocida hoy en día.

MEDICIÓN DE LOS REGULADORES DE LA DIFERENCIACIÓN Y ACTIVACIÓN DE OC Y OB (RANK-L, DKK, S1P)

Se han descrito niveles elevados de RANK-L en pacientes con enfermedades autoinmunes antes del tratamiento con glucocorticoides, observándose un incremento de la MO en pacientes con mayores niveles, después del tratamiento, mientras que los pacientes con niveles menores experimentaron un descenso de la MO¹²⁶. La medición de RANK-L es problemática, los niveles son muy bajos y posiblemente esto contribuya a explicar la discrepancia observada entre los niveles de RANK-L y OPG con la MO y los marcadores clásicos de metabolismo mineral en postmenopáusicas y ancianos¹²⁷.

La vía Wingless (Wnt) juega un papel fundamental en la diferenciación y actividad de los OB. Sus receptores primarios son las 7 proteínas Frizzled relacionadas (FRP), transmembrana, cada una de las cuales interactúa con una lipoproteína transmembrana de baja densidad (LDL), un receptor relacionado con la proteína 5/6 (LRP5/6). Hay varias proteínas solubles que previenen la unión a los receptores, inhibiendo la vía Wnt (proteínas solubles relacionadas con FRP, factor-1 inhibidor de Wnt, Dickkopfs 1-4 [Dkk 1-4]). Las alteraciones en la vía Wnt y sus reguladores, juegan un papel en las alteraciones del metabolismo óseo relacionadas con la OTP, la artritis

reumatoide, el mieloma múltiple o las metástasis óseas de cáncer de próstata o mama¹¹⁹. En postmenopáusicas se ha descrito una asociación inversa entre los niveles de Dkk-1 y la MO¹²⁸. Sus niveles descienden con el tratamiento prolongado con glucocorticoides¹²⁹.

La esfingosina-1-fosfato (S1P), es un mediador lipídico que actúa en diferentes funciones celulares a través de sus receptores. Parece afectar a la proliferación, supervivencia y migración de los OB, su acción predominante es sobre la osteoclastogénesis, aumentando los niveles de RANK-L en los OB¹³⁰. Cuando existe un gradiente significativo entre la sangre y el hueso, los precursores de los OC migran al hueso (menores concentraciones de S1P). Los niveles séricos de S1P se han relacionado con niveles también elevados de marcadores de formación ósea, baja MO y mayor riesgo de fractura vertebral prevalente en mujeres postmenopáusicas¹³¹.

FACTORES DE LOS OSTEOCITOS (ESCLEROSTINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS FIBROBLASTOS-23)

ESCLEROSTINA

Los nuevos conocimientos sobre las displasias esclerosantes, la esclerostosis y la enfermedad de Buchem, enfermedades caracterizadas por el desarrollo de osteosclerosis, han llevado a la identificación de una importante vía de señalización en los OST que regula la formación ósea. Estas enfermedades se caracterizan por presentar defectos en el gen SOST. Después del nacimiento la esclerostina se encuentra prácticamente solo en los OST. Los niveles de esclerostina aumentan en mujeres tras la menopausia y en ambos sexos con la edad¹³², lo que sugiere una participación en el deterioro de la formación ósea asociada al envejecimiento¹¹⁹. Sus niveles se correlacionan con la MO en ancianos de ambos sexos¹³³. En general, los niveles de esclerostina se correlacionan positivamente con la MO¹³⁴, posiblemente porque una mayor MO implique más OST, pero diferentes cambios hormonales o en el RO podrían afectar sus niveles. Parece que si el incremento de niveles es primario, la MO aumenta, por el contrario, si es secundario los niveles se correlacionan con los marcadores de

remodelado¹³⁴. La correlación de los niveles de esclerostina con el riesgo de fractura, el remodelado óseo, la microarquitectura y la geometría, es variable, dependiendo del método de medición utilizado y de la población estudiada¹³⁴. En un estudio caso-control, las mujeres con niveles de esclerostina en el cuartil superior tuvieron un riesgo mayor de fracturas de cadera que las mujeres con niveles en el cuartil inferior, y el riesgo era mayor si se acompañaba de una MO baja¹³⁵. El estudio MINOS, por el contrario, encontró un menor riesgo de fractura en ancianos varones con mayores niveles de esclerostina¹³⁶. Estas diferencias son difíciles de explicar, pensando que la diferencia puede deberse al método utilizado para la medición de esclerostina.

En pacientes con diabetes tipo2 se han encontrado niveles elevados de esclerostina, de forma consistente, asociándose negativamente con los marcadores de remodelado óseo y positivamente con la MO¹³⁷. En postmenopáusicas diabéticas con diabetes tipo 2 se ha encontrado relación con el riesgo de fracturas vertebrales independientemente de la DMO y la presencia de fracturas prevalentes¹³⁸.

En conjunto la esclerostina parece un marcador prometedor del metabolismo mineral, pero hoy en día no se recomienda en la práctica clínica, siendo numerosos los factores que influyen en sus niveles (Tabla 5).

En un estudio reciente de nuestro grupo, en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes encontramos que los factores relacionados con los niveles de esclerostina son los mismos que en la población general (edad, índice de masa corporal, masa ósea y niveles de creatinina), sin que influya la administración de corticoides¹³⁹.

FGF-23

Se trata de un factor circulante que se expresa sobre todo en OST que regula los niveles séricos de fósforo inorgánico y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹⁴⁰, como luego comentaremos. Niveles elevados se han relacionado con un mayor riesgo de todas las fracturas y fracturas vertebrales en varones ancianos¹⁴¹. Hallazgos no confirmados por otros autores lo que

hace que esta molécula aún deba contemplarse como un marcador posible más que real.

Tabla 5. Principales factores asociados con los niveles circulantes de esclerostina.

Aumento de esclerostina	Descenso de esclerostina
Edad	PTH
DMO	¿Tratamiento con teriparatida?
¿Riesgo de fractura?	Tratamiento con estrógenos y raloxifeno
Falta de carga mecánica	Carga mecánica
Enfermedades con baja formación ósea	Hiperparatiroidismo
Hipoparatiroidismo	Espondilitis anquilosante
Mieloma múltiple	
Diabetes tipo 2	
Enfermedades con remodelado óseo elevado por mecanismos compensatorios	
Metástasis óseas	
Enfermedad de Paget	
¿Tratamiento con bifosfonatos?	
Tratamiento con denosumab	

MICRO RNA COMO UNA NUEVA CLASE DE MARCADORES BIOLÓGICOS EN OTP

Los microRNAs (miRNAs) hacen referencia a una serie de RNAs pequeños (\approx 22 nucleótidos) de cadena única no codificante que inducen una represión traslacional o escisión de los mRNA dianas por un apareado perfecto o imperfecto con secuencias específicas en las regiones 3' no traducidas del mRNA diana. Parecen jugar importantes papeles en OB y OC¹⁴². En un estudio se encontró que los niveles elevados de miRNA-214 en muestras óseas de ancianos con fracturas y que sus niveles se correlacionan con marcadores biológicos e histológicos de formación ósea¹⁴³.

Desde un punto de vista diagnóstico, la medición de miRNAs promete ser de gran utilidad, aunque aún hay poca evidencia en el caso de la OTP. En pacientes con lupus se han encontrado niveles elevados de miRNA-148a, lo que favorecería la osteoclastogénesis. En el caso de la OTP se ha encontrado sobreexpresión de 9 miRNAs, de los cuales 5 también estaban elevados en cadera¹⁴⁴.

VITAMINA D

UNA VISIÓN GLOBAL

La vitamina D es una prohormona compleja con innumerables acciones en múltiples sistemas fisiológicos, lo cual explica la diversidad de las patologías que se asocian con su deficiencia. Recientemente se ha encontrado que la vitamina D tiene funciones en muchos otros órganos, adicionales a los tradicionalmente conocidos (hueso, riñón, intestino y paratiroides), siendo su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2D3), capaz de actuar por efecto endocrino, autocrino y paracrino^{145, 146}. Específicamente, la vitamina D, en su forma activa, funciona como una hormona esteroide que induce respuestas fisiológicas (genómicas y no genómicas) en más de 50 tipos celulares que expresan sus receptores (VDR), lo cual explica su pleiotropismo^{147, 148}. Además, aparte de la clásica activación renal en 1,25(OH)2D3, se ha encontrado activación y producción autocrina y paracrina de esta hormona en más de 10 tejidos extrarrenales, lo que unido a la amplia distribución de sus receptores VDR, fundamenta su importancia fisiológica y su efecto global en el estado de salud¹⁴⁷.

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

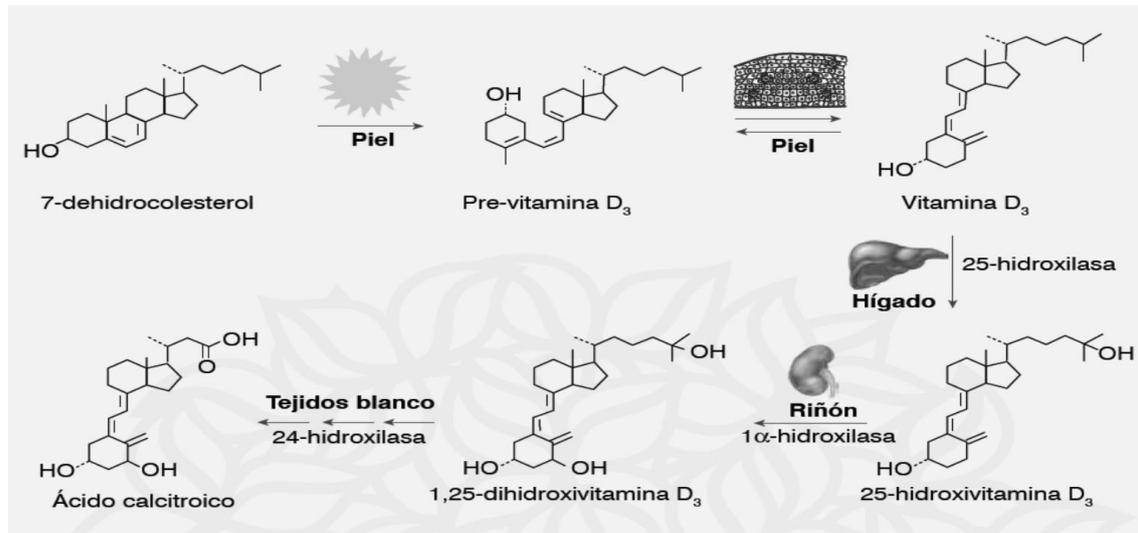
La vitamina D3 o colecalciferol se obtiene de dos fuentes básicas: la dieta (10 %) y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90 %)^{149, 150}. Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar (290 a 315 nm), que generan la conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D3, lo cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D3 (colecalciferol)^{151, 152} (Figura 9).

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse en su forma activa. Para ello, la vitamina D3 es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP), una proteína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos. De esta manera viaja por la circulación sanguínea hasta el hígado, donde sufre un proceso de hidroxilación en el carbono 25, que es el primer paso de activación metabólica. Se lleva a

cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450, incluyendo CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3, que favorecen la conversión de vitamina D3 a 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D3)^{149, 150}. La 25(OH)D (conocida también como calcidiol, 25-hidroxicolecalciferol o calcifediol) es la principal forma circulante de vitamina D3 y el mejor indicador de los niveles de esta vitamina¹⁵¹. Es transportada por la DBP hasta el riñón, para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D3, que es la 1,25-dihidroxivitamina D3, la responsable de la mayoría de sus efectos biológicos¹⁵³. Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 α -hidroxilasa, que se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales; pero también se expresa en placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células β pancreáticas y células paratiroides¹⁵⁴. Las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, a pesar de una adecuada ingesta de 25-hidroxivitamina D3, lo cual resalta la importancia de su función en la conversión de la vitamina D a su forma activa¹⁴⁹.

El riñón también puede producir 24,25-dihidroxivitamina D3, que es un metabolito relativamente inactivo comparado con la 1,25-dihidroxivitamina D3. La enzima 24-hidroxilasa, que es una enzima inactivante, puede hidroxilar tanto la 25-hidroxivitamina D3 como la 1,25(OH)2D3 (siendo esta última el sustrato preferido). Específicamente, la 24-hidroxilasa limita la cantidad de 1,25(OH)2D3 en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxivitamina D3, y luego a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por la orina. También puede hidroxilar la 25(OH)D para formar 24,25(OH)2D3, con lo que se disminuye la cantidad de 25(OH)D disponible para 1 α -hidroxilación^{149, 151}.

Figura 9. Metabolismo de la vitamina D.



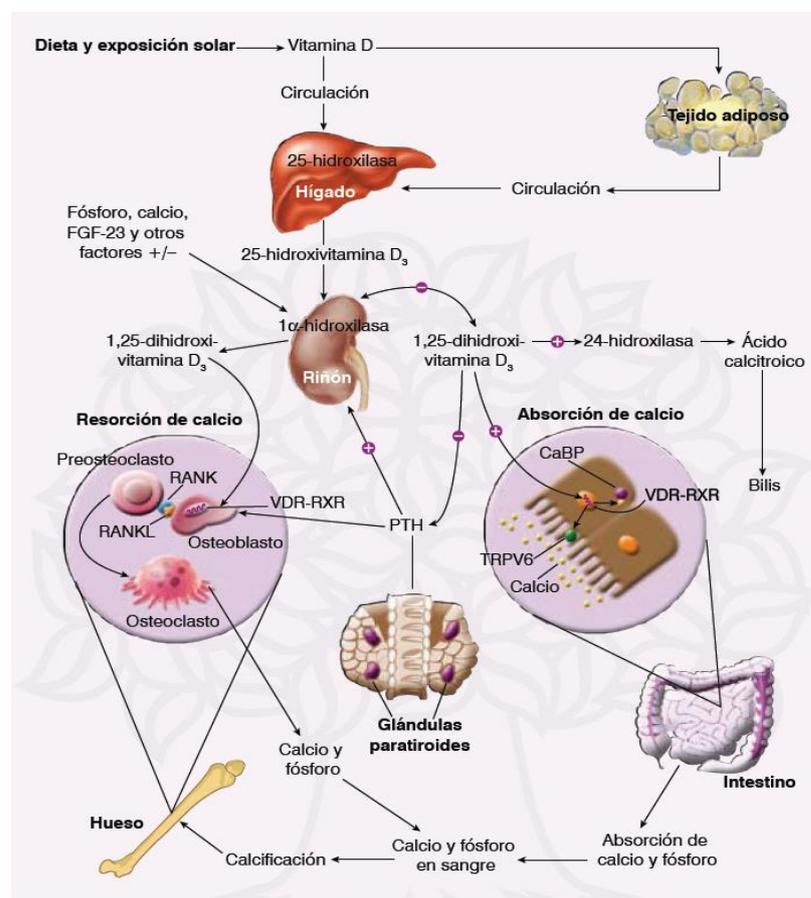
REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Para sus múltiples efectos, la 1,25(OH)₂D₃ requiere una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa que resultan en cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25(OH)₂D₃, según el estado fisiológico¹⁴⁵.

Los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la 1α-hidroxilasa; esto se explica porque la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, con lo que se aumenta la expresión de paratohormona (PTH) y ésta, a su vez, induce la transcripción de la enzima 1α-hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón que incrementa la producción de 1,25(OH)₂D₃. Para regular este ciclo, la misma 1,25(OH)₂D₃ suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción, y regula negativamente también a la 1α-hidroxilasa (Figura 10). Adicionalmente, la 1,25(OH)₂D₃ estimula a la 24-hidroxilasa, enzima que previamente estaba inhibida por los bajos niveles de calcio y los altos de PTH. La marcada inducción de la 24-hidroxilasa resulta en autorregulación cuando los niveles de 1,25(OH)₂D₃ requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia¹⁴⁹. Además de la PTH, otras hormonas que ejercen regulación endocrina

sobre la actividad de la 1α -hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de esta enzima y favorece la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹⁴⁷. Ésta, a su vez, interactuará con los receptores (VDR) de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, con lo que generará dos principales efectos dentro de los múltiples relacionados, que son: 1) promover la absorción intestinal de calcio y fósforo; y 2) liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación a la baja del eje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir de los OST¹⁵⁵.

Figura 10. Regulación del metabolismo de la vitamina D.



ACCIONES GENÓMICAS Y NO GENÓMICAS DE LA VITAMINA D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ actúa como una hormona y puede inducir respuestas tanto genómicas (regulando la transcripción de genes) como no genómicas (rápidas), una vez se une al

receptor de la 1,25-dihidroxitamina D₃ (VDR), el cual se ha encontrado en más de 50 tejidos¹⁴⁷.

ACCIONES GENÓMICAS DE LA 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃

El papel del receptor VDR activado por el ligando es dirigir la maquinaria de la transcripción a sitios específicos del genoma, donde estos complejos pueden influir sobre la producción de RNA que codifica para proteínas con gran importancia biológica. De esta manera, la 1,25-(OH)₂D₃ juega un papel central en regular el metabolismo mineral óseo, por la acción sobre las células epiteliales intestinales, renales, OB y OC. Dentro de los principales genes blanco que se han caracterizado en estos tejidos, se incluyen transportadores de calcio y fosfato, bombas iónicas en intestino y riñón. En el tejido óseo, la 1,25(OH)₂D₃ actúa sobre los VDR en los osteoblastos, provocando un incremento en la expresión del activador del factor nuclear- $\kappa\beta$ (RANKL), lo que induce a los preosteoclastos a convertirse en OC maduros. Además, la 1,25(OH)₂D₃ suprime la expresión renal del gen de la 1 α -hidroxilasa, cuyo producto proteico es responsable de su síntesis, e induce la expresión de 24-hidroxilasa, cuyo producto es responsable de su degradación a ácido calcitroico. La 1,25(OH)₂D₃ también regula múltiples genes implicados en funciones clave de las células del sistema inmune innato y adaptativo¹⁵⁶, la degradación de compuestos xenobióticos, la diferenciación de los queratinocitos de la piel, el desarrollo de los folículos pilosos, la integridad de las barreras, la función de las células beta pancreáticas, los adipocitos, el control del ciclo celular, los miocardiocitos, las células del músculo liso vascular y muchos sistemas más¹⁵⁰. La heterogeneidad de tejidos en los que actúa la 1,25(OH)₂D₃ se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Se ha postulado que la 1,25(OH)₂D₃ tiene participación en la regulación de aproximadamente el 3 % de todos los genes conocidos hasta el momento¹⁵⁷.

ACCIONES NO GENÓMICAS (RÁPIDAS) DE LA 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃

La 1,25(OH)₂D₃, al igual que otras hormonas esteroideas, puede también inducir respuestas rápidas (no genómicas), que ocurren en un tiempo menor al correspondiente

si se generaran cambios en la expresión génica. Esta rapidez en las respuestas indica que los efectos podrían ser mediados por receptores VDR en la membrana celular (m-VDR), en vez de ser mediados a través de los receptores nucleares clásicos¹⁴⁷ (Figura 11). El papel de las acciones no genómicas en la mayoría de las células no es completamente conocido. Sin embargo, se ha visto por ejemplo que en intestino de pollo, la 1,25(OH)2D3 estimula el movimiento vesicular del calcio desde la luz intestinal hasta la superficie basolateral en pocos minutos¹⁵⁸. Además, en diferentes estudios se ha encontrado que la 1,25(OH)2D3 puede estimular rápidamente el metabolismo del fosfatidilinositol, los niveles de calcio citosólico, los niveles de GMP cíclico, la proteínaquinasa C (PKC), y la apertura de los canales de cloro, entre otras múltiples funciones, gracias al estímulo de los m-VDR^{152, 157}. Las múltiples respuestas rápidas de la 1,25(OH)2D3 se traducen en diversos efectos fisiológicos dentro de los que cabe citar eventos como la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por células β pancreáticas inducida por m-VDR, la apertura de canales de calcio y cloro dependientes de voltaje en los OB, y la migración rápida de células endoteliales, entre muchos otros efectos¹⁴⁷. Gracias a la inducción de la producción de segundos mensajeros o a la apertura de canales iónicos, la 1,25(OH)2D3 logra tener efectos en múltiples tipos celulares, que explican la diversidad de funciones de esta hormona¹⁵⁷.

ACCIONES DE LA VITAMINA D SOBRE EL HUESO

La vitamina D es una hormona fundamental en el metabolismo óseo. Su denominado estatus condiciona la mineralización esquelética, la tasa de recambio óseo y la presencia de fracturas. Diferentes estudios epidemiológicos muestran una relación entre la deficiencia de vitamina D y una menor densidad ósea, mayor recambio óseo y mayores tasas de fracturas. Suplementar la dieta con vitamina D se acompaña de un incremento en la densidad mineral ósea, un descenso del recambio óseo y un descenso de la incidencia de fracturas¹⁵⁹.

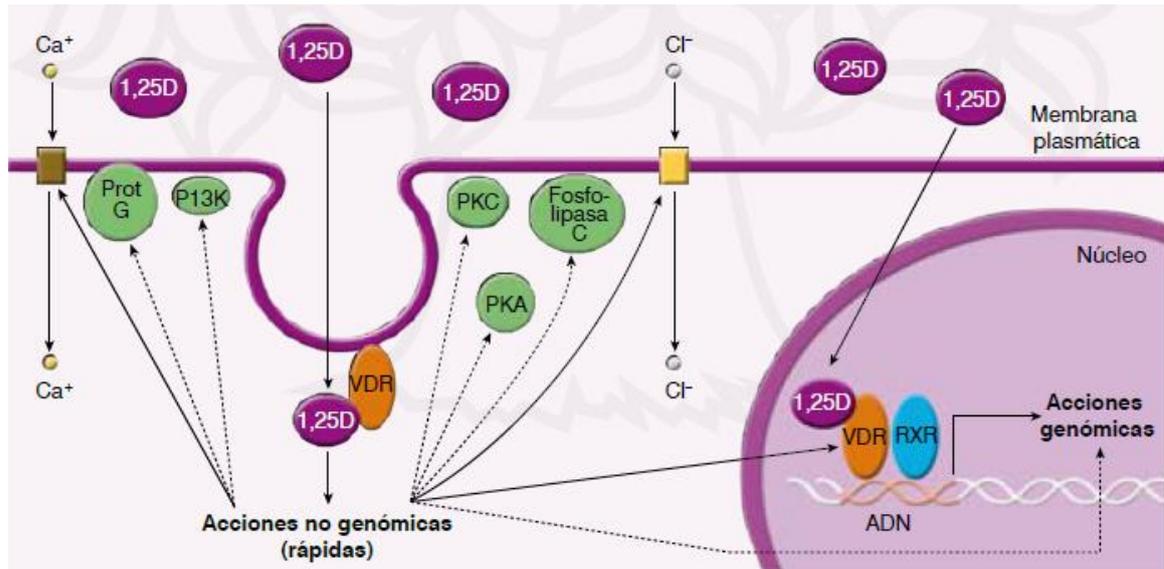
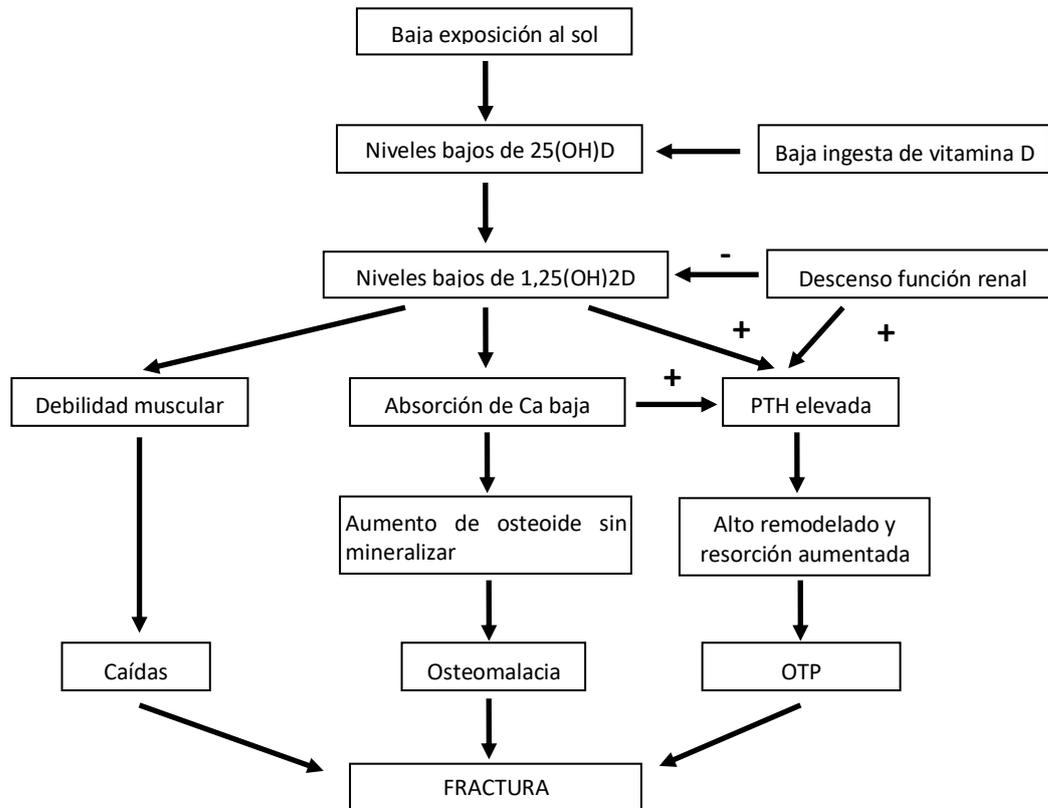


Figura 11. Esquema de las acciones genómicas y no genómicas de la vitamina D.

La 1,25-dihidroxitamina D3 puede interactuar con el receptor VDR localizado en el núcleo para generar respuestas genómicas a través de la regulación de la transcripción génica, o puede unirse a los m-VDR asociados a caveolas (invaginaciones en la membrana ricas en lípidos) de la membrana plasmática para generar respuestas no genómicas, mediadas a través de segundos mensajeros que inducen respuestas rápidas o a través de la apertura de canales de calcio o cloro dependientes de voltaje. Estas acciones no genómicas pueden ser tan rápidas que se desencadenen en segundos, como en el caso de la apertura de canales iónicos, o en 10 a 60 minutos, como en el caso de la formación de segundos mensajeros. En contraste, las acciones genómicas pueden tardar entre horas a días para manifestarse completamente¹⁵⁷.

El metabolito activo de la vitamina D (1,25(OH)2D3) se encarga de abrir los canales del calcio en el intestino, estimula la formación de proteínas transportadoras de calcio en las células intestinales y produce un incremento de la absorción de calcio y fósforo¹⁵⁹, lo que mantiene una situación óptima en cuanto al aporte de estos elementos para la mineralización ósea correcta. En caso de un déficit de vitamina D, la concentración de 1,25(OH)2D3 disminuye y hay menos calcio disponible. Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentarán para estimular la hidroxilación de 25(OH)D en el riñón a 1,25(OH)2D3. Bajo niveles elevados de PTH se produce un incremento del remodelado óseo y la consecuente pérdida ósea¹⁶⁰. En esta nueva situación, los niveles de 1,25(OH)2D3 volverán a rangos normales y la absorción de calcio a situaciones basales (Figura 12).

Figura 12. Relación entre vitamina D, caídas y fracturas.



De este modo, en periodos prolongados de déficit de vitamina D, puede producirse OTP. El hueso sometido a un alto recambio es más rico en osteoide (no mineralizado), porque las osteonas son más jóvenes y el depósito mineral se produce en las mismas al cabo de dos años de su formación. Si el déficit de vitamina D se prolonga, el osteoide alcanza más del 5 % dando lugar al desarrollo de osteomalacia, que puede encontrarse en mayor o menor cantidad en biopsias procedentes de pacientes con fracturas de cadera¹⁵⁹.

La deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario y alto remodelado. La pérdida de hueso en pacientes con déficit de vitamina D se debe, sobre todo, a un hiperparatiroidismo secundario y es en buena parte irreversible¹⁶¹. En cuanto al ascenso de los niveles de PTH, el coeficiente de correlación no excede de 0,35, lo que implica una relación moderada. En los ancianos, por cierto, otros dos factores relacionados con el ascenso de PTH son la insuficiencia renal (los niveles de PTH

aumentan con $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$) y la inmovilización. Una vez conseguidos unos niveles adecuados de vitamina D ya no hay correlación entre sus niveles y los de PTH ni con el remodelado óseo. Esta es una forma de establecer el que sería el nivel óptimo de vitamina D (aquel en el que los niveles de PTH no varían con los de vitamina D). En cuanto al remodelado, con niveles bajos de 25(OH)D se aprecia ascenso de marcadores de resorción y formación, que se normalizan al corregir la falta de vitamina D^{162, 163}. Cuando cesa el aporte de calcio y vitamina D, los marcadores vuelven a sus valores basales¹⁶⁴.

El estatus de vitamina D se relaciona con la DMO, no solo en los sujetos deficientes (por debajo de 15 ng/ml), sino también en los insuficientes (<30 ng/ml). En el estudio de vitamina D de Ámsterdam, se encontró relación entre la DMO en cuello de fémur y los niveles de 25(OH)D hasta 36 ng/ml¹⁶⁵. En el estudio NHANES se encontró una relación similar, tanto en personas con edad entre 20-49 años, como en mayores de 50, hasta 90 nmol/l (36 ng/ml)¹⁶⁶. En el estudio LASA (*Longitudinal Aging Study Amsterdam*) la DMO en cadera total y trocánter aumentó hasta un nivel de 25(OH)D de 50 nmol/l (20 ng/ml), estabilizándose después¹⁶². En varios ensayos clínicos se ha evidenciado que el aporte de vitamina D, habitualmente asociado a calcio, en dosis de 500 a 1200 mg/d, se acompaña de una ganancia de la masa ósea en cuello femoral o cadera total, entre 1 y 3 % al año¹⁵⁹. Esta ganancia ha sido mayor (hasta un 7 %) cuando se han estudiado pacientes institucionalizados¹⁶⁷. Este efecto se pierde una vez se discontinúan los suplementos¹⁶⁸.

La asociación entre la presencia de fracturas y los niveles de vitamina D es bien conocida. Las fracturas son consustanciales al raquitismo y osteomalacia, que pueden aparecer con niveles de 25(OH)D <15 nmol/l (6 ng/ml). Con deficiencias menos graves los defectos de mineralización son más sutiles, con cierto hiperparatiroidismo, incremento de remodelado y pérdida ósea que lleva a OTP y fracturas. Diferentes estudios epidemiológicos han encontrado una relación directa entre el déficit de vitamina D y la aparición de fracturas. En el estudio LASA, la incidencia de fracturas fue mayor con niveles de 25(OH)D inferiores a 30 nmol/l (12 ng/ml)¹⁶⁹, hecho que se debe,

en parte, a la mayor propensión a caídas que se observa en pacientes con niveles menores de 25(OH)D¹⁷⁰.

Los suplementos de calcio y vitamina D forman parte del tratamiento estándar de la OTP. En pacientes con deficiencia de vitamina D el tratamiento con bifosfonatos puede inducir hipocalcemia sintomática¹⁵⁹. El calcio y la vitamina D han formado parte del tratamiento en todos los ensayos clínicos con bifosfonatos. Se han realizado numerosos estudios en ancianos con el fin de aclarar si los suplementos de vitamina D y calcio pueden disminuir la aparición de fracturas. En la mayoría se ha encontrado una disminución en la incidencia de las mismas¹⁵⁹. Es interesante que en dos estudios se encontrara un incremento acompañado de una mayor tendencia a las caídas. En ambos se administró vitamina D en forma de muy altas dosis una vez al año^{171, 172}.

Hay controversia en cuanto a los niveles de 25(OH)D que deben considerarse “normales”. Para algunos autores deben tenerse como tales los que se encuentran en poblaciones que viven en condiciones similares a como lo hacían nuestros ancestros, tales como los masai y los niños y adultos de Sudáfrica y Gambia, esto es, en torno a los 30-45 ng/ml, con lo que se aseguraría una correcta acción de la vitamina D, tanto esqueléticas como extraesqueléticas¹⁷³. No obstante, otros autores consideran que son suficientes concentraciones del orden de los 20 ng/mL¹⁷⁴.

OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

Solo un año después de la introducción de los glucocorticoides (GC) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) se hicieron evidentes sus deletéreos efectos sobre el hueso y, en concreto, su capacidad para producir OTP¹⁷⁵. Hoy en día, la administración de GC es la causa más frecuente de OTP secundaria. En pacientes tratados de forma crónica con GC se ha descrito una **prevalencia** de fracturas de hasta el 30-50 % de los casos¹⁷⁶, y no hay que olvidar los GC se usan para el tratamiento de muy diversas patologías, sobre todo musculoesqueléticas y respiratorias¹⁷⁷.

La pérdida de masa ósea asociada al consumo de GC sigue un **patrón bifásico**, con una pérdida rápida que comienza en los 3 primeros meses, alcanza su pico a los 6 meses, y hace que la pérdida en el primer año sea del 6–12 %, seguido de una pérdida más lenta, de aproximadamente el 3 % anual, en los años siguientes, mientras se continúen administrando¹⁷⁸. Pero el riesgo de fractura es mayor y más precoz que la pérdida de masa ósea. Se incrementa hasta en un 75 % en los primeros 3 meses, cuando todavía no es manifiesta la caída de masa ósea¹⁷⁹, lo que sugiere que la fragilidad ósea se debe a una alteración cualitativa no captada por la medición de la masa ósea. Este hecho se ve corroborado por otros dos hallazgos:

- tras la interrupción de un tratamiento crónico con GC el riesgo de padecer una fractura disminuye en los 3 primeros meses, antes de que se haya recuperado la MO¹⁷⁹; y
- más de 1/3 de las mujeres en tratamiento crónico con GC que experimentan una fractura vertebral tienen una MO normal¹⁸⁰

Este hecho hace que la medición de MO no sea un método ideal para identificar a los pacientes en tratamiento crónico con GC en riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas¹⁸¹, aunque hoy por hoy no dispongamos de otro de mayor utilidad.

El riesgo de OTP asociada al consumo de GC parece ser igual en todas las etnias¹⁸². Los **factores de riesgo** reconocidos son: una edad avanzada, dosis altas de GC diarias, mayores dosis acumuladas, bajo índice de masa corporal, caídas frecuentes,

determinadas patologías (AR, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, polimialgia reumática, trasplante de órganos) o determinados polimorfismos en el receptor de los GC (Tabla 6)¹⁸³.

Tabla 6. Factores de riesgo de OTP corticoidea¹³⁰ (modificado).

Factor de riesgo de OTP corticoidea	
Factor de riesgo	Explicación
Edad avanzada	Los pacientes ancianos que reciben GC tienen un riesgo de fractura vertebral 26 veces mayor que las personas jóvenes y un menor intervalo entre el inicio de los GC y la aparición de las fracturas ¹⁸⁴
Bajo índice de masa corporal	Se acompaña de una menor masa ósea y posiblemente también más fracturas ¹⁸¹
Enfermedad subyacente	Se asocian con un mayor riesgo de fractura: AR, EPOC, EII, PR y trasplante ¹⁷⁶
Historia familiar de fracturas, fracturas prevalentes, tabaquismo, consumo de alcohol, caídas frecuentes	No se han estudiado en pacientes tratados con GC, pero son factores de riesgo de OTP en general y se supone que también están presentes en los pacientes tratados con GC
Polimorfismos en el receptor de los GC	Algunos polimorfismos en el receptor de los GC pueden influir el riesgo de fractura ¹⁸⁵
Isoenzimas de 11 β -HSD	La expresión de 11 β -HSD1 aumenta con la edad y la administración de GC, favoreciendo la acción de GCs sobre osteoblastos ¹⁸⁶
Dosis de GC (acumuladas, diarias, bolos)	El riesgo aumenta con la dosis y el tiempo de administración. La dosis a días alternos no protege ^{176, 187} . Los bolos de 6-MP también incrementan el riesgo de pérdida de MO ¹⁸⁸
Baja masa ósea	Los pacientes con menor masa parecen tener un mayor riesgo de fractura ^{176, 181}

Se sabe que el riesgo de fractura es proporcional a la dosis de GC administrada. Una dosis de prednisolona entre 2,5 y 7,5 mg/d (equivalente a 3,1-9,3 mg de prednisona), ya produce un incremento del riesgo de fracturas vertebrales¹⁷⁹. La asociación de dosis altas, uso prolongado e ininterrumpido se acompañan de más riesgo¹⁸⁴. En un estudio

reciente, el tratamiento con una dosis de prednisona superior a 10 mg/d, durante más de 3 meses, implicó un incremento del riesgo de fractura de cadera de 7 veces y de 17 veces el de columna¹⁸⁴. En la actualidad se asume que el riesgo es menor cuando se utilizan de forma intermitente, con una dosis acumulada inferior a 1 g/año, o cuando se utilizan los GC como terapia sustitutiva. No obstante, los datos de que disponemos son escasos y posiblemente infravaloramos la incidencia real de fracturas asociadas al consumo de GC. En una metarregresión reciente se encontró una incidencia anual de fracturas vertebrales del 5,1 % en los primeros 6 meses y del 3,2 % posterior; y de fracturas extravertebrales del 2,5 % en los primeros 6 meses y del 3,0 % a partir de este tiempo¹⁸⁹.

Desde el punto de vista de la **patogenia**, clásicamente se habían considerado mecanismos indirectos. En concreto, una actuación a través de un posible hipogonadismo e hiperparatiroidismo inducido por los GC^{190, 191}. Sin embargo, en conjunto, los hallazgos histológicos son diferentes de los asociados al hipogonadismo, propio de la postmenopausia, y al hiperparatiroidismo, que por otra parte nunca se ha demostrado bioquímicamente, lo que implica un escaso papel de los mismos; aunque el descenso en hormonas sexuales, el déficit de absorción intestinal de calcio y su excesiva excreción urinaria, asociados al consumo de GC, puedan tener un papel secundario¹⁹²; como lo puede tener también el efecto ejercido sobre la musculatura¹⁹³.

Cada vez, por tanto, cobra más importancia el papel de la acción directa de los GC sobre las células óseas, siendo distintos los que aparecen por la acción de los GC endógenos de los que aparecen con dosis suprafisiológicas que, por otra parte, son los mejor conocidos.

ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES ENDÓGENOS EN EL HUESO

SEÑALIZACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL HUESO.

Los GC endógenos son esenciales para la vida al regular prácticamente la totalidad de la actividad de los diferentes órganos y tejidos de la economía. Las acciones, al igual que en el caso de la vitamina D, pueden ser **genómicas** y **no genómicas** (Figura 13). Las primera,

seguramente las más conocidas, se llevan a cabo a través de los receptores de glucocorticoides (RG), presentes en el citosol de la inmensa mayoría de las células del organismo.

El cortisol (GC activo) se une a su receptor y viaja con él al interior del núcleo, por tanto, la cantidad de RG y su afinidad por el cortisol influirán en la actividad tisular del GC. El complejo RG-cortisol migra al núcleo y actúa sobre genes diana mediante mecanismos de **transactivación** y **transrepresión**. Los primeros se ejercen, después de la formación de un dímero que incluye dos complejos GC-RG, por la unión a elementos de respuesta a GC en las secuencias reguladoras de los genes diana. La segunda, que no precisa de la formación de los citados dímeros, por inhibición de la actividad de otros factores de transcripción como el activador de la proteína 1 o el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), y es un proceso independiente del contacto directo con el ADN. La visión tradicional ha sido que los efectos antiinflamatorios de los GC se deben a los mecanismos de transrepresión, mientras que los efectos adversos se deben a transactivación (Figura 13)¹⁹⁴. Pero esta idea parece demasiado simplista pensándose en la actualidad que algunas respuestas antiinflamatorias ocurren vía transactivación y algunos efectos adversos vía transrepresión¹⁹⁵.

La acción no genómica se ejerce mediante mecanismos muy diversos, muchos no bien conocidos^{196, 197}. Algunos están mediados, de forma indirecta, por los propios receptores citoplásmicos: las proteínas chaperonas (HSP-70 y HSP-90), a las que se encuentran unidos en el citoplasma, y que los mantienen inactivos, se liberan al formarse el complejo GC-RGC, siendo capaces de ejercer efectos antiinflamatorios per se; otros lo están por interacciones específicas con el receptor de los GC de la membrana (un receptor similar al citoplásmico, pero que actuará fundamentalmente fosforilando diferentes mediadores de inflamación, que de este modo perderán su capacidad de actuación sobre el núcleo); y otros por interacciones inespecíficas con las membranas celulares (disminuyen la circulación de Na, K, Ca y la producción de ATP).

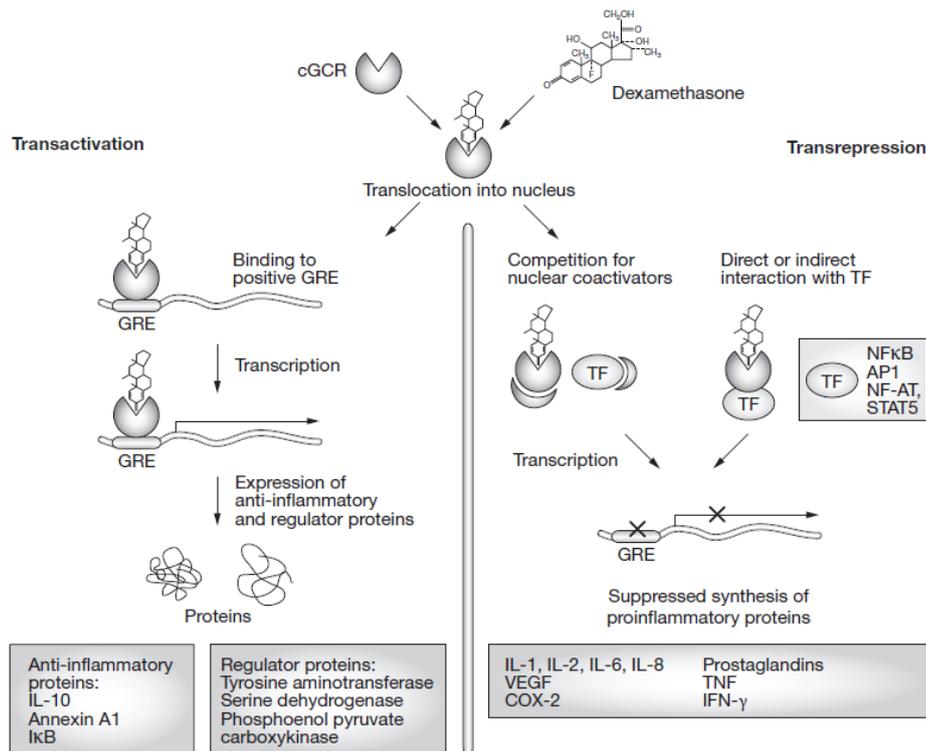


Figura 13. Efectos genómicos y no genómicos de los glucocorticoides.

Los efectos genómicos de los GC incluyen transactivación (izqda) y transrepresión (dcha). La unión del complejo GC-RG (glucocorticoide-receptor) al GRE lleva a la expresión de proteínas antiinflamatorias y reguladoras. La transrepresión se produce por competición con coactivadores nucleares, o una interacción directa o indirecta con los factores de transcripción (TF). AP1, proteína activadora 1; cGCR, receptor citosólico de GC; COX-2, cyclooxygenasa 2; GRE, elemento de respuesta a glucocorticoides; IκB, inhibidor de NFκB; IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; NF-AT, factor nuclear de los linfocitos T activados; NFκB, factor nuclearκB; STAT5, traductor de señal y activador de la transcripción 5; TF, factor de transcripción; TNF, factor de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

Los efectos no genómicos se observan 1-15 minutos después de la administración de los GC, mientras que los genómicos necesitan al menos 30 minutos, e incluso varias horas. El que aparezcan unos u otros depende mucho de la dosis utilizada. Se consideran dosis bajas, cuando son inferiores a 0,125 mg/kg/d, dosis medias cuando se sitúan entre 0,125-0,5 mg/kg/d, dosis altas cuando se sitúan entre 0,5-1 mg/kg/d, muy altas cuando se utilizan en dosis de hasta 2 mg/kg/d y en bolos o pulsos cuando se usan en dosis de 250 mg a 1 g. Con dosis bajas la saturación de los receptores de los GC es inferior al 50 %, con dosis medias del 50 % aproximadamente, y a partir de esas dosis del 100 %. De tal manera que con dosis bajas y medias obtendremos acciones genómicas

preferentemente, y con dosis altas, muy altas o la administración de pulsos, los dos tipos de acciones (Tabla 7).

Pulsos: 250-1000 mg x 3-5 días	Dosis muy altas: 1-2 mg/kg/d 60-100 mg/d	Dosis altas: 0,6-1 mg/kg/d 30-60 mg/d	Dosis medias: 0,125-0,5 mg/kg/d 7,5-30 mg/d	Dosis bajas: 0,125 mg/kg/d ≤7,5 mg/d
Saturación Receptores de Glucocorticoides				
100 %	100 %	100 %	50 %	50 %
EFFECTOS NO GENÓMICOS			EFFECTOS GENÓMICOS	

Tabla 7. Relación entre la dosis de glucocorticoides y los efectos genómicos o no genómicos.

Los niveles de GC endógenos se regulan vía eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. La actividad de los mismos depende no sólo de la concentración de la hormona en plasma y fluidos intersticiales, sino que se ve influida por otros factores. Un sistema recientemente descubierto es el de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) que actúa en algunos tejidos (Figura 14).

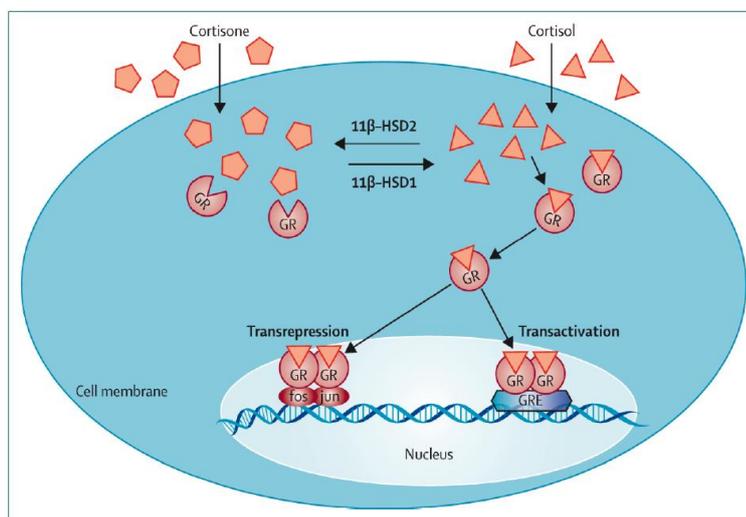


Figura 14. Activación e inactivación de los glucocorticoides a nivel celular.

El cortisol puede convertirse a cortisone (GC inactivo), por acción de 11β-HSD2 y la cortisone en cortisol (GC activo) por 11β-HSD1. El cortisol se liga al receptor de glucocorticoides y junto con el migra al núcleo donde puede activar o reprimir la expresión génica. 11β-HSD1 y 2 = 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y 2; GR = receptor de los glucocorticoides; GRE = elemento de respuesta de los glucocorticoides.

Se trata de un prerreceptor que modula la acción de los GC. Está integrado por dos isoenzimas, 11 β -HSD1 y 11 β -HSD2, que catalizan la interconversión de GC activos hormonalmente (como cortisol o prednisolona) en GC inactivos (como cortisona o prednisona). La 11 β -HSD1 es un activador y la 11 β -HSD2 un inactivador (Figura 14). Personas con defecto de 11 β -HSD1 no responderían a la administración de prednisona y si lo harían a la de prednisolona. La 11 β -HSD2 se expresa principalmente en tejidos que responden a mineralcorticoides, como el riñón. El cortisol y la aldosterona actúan sobre los mismos receptores. Mediante este mecanismo, 11 β -HSD2 protegería a los receptores de su activación por los GC. Las citocinas, los factores de crecimiento y algunas enzimas, pueden modular el metabolismo de los GC a través de esta vía de un modo local.

GLUCOCORTICOIDES Y SEÑALIZACIÓN DE LA VÍA WNT EN LA DIFERENCIACIÓN MESENQUIMAL

Los GC son esenciales para la diferenciación de las células mesenquimales en OB. Esta acción parece estar medida de forma indirecta a través de los OB maduros¹⁹⁸, que producen, bajo el efecto de los GC, proteínas de la vía Wnt, especialmente Wnt7b, Wnt10b y Wnt9a, estimuladores de primer orden de los OB.

PAPEL DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL DESARROLLO TEMPRANO ESQUELÉTICO

Durante el desarrollo óseo intramembranoso, la señalización Wnt/ β -catenina es necesaria para suprimir la condrogénesis y permitir el desarrollo osteoblástico.

METABOLISMO LOCAL CORTICOIDEO

Ya se ha comentado la importancia de 11 β -HSD. En los OB aumenta la expresión de 11 β -HSD1 con la edad. En ancianos se ha encontrado una asociación negativa entre niveles de cortisona y osteocalcina, un marcador de actividad osteoblástica. En este estudio se observó una correlación negativa entre los niveles de cortisona y la densidad mineral ósea¹⁹⁹. En concordancia con este hallazgo se ha encontrado que los polimorfismos de HSD11B1 (el gen que codifica 11 β -HSD1) que implican menos actividad

de la enzima se asocian a una mayor masa ósea y menos fracturas. Estos datos sugieren que algunos de los efectos adversos que la edad ejerce sobre el hueso se llevan a cabo a través de esta enzima.

ACCIÓN DE DOSIS SUPRAFISIOLÓGICAS DE GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL HUESO

En dosis suprafisiológicas (farmacológicas) los GC ejercen efectos diferentes sobre las mismas células y tejidos óseos sobre los que actúan en dosis fisiológicas, y otros sobre otras estirpes celulares que actúan de forma indirecta sobre el hueso (músculo, eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, tubo digestivo, riñón,...).

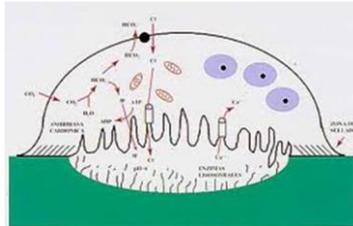
El efecto fundamental de los GC es el ejercido, de forma directa, sobre las tres estirpes celulares óseas: osteoclastos (OC), osteoblastos (OB) y osteocitos (OST) que, en su conjunto, favorecerán la fragilidad del hueso (Figura 15).

Respecto a los OC, los GC producen un descenso de su formación, pero también prolongan su vida útil²⁰⁰, de tal forma que, con el uso crónico de GC se mantiene prácticamente normal su número.

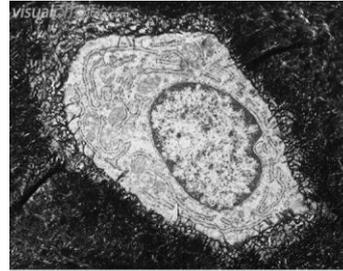
En cuanto a los OB, la exposición a GC provoca un descenso de los mismos, tanto por una disminución de su formación, como por su mayor apoptosis²⁰¹. Las células estromales medulares tienen la capacidad de transformarse en diferentes estirpes celulares mesenquimales, incluyendo OB y adipocitos. Los GC estimulan la producción del receptor y activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), un factor de transcripción que favorece la diferenciación a adipocitos, mientras que suprime la diferenciación a osteoblastos, contribuyendo potencialmente a aumentar la grasa de la médula ósea en detrimento de los OB²⁰². Además, reducen la diferenciación de los OB, atenuando la fosforilación de proteincinasa B (Akt) e incrementando la activación del factor de transcripción Forhead box subgrupo O (FoxOs), que inhiben la señalización WNT/ β -catenina, un paso crítico para la generación de OB²⁰³. Los GC también favorecen la expresión de Dickopf-1, un antagonista de la vía Wnt, y suprimen las proteínas morfogenéticas óseas, necesarias para la diferenciación osteoblástica. Los estudios

histomorfométricos muestran un número reducido de OB en el hueso trabecular y un menor grosor de la pared ósea. Ese menor número de OB condiciona una reparación incompleta de las cavidades formadas por los OC durante el remodelado óseo normal.

OSTEOCLASTOS



OSTEOBLASTOS



Osteoclastogénesis disminuida
Incremento temprano y transitorio de:

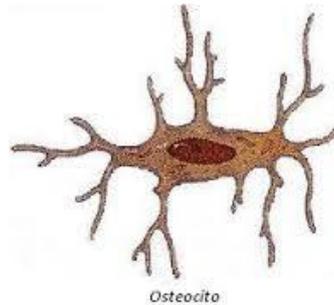
- Supervivencia de OC
- Osteoclastos trabeculares
- Resorción ósea

Osteoblastogénesis disminuida
Apoptosis aumentada
Descenso precoz y continuado de:

- Osteoblastos trabeculares
- Capacidad de síntesis
- Formación ósea

FRACTURA

OSTEOCITOS



Apoptosis aumentada
↓
Circulación canalicular disminuida
↓
Deterioro calidad ósea
↓
Osteonecrosis

Figura 15. Acciones de los glucocorticoides sobre las principales células óseas.

El exceso de glucocorticoides causa osteoporosis y osteonecrosis por efectos directos sobre las células óseas

En lo tocante a los OST, los GC producen una apoptosis exagerada de los mismos que se asocia a un descenso del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de la angiogénesis esquelética, del fluido intersticial óseo y de la resistencia ósea²⁰⁴. El agua representa el 20-25 % del peso húmedo del hueso y le confiere gran parte de su fuerza y resistencia mediante la reducción de la tensión durante la carga dinámica. La resistencia a la tracción, la compresión y la dureza aumentan con la disminución del contenido de agua, pero la capacidad de deformación ósea, la resistencia y la energía absorbida antes de la fractura, son mayores en el hueso hidratado en comparación con el hueso seco²⁰⁵. Los OST y la red lacunar-canalicular son el sistema de detección de tensión del hueso y el método de señalización de la necesidad de ajustar el remodelado para adaptarse a las cargas o iniciar la reparación de los daños que se producen de forma natural.

La transmisión de tensiones de cizallamiento de fluido a la red lacunar-canalicular actúa como mecanosensor de los OST y sirve para la adaptación de los huesos a las fuerzas mecánicas. La apoptosis de OST inducida por los GC sería una forma de alterar la calidad ósea y disminuir su resistencia al traumatismo²⁰⁵.

Estas alteraciones sobre las estirpes celulares óseas se traducen en cambios histológicos que se recogen en la tabla 8.

HUESO TRABECULAR: Disminución de hueso, con trabéculas finas Disminución del área osteoide Número disminuido de osteoblastos Más apoptosis de osteoblastos y osteocitos Osteoclastos normales o ligeramente aumentados Retraso de la fase de inversión Tasa disminuida de formación Disminución del aporte sanguíneo y de fluido intersticial
HUESO CORTICAL: Porosidad cortical aumentada Aumento de la apoptosis de osteocitos Tasa de formación ósea disminuida

Tabla 8. Hallazgos histológicos en la OTP inducida por glucocorticoides.

En cuanto a los mecanismos íntimos de actuación, los GC en dosis suprafisiológicas favorecen la apoptosis celular a través de la caspasa 3²⁰⁶. Con posterioridad se han identificado diferentes dianas de actuación de los GC, sobre todo en vías de apoptosis y de Wnt-LRP5. Entre otros: cinasa glicógeno sintetasa 3b, cinasa p38 mitógeno activada, proteína-2 ósea morfogénica, Dickkp-1 (DKK1), esclerostina, factor de crecimiento *insulin-like1*, proteína activadora 1 y PPAR γ ²⁰⁷. En dosis suprafisiológicas los GC ejercen un efecto contrario al que tienen en condiciones fisiológicas, suprimiendo la vía Wnt y, a través de la activación de PPAR γ , los precursores mesenquimales se diferencian a adipocitos (Figura 16).

Los GC ponen en marcha diferentes programas en los OC. Uno de ellos es la actuación sobre el sistema OPG-RANK-RANK-L, que ya comentamos con anterioridad. Se trata de un sistema fundamental en el acoplamiento entre formación y resorción ósea. Bajo el estímulo de varias citocinas y hormonas (TNF- α , PTH, 1,25(OH)2D3,...), los OB y OST segregan RANK-L que se va a unir y activar a RANK, en la superficie de los precursores de los OC, poniendo en marcha la osteoclastogénesis⁶². Las mismas células producen OPG, un inhibidor natural de RANK-L, que actúa como receptor señuelo que, al unirse a RANK-L, impide que se una a RANK, interrumpiendo así la puesta en marcha de la osteoclastogénesis. En la línea de los OB, los GC estimulan la producción de RANKL y reducen la expresión de OPG²⁰⁸. El balance entre RANK-L y OPG es un determinante central de la resorción mediada por OC y los GC inclinan este balance hacia el predominio de RANK-L²⁰⁹. Los GC también producen un incremento en la producción del factor estimulante de colonias de macrófagos, otro elemento crucial en la osteoclastogénesis²¹⁰. También hay evidencias de que los GC prolongan la vida útil de los OC²¹¹. En conjunto, todos estos efectos producen un incremento inicial en la resorción ósea. No obstante, dado el potente efecto inhibitorio que ejercen sobre los OB, el incremento de RANK-L es solo transitorio. De tal manera que, como comentábamos, el efecto predominante de los GC sobre el hueso es la disminución de la formación (Figura 15).

El metabolismo local de los esteroides a través de la expresión de 11 β -HSD1 seguramente también influye en los efectos de los GC sobre el hueso. Tanto prednisona como prednisolona, los principales GC utilizados en clínica, se metabolizan por esta enzima de igual modo que cortisona y cortisol¹⁹⁹. Los niveles séricos de la enzima, en individuos sanos, se correlacionan con marcadores de formación ósea como osteocalcina²¹². La expresión de la enzima en el hueso se ve influida por varios factores, alguno de los cuales seguro que tienen que ver con la OTP relacionada con el consumo de GC. Tanto las citocinas proinflamatorias como los GC, incrementan sus niveles y actividad, favoreciendo de esa manera la sensibilidad del hueso a los GC. De esta manera, la propia enfermedad que se trata con GC y los GC per se, sumarían sus efectos deletéreos sobre el hueso. No obstante, en un estudio realizado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con altas dosis de GC, no se encontró correlación entre los niveles de 11 β -HSD1 y la pérdida de masa ósea²¹³. También con la edad se produce un incremento de 11 β -HSD1, lo que puede influir en la mayor incidencia de fracturas en los ancianos tratados con GC¹⁸⁶. En un experimento reciente con ratones transgénicos que sobrexpresaban 11 β -HSD2, la enzima que inactiva los GC, los animales que albergaban el transgén en OB y OST estaban protegidos de la apoptosis, la disminución del número de OB, la producción de osteoide y la formación de hueso, inducida por GC, pero perdieron hueso debido a que los OC todavía estaban expuestos a los GC. Sin embargo, la fuerza del hueso se conservó en los animales transgénicos a pesar de la pérdida de hueso, lo que sugiere que la viabilidad de los OST contribuye de forma independiente a la resistencia ósea (Figura 14)²⁰⁴. Utilizando el mismo modelo, la sobrexpresión de 11 β -HSD2 en los OC preservó el hueso pero no previno del descenso en el número de OB, producción de osteoide y formación ósea, inducido por la prednisona²¹¹.

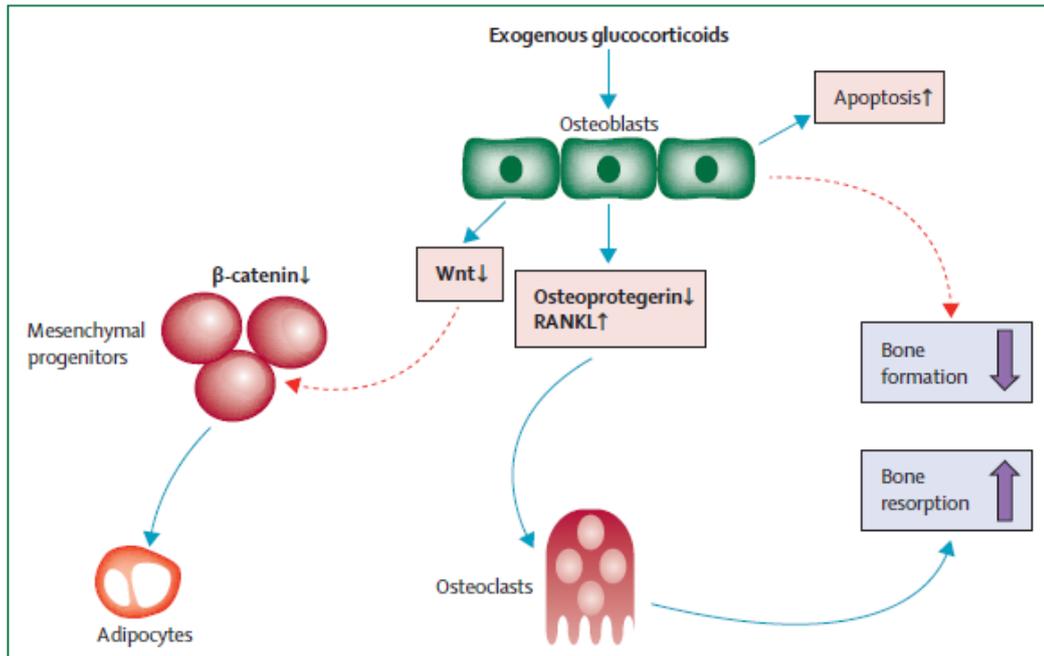


Figura 16. Efecto de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides sobre el metabolismo óseo.

Las dosis farmacológicas de GC afectan de forma negativa la función de osteoblastos y osteocitos. Estas acciones implican la inhibición de la expresión de Wnt en los osteoblastos maduros, lo que se traduce en una diferenciación de los progenitores mesenquimales a adipocitos en detrimento de la diferenciación a OB; un incremento de la ratio RANK-L/OPG por estimulación de RANK-L e inhibición de OPG, lo que favorece la resorción osteoclástica; y un incremento de la apoptosis de OB y osteocitos, lo que reduce la formación ósea. En línea azul aparecen los efectos promotores y en línea discontinua los efectos inhibitorios²¹⁴.

Otros efectos directos de los GC sobre los OB son la transrepresión del colágeno tipo 1 y la BGP. La BGP es un péptido específico de OB que se postula como un potente regulador sistémico energético²¹⁵. En dosis farmacológicas los GC suprimen rápidamente la síntesis y liberación de BGP por los OB. Este efecto contribuye notablemente a los efectos de los GC sobre el metabolismo energético, incluyendo la intolerancia a la glucosa, dislipemia y obesidad²¹⁶.

Una vía poco conocida de actuación de los GC sobre el metabolismo ósea es la mediada por los receptores β adrenérgicos. Los GC estimulan la expresión de estos receptores en los OB diferenciados favoreciendo la respuesta al estímulo simpático y favoreciendo así la pérdida ósea²¹⁷, lo que puede ser de especial importancia cuando se utilizan dosis suprafisiológicas de GC.

Aparte de la actuación sobre las diferentes estirpes celulares óseas, los GC también afectan a la matriz ósea (inhiben la síntesis del colágeno tipo I e incrementan la producción de colagenasa)²¹⁸, y a los factores de crecimiento esquelético (disminuyen la transcripción del gen del factor de crecimiento insulínico tipo I y sus proteínas transportadoras)²¹⁹.

VITAMINA D Y OTEOPOROSIS CORTICOIDEA

Otra forma de actuación de los GC en el metabolismo óseo es a través de la vitamina D, que luego comentaremos en más detalle.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS ASOCIADA AL CONSUMO DE GLUCOCORTICOIDES

El **tratamiento** de la OP asociada al consumo de GC implica unas medidas generales y otras específicas. Pero, en general, estos pacientes reciben una atención subóptima. En un estudio reciente realizado en USA, en tan solo el 25 % de los pacientes se instauraba un tratamiento o se solicitaba una DXA²²⁰ y en otro tan solo el 12 %²²¹. Sin embargo hay numerosas guías de práctica clínica, las principales de las cuales se recogen en la tabla 9. Una de las más acreditadas es la del Colegio Americano de Reumatología (ACR)¹⁷⁷, de la que recogemos las recomendaciones que comentamos a continuación.

MEDIDAS GENERALES

1. Utilizar la menor dosis de GC y la vía tópica siempre que sea posible
2. Hacer ejercicio físico de forma regular
3. Evitar el consumo tabaco y alcohol
4. Tomar medidas para evitar las caídas

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Incluyen la administración de diferentes fármacos y debe individualizarse en función del riesgo de fractura:

PACIENTES CON OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA

En varones de edad ≥ 50 años y mujeres postmenopáusicas y que vayan a ser tratados con GC, en cualquier dosis y cualquier duración de tratamiento, cuando el T-score sea

Tabla 9. Diferentes guías de práctica clínica para la profilaxis de la osteoporosis corticoidea.

Grupo de estudio	Año	Grupo de pacientes	Iniciar tratamiento si...
American College of Rheumatology (ACR) ¹⁷⁷	2010	Postmenopáusicas y hombres >50 años	Pd $\geq 7,5$ mg/d durante >3 meses y un riesgo bajo de fractura según FRAX (<10 %). Cualquier dosis de Pd y un riesgo medio de fractura mayor según FRAX (10-20 %) o un FRAX con riesgo elevado (>20 %) o una fractura mayor previa.
		Mujeres premenopáusicas sin potencial de embarazo y hombres <50 años	Si Pd ≥ 5 mg/d durante 1-3 meses, más fractura por fragilidad o GC ≥ 3 meses más fractura por fragilidad.
		Mujeres premenopáusicas con potencial de embarazo	Prednisona $\geq 7,5$ mg/d durante ≥ 3 meses más una fractura por fragilidad.
Guía canadiense ²²²	2012	Todos	Pd $\geq 7,5$ mg/d durante ≥ 3 meses y edad >50 años
International Osteoporosis Foundation. European Calcified Tissue Society ²²³	2012	Mujeres postmenopáusicas y varones >50 años	Pd $\geq 7,5$ mg/d, o edad >50 años, o fractura por fragilidad, o T-score $\leq -2,5$, o FRAX por encima del umbral de intervención en la población general.
		Mujeres premenopáusicas y varones <50 años	GC ≥ 3 meses más fractura por fragilidad.
National Osteoporosis Guideline Group (RU) ²²⁴	2013	Todos	Riesgo de fractura según FRAX, ajustado por dosis de GC. Puntúa 1 punto una dosis <2,5 mg/d, 1 punto más si entre 2,5-7,5 mg/d y otro más si >7,5 mg/d.
Consorcio de diferentes grupos franceses relacionados con la osteoporosis ²²⁵	2014	Mujeres postmenopáusicas y varones >50 años	Pd $\geq 7,5$ mg/d, o edad ≥ 70 años, o fractura por fragilidad, o T-score <-2,5, o FRAX por encima del umbral de intervención en la población general.
		Mujeres premenopáusicas y hombres <50 años	GC ≥ 3 meses y una fractura por fragilidad
National Osteoporosis Foundation (USA) ²²⁶	2014	Mujeres postmenopáusicas y varones >50 años	Fractura por fragilidad, o T-score $\leq -2,5$, o T-score entre -1 y -2,5 más un FRAX >20 % de fractura mayor osteoporótica o >3 % del riesgo de fractura de cadera.

<- 2,5 o tengan una fractura osteoporótica previa, es recomendable iniciar tratamiento farmacológico. La necesidad de tratamiento farmacológico se fundamenta en diferentes EC que demuestran una mejoría de la MO y disminución del riesgo de fractura, tanto en hombres como en mujeres²²⁷⁻²²⁹

PROFILAXIS DE OSTEOPOROSIS

1. A fin de mejorar el coste/efectividad, algunos autores recomiendan iniciar tratamiento farmacológico siempre que se vaya a usar una dosis $\geq 7,5$ mg/d durante un tiempo ≥ 3 meses y, si la dosis o el tiempo previsto son inferiores, seguir las guías del FRAX y usar tratamiento farmacológico cuando el riesgo calculado de fractura a los 10 años sea ≥ 20 % para una fractura mayor osteoporótica o ≥ 3 % para una de cadera.
2. En mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años el riesgo de fractura no está bien establecido. En general, en los EC no ha habido fracturas y la conveniencia de iniciar un tratamiento farmacológico debe individualizarse en función de posibles efectos adversos. En **varones** con OTP establecida (presencia de alguna fractura previa), en tratamiento con dosis $\geq 7,5$ mg/d de prednisona por más de 3 meses debe indicarse tratamiento específico. De igual modo, debe indicarse tratamiento farmacológico cuando la pérdida de MO sea acelerada ($>4\%$ anual). En **mujeres premenopáusicas** con fractura osteoporótica también se recomienda el uso de fármacos si no necesitan estrógenos por tener una menstruación normal. De igual modo, en mujeres sin fractura previa, pero con pérdida ósea acelerada ($>4\%$ anual) se recomienda un tratamiento farmacológico.

BIFOSFONATOS.

El tratamiento farmacológico se hace básicamente con bifosfonatos (BF). Su efecto se cree que se relaciona con su capacidad para inhibir la apoptosis de los OB y OC inducida por los GC²³⁰ y de prolongar la vida de los OB²³¹. Los más utilizados son alendronato y risedronato por vía oral. En caso de intolerancia o conveniencia por otros motivos, por

ejemplo por la utilización de muchos fármacos, el ácido zoledrónico anual puede ser una alternativa.

Un concepto de interés es que en el caso de la OTP inducida por GC se ha hablado clásicamente de prevención primaria cuando ésta se inicia al tiempo que la toma de GC y de prevención secundaria cuando el paciente lleva tiempo tomándolos (más de 3-6 meses). Aunque estos términos los podemos encontrar en la bibliografía, hoy en día se prefiere utilizar el término de inicio de tratamiento cuando hablamos de enfermos que llevan tomando corticoides menos de 6 meses y de tratamiento crónico, si llevan más de ese tiempo.

En un metanálisis que incluyó 13 EC aleatorizados en el tratamiento y prevención de la OTP inducida por GC hubo una ganancia de MO del 4,3 % en columna lumbar (CL) y del 2,1 % en cuello femoral (CF), sin apreciar mejoría en la aparición de fracturas²²⁷.

En los EC se han incluido pocas mujeres premenopáusicas. Las fracturas observadas, tanto en el grupo de intervención, como en el grupo de tratamiento, en este subgrupo son escasas²³²⁻²³⁴. En este grupo de mujeres los bifosfonatos deben utilizarse con precaución dado su prolongada retención en el esqueleto. Hay poca información sobre posibles efectos en el feto cuando las gestantes están tomando o han tomado recientemente BF.

ALENDRONATO

En un EC que incluyó 477 pacientes de edades entre 17 y 83 años aleatorizados a placebo, 5 ó 10 mg/d de alendronato. Los pacientes que recibieron 5 mg ganaron 2,1 % de masa ósea en CL y los que recibieron 10 mg 2,9 %, frente a los que recibieron placebo que perdieron un 0,4 %²³². También se observó ganancia de masa ósea en CF, trocánter y corporal total. Lo más importante es que el grupo tratado presento menos fracturas (2,3 % vs. 3,7 %). Estos efectos se mantuvieron durante dos años²³⁵. El alendronato semanal ha demostrado tener los mismos efectos beneficiosos²³⁶.

RISEDRONATO

También se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la OTP asociada al consumo de GC. En un EC con 224 pacientes que iniciaban un tratamiento con GC, la DMO de CL se mantuvo estable en el grupo tratado, mientras que descendió un 2,8% en el grupo placebo²³⁷. En otro estudio, que incluyó 290 pacientes que recibían al menos 7,5 mg/d de prednisona durante 6 o más meses, la DMO aumentó un 2,7 % en CL y un 1,8 % en CF en el grupo tratado, mientras que en el grupo placebo la DMO se mantuvo estable. El riesgo relativo de presentar una nueva fractura vertebral, disminuyó un 70 %²³⁸.

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

En un EC se comparó la eficacia de 5 mg i.v. de zoledrónico frente a risedronato oral (5 mg/d), durante 1 año en un grupo de 288 pacientes que comenzaban tratamiento con GC (prevención primaria) y otro de 545 pacientes que los llevaban tomando >3 meses (prevención secundaria). En el primer grupo, la DMO aumentó un 2,6 % frente al 0,6 % en el grupo risedronato; en el segundo, un 4,1 % frente a un 2,7 %, respectivamente. Hubo cinco fracturas en el grupo risedronato y tres en el grupo zoledrónico. La aparición de efectos secundarios tipo artralgias, fiebre y síndrome seudogripal, fueron más prevalentes en el grupo tratado con zoledrónico²³⁹.

IBANDRONATO

La administración i.v. de 2 mg/3 meses, consiguió un aumento de la DMO mayor que el conseguido con la administración de alfacalcidol (1 mcg/d), en 104 pacientes con OTP establecida. La diferencia entre grupos fue de 9,7 % en CL, 3,4 % en CF y 7,9 % en calcáneo. Esta mejora se mantuvo un tercer año y se acompañó de una menor incidencia de fracturas (8,6 % vs. 22,8 %)²⁴⁰. No obstante, no hay información sobre la administración de ibandronato v.o. mensual, que es la formulación utilizada hoy en día.

PAMIDRONATO

La administración i.v. de pamidronato (30 mg/3 meses durante 1 año), más calcio oral, frente a calcio solo, se acompañó de un ascenso de DMO en CL y CF (2,3 % y 2,6 %

respectivamente), frente a un descenso del 4,6 % y 2,2 %, respectivamente, en el grupo que solo recibió calcio²⁴¹. En la práctica clínica pamidronato ha sido sustituido por ácido zoledrónico.

ETIDRONATO

Es un bifosfonato en desuso. Poco potente e incómodo de administrar. No obstante si ha mostrado beneficio en la prevención de pérdida de masa ósea, sobre todo de hueso trabecular²⁴².

METABOLITOS ACTIVOS DE LA VITAMINA D

Los metabolitos activos de la vitamina D son menos eficaces que los bifosfonatos en la prevención y tratamiento de la pérdida de MO asociada al consumo de GC²⁴³. En general, se trata de fármacos capaces de producir hipercalcemia y/o hipercalciuria, lo que obliga a controles bioquímicos frecuentes, lo que, asociado a su moderada eficacia, hace que apenas se usen en la práctica clínica.

HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

Administrada de forma intermitente, estimula tanto la resorción como la formación ósea. Como quiera que la OTP asociada a GC se debe, sobre todo, a un descenso de la formación, la administración de PTH sería, teóricamente, más adecuada que la de BF²⁴⁴ y en diferentes EC ha demostrado una ganancia de MO. En un EC a 18 meses en el que se compararon 10 mg/d de alendronato frente a 20 mcg s.c./24h de 1-34 PTH (teriparatida), en 428 pacientes que habían tomado GC, en dosis no inferior a 5 mg/d, durante al menos 3 meses, los pacientes tratados con alendronato ganaron MO (3,9 % en CL y 2,4 % en CF) en menor medida que los tratados con PTH (8,2 % y 3,8 %, respectivamente). No hubo diferencias en la incidencia de fracturas no vertebrales, aunque fueron menos en los tratados con PTH (3,7 %) que en los que recibieron alendronato (5,6 %); sí hubo diferencia en las fracturas vertebrales radiográficas (10 vs. 1). Un 30 % de los pacientes de cada grupo dejaron el tratamiento²²⁸. En un análisis de subgrupos, según sexo y estatus menopáusico, la PTH consiguió un aumento de MO en

CL tanto en mujeres premenopáusicas (7,0 % vs. 0,7 %) como menopáusicas (7,8 % vs. 3,7 %) ²³³. Este estudio se continuó otros 18 meses en 241 pacientes, observando que en el grupo de PTH la ganancia de MO seguía siendo mayor que en el de alendronato (11 % vs. 5,3 % en CL; 5,2 % vs. 2,7 % en cadera total y 6,3 % vs. 3,4 % en CF, respectivamente). Las fracturas vertebrales fueron menos en los pacientes tratados con PTH (3 vs. 13). La mayoría de las fracturas vertebrales sucedieron en los primeros 18 meses. No hubo diferencias en las fracturas no vertebrales ²⁴⁵.

No obstante los alentadores resultados de los EC, la PTH no es una primera alternativa en el tratamiento y prevención de la pérdida de MO asociada al consumo de GC, dado su precio y la incomodidad de su administración. Su uso se recomienda en:

- mujeres postmenopáusicas y varones con T-score <-3,5, incluso sin fracturas, o con T-score <-2,5 asociado a alguna fractura previa por fragilidad
- pacientes con OTP e intolerancia a BF, orales o i.v. o con contraindicaciones relativas (acalasia, disfunción esofágica como la asociada a la ES y estenosis esofágica)
- fracaso terapéutico con BF
- mujeres premenopáusicas con una pérdida acelerada de MO (>4 % anual) y que no necesitan tratamiento hormonal de reemplazo porque tienen reglas normales

La PTH no se recomienda utilizar más de 2 años seguidos por un potencial riesgo carcinogénico, que no ha sido demostrado en humanos.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Los GC reducen la producción de esteroides sexuales. Por tanto es lógico la administración de hormonas en pacientes con datos de hipogonadismo: amenorrea en mujeres y descenso de la libido en varones, confirmado con niveles bajos de estradiol o testosterona, respectivamente. Así pues, en mujeres premenopáusicas que potencialmente pueden quedarse embarazadas y que desarrollan hipogonadismo, se recomienda la administración de estrógenos/progestágenos y en varones con datos de hipogonadismo, la administración de testosterona. No obstante ésta no suele ser una

práctica clínica habitual. Posiblemente porque los médicos que indican el tratamiento con GC no están familiarizados con el tratamiento hormonal y porque en muchos de estos pacientes puede existir contraindicación o simplemente polimedicación.

En mujeres postmenopáusicas la terapia hormonal sustitutiva (THS) se ha asociado con el incremento del riesgo de cáncer de mama, ACV y tromboembolismo. Por este motivo no se recomienda hoy día en el tratamiento o prevención de la OTP asociada al consumo de GC.

A favor de la utilización de testosterona en varones con hipogonadismo, siempre se cita un estudio realizado en 15 pacientes asmáticos corticodependientes. Los pacientes que recibieron 250 mg de testosterona i.m. mensual ganaron un 5,0 % de MO, frente a los que no la recibieron que no tuvieron cambios²⁴⁶.

CALCITONINA

Un metanálisis que incluyó 9 ensayos que compararon calcitonina con placebo no encontró eficacia de la misma sobre la MO en CF o sobre la reducción de fracturas vertebrales o no vertebrales²⁴⁷. Hoy en día no es una opción terapéutica.

DENOSUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra RANK-L que inhibe la formación de los OC, disminuye la resorción ósea, aumenta la MO y disminuye las fracturas. Recientemente se han publicado buenos resultados en postmenopáusicas tratadas con GC²⁴⁸ y en pacientes tratados previamente con BF²⁴⁹. En la actualidad hay algún ensayo clínico en marcha por lo que pronto habrá más evidencias sobre su posible utilidad.

CALCIO Y VITAMINA D

Los GC inducen un balance de calcio negativo al disminuir la absorción de calcio intestinal y aumentar su excreción urinaria. Por eso es plausible que la administración de calcio pueda atenuar la disminución de MO en pacientes tratados con GC²⁵⁰. El grupo de OP de la ACR recomienda una ingesta diaria de 1200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D en pacientes tratados con GC, con la dieta o en forma de suplementos¹⁷⁷.

En la prevención primaria, la administración de calcio y vitamina D no ha mostrado disminución de la pérdida de MO frente al placebo²⁵¹. Sin embargo, en el caso de la prevención secundaria, la administración de calcio y vitamina D sí ha demostrado mejoría de la MO, por ejemplo en un el estudio de Buckley et al, realizado en 65 pacientes con AR tratados con una dosis media de prednisona de 5,6 mg/d, se asistió a una pérdida de MO del 4 % en el grupo placebo, frente a una ganancia del 1,4 % en el grupo tratado²⁵².

En un metanálisis de cinco EC comparando calcio y vitamina D (colecalfiferol o un metabolito activo de la vitamina D) con calcio solo o placebo, hubo una ganancia de MO en CL y radio, en el grupo con calcio y vitamina D (2,6 % y 2,5 %) ²⁵³. La administración de calcio y vitamina D no consiguió un descenso de la tasa de fracturas.

Con los datos disponibles parece importante diferenciar entre prevención primaria y secundaria. En el primer caso, la administración de calcio y vitamina D durante los primeros meses de tratamiento con GC, cuando se produce la mayor pérdida de hueso, no sería suficiente. Pero cuando la pérdida se ha estabilizado, esta actuación sí puede serlo. En todo caso, la actuación generalizada, hoy en día, es asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Sí, tras realizar una encuesta alimenticia elemental, el paciente no tiene una ingesta adecuada, se debe suplementar¹⁷⁷.

IMPORTANCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN LA OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

Un aspecto no aclarado es la utilidad de mantener niveles adecuados de 25(OH)D para evitar la pérdida de MO asociada al consumo de GC. En un EC realizado en Japón con 5 mg/d de alendronato, sin suplementos de vitamina D, las pacientes con niveles de 25(OH)D <25 ng/ml, experimentaron una ganancia de MO inferior a las pacientes con niveles >25 ng/ml²⁵⁴. De un modo similar, en un estudio realizado en Italia, que incluyó 1515 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas, tratadas con BF o raloxifeno, se observó que las mujeres con niveles bajos de vitamina D ganaron un 0,2 % anual de masa ósea en CL, mientras que las que tenían niveles normales ganaron un 2,1 %²⁵⁵; hallazgos similares se encontraron en cadera. La OR para aparición de fracturas fue 1,7 en pacientes con deficiencia de vitamina D sobre los que no la tenían. Hallazgos similares han sido encontrados por un grupo español. Las mujeres postmenopáusicas no respondedoras a tratamiento con alendronato o risedronato presentaron niveles más bajos de 25(OH)D y niveles más elevados de NTx urinarios²⁵⁶.

Pero, además de lo comentado previamente, la determinación de los niveles de vitamina D es importante porque la administración de fármacos antirresortivos puede provocar hipocalcemia en caso de hipovitaminosis D. Un hecho adicional, y de gran trascendencia, es que la administración de GC es un factor independiente para tener niveles bajos de 25(OH)D y las posibilidades de deficiencia de vitamina D con niveles inferiores a 10 ng/ml se dobla en pacientes tratados con GC²⁵⁷.

Con estas premisas nos planteamos este trabajo, realizado en condiciones de práctica clínica cotidiana, en el que se quiere analizar la importancia de mantener niveles de vitamina D en pacientes tratados con GC en los que se establecen medidas para la prevención de la pérdida de MO y la aparición de fracturas según las guías de práctica clínica.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con glucocorticoides y que siguen diferentes tratamientos específicos para prevenir la pérdida de masa ósea, en condiciones de práctica clínica, tendrán una menor pérdida de la misma, o una mayor ganancia, si mantienen niveles adecuados de vitamina D.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Analizar la influencia del estatus de vitamina D en la prevención secundaria de pérdida de masa ósea en pacientes tratados de forma crónica con dosis bajas de glucocorticoides en condiciones de práctica clínica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes tratados de forma crónica con glucocorticoides y los factores de riesgo relacionados con su presencia.
2. Evaluar la prevalencia de baja masa ósea en este grupo de pacientes.
3. Analizar si los marcadores de metabolismo mineral pueden predecir la ganancia o pérdida de masa ósea con los diferentes tratamientos indicados.
4. Estudiar la relación entre el estatus de vitamina D, la masa ósea y los marcadores de metabolismo mineral.
5. Analizar si el tipo de glucocorticoide utilizado influye en los niveles de vitamina D y si tiene un efecto diferente sobre la masa ósea.

PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

Para conseguir los objetivos se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en condiciones de práctica clínica.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diferentes patologías autoinmunes, para cuyo control estuvieran recibiendo glucocorticoides, en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, desde enero de 2010 a Septiembre de 2013.

MUESTREO

Se realizó un muestreo consecutivo de pacientes. Siempre y cuando cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Tuvieran más de 18 años
- Llevaran tomando corticoides, con cualquier dosis y preparado, durante un tiempo superior a 3 meses en el momento de entrar en el estudio
- Se previera que seguirían tomándolos durante al menos tres meses más después de iniciar el estudio
- No hubieran recibido tratamiento con pulsos de glucocorticoides
- No fuera esperado un traslado de domicilio en los 12 meses siguientes
- Mantuvieran el mismo tratamiento preventivo de pérdida de masa ósea durante el tiempo de seguimiento
- No padecieran una enfermedad neoplásica, hiperparatiroidismo, hipercalcemia, hipofosforemia, hepatopatía o insuficiencia renal (cifras de creatinina >1,5 mg/dl)
- La segunda densitometría se hubiera realizado en un plazo de 12 meses +/- 3 meses
- En mujeres premenopáusicas ausencia de embarazo durante el seguimiento

- Aceptaran participar en el estudio

VARIABLES ANALIZADAS

VARIABLE DEPENDIENTE

- Variación de masa ósea en columna lumbar
- Variación de masa ósea en cuello de fémur

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Edad de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

Sexo

Estatus menopáusico en las mujeres, en el momento de inclusión

Peso, en el momento de inclusión en el estudio

Talla, en el momento de inclusión en el estudio

Índice de masa corporal calculado a partir del peso y de la talla (peso/talla²)

VARIABLES CLÍNICAS

Diagnóstico

Tabaquismo

Presencia de fracturas y tipo de fractura en caso de producirse, durante el seguimiento.

Tratamiento corticoideo indicado durante el seguimiento:

- a. Tipo de glucocorticoide (deflazacort o prednisona)
- b. Dosis de glucocorticoide media expresada en prednisona (mg/d), considerando que 6 mg de deflazacort equivalen a 4 mg de prednisona

- c. Suspensión o no de los glucocorticoides durante el tiempo de seguimiento

TRATAMIENTO PREVENTIVO DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA:

- d. Aporte de calcio
- e. Aporte de vitamina D y formulación (calcifediol o colecalciferol)
- f. Tratamiento con bifosfonato (alendronato 19,7 %, risedronato 62,3 %, ibandronato 14,8 % o zoledronato 3,3 %)
- g. Ranelato de estroncio (esta variable se excluiría a posteriori por el bajo número de pacientes con este tratamiento)
- h. Teriparatida (esta variable se excluiría a posteriori por el bajo número de pacientes con este tratamiento)

VARIABLES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO MINERAL

- Niveles de vitamina D en primavera-verano (desde el 1 de abril a 30 de octubre)
- Niveles de vitamina D en otoño-invierno (desde 1 de Noviembre a 31 de Marzo)
- Niveles de vitamina D como media anual
- Insuficiencia de vitamina D si niveles < 30 ng/ml y ≥ 15 ng/ml
- Deficiencia de vitamina D si niveles < 15 ng/ml
- PTH primavera-verano
- PTH otoño-invierno
- PTH media
- Osteocalcina
- Fosfatasa alcalina ultrasensible
- Fosfatasa ácida tartrato resistente
- Telopéptico carboxiterminal del colágeno I
- Osteoprotegerina

VARIABLES RELACIONADAS CON LA MASA ÓSEA

- Masa ósea basal en columna lumbar
- Masa ósea basal en cuello de fémur
- T-score basal en columna lumbar
- T-score basal en cuello de fémur
- Z-score basal en columna lumbar
- Z-score basal en cuello de fémur
- Masa ósea anual en columna lumbar
- Masa ósea anual en cuello de fémur
- T-score anual en columna lumbar
- T-score anual en cuello de fémur
- Z-score anual en columna lumbar
- Z-score anual en cuello de fémur

OTRAS VARIABLES

- Presencia de fracturas clínicas durante el seguimiento

PROCEDIMIENTO

Una vez incluido el paciente en el protocolo, se recogieron los oportunos datos clínicos y demográficos. Al mismo tiempo se solicitó una densitometría ósea, que se realizó mediante el densitómetro HOLOGIC QDR 4500, en columna lumbar (L1-L4) y cuello de fémur y se realizó un estudio analítico en el que se incluyeron diferentes variables relacionadas con el metabolismo mineral que se detallan a continuación.

Los pacientes fueron sometidos a tratamiento preventivo de OTP secundaria según el criterio del médico que atendía al paciente, modulado por las preferencias del mismo.

Se revisó al paciente al menos cada 6 meses, solicitándose una nueva densitometría a los 12 meses. Como el seguimiento se hizo en condiciones de práctica clínica, esta densitometría pudo realizarse en un tiempo variable. A fin de homogeneizar los

intervalos de tiempo, se calculó la variación correspondiente a 12 meses, asumiéndose una variación lineal a lo largo del intervalo transcurrido. Se calculó la diferencia entre masa ósea basal y al año en columna lumbar y cuello de fémur.

La determinación de los niveles de 25(OH)D se han realizado en dos periodos distintos: primavera-verano y otoño-invierno, según las horas de sol medias (Tabla 10). Para la evaluación del efecto de dichos niveles en la variación de la masa ósea se calculó la media de ambos periodos.

Tabla 10. Horas de sol promedio al año. Fuente Instituto Nacional de Estadística.

	Número de horas de sol promedio 2013
Enero	166
Febrero	180
Marzo	131
Abril	241
Mayo	282
Junio	359
Julio	383
Agosto	345
Septiembre	253
Octubre	246
Noviembre	206
Diciembre	196

Tabla 10. Horas de sol medias según información del Instituto Nacional de Estadística²⁵⁸.

Como quiera que los pacientes que recibieron ranelato de estroncio o teriparatida fueron muy pocos, se excluyeron del análisis

CUANTIFICACIÓN DE LA MASA ÓSEA

La masa ósea se evaluó mediante absorciometría dual por rayos X (DXA), empleando para ello el equipo modelo Hologic QDR4500 (Hologic, Inc., Bedford, MA, EEUU). Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo en gramos y la DMO en gr/cm². En nuestro caso hicimos mediciones en la columna lumbar (vértebras L1-L4) y cuello de fémur. La

precisión de la medida fue superior al 1 % (CV = 1,0 % con DMO = 1,0 gr/cm²) y la resolución espacial de 1,5 mm.

El densitómetro se calibra a diario con un fantoma normalizado (Hologic X-Caliber, Hologic, Inc., Bedford, MA, EEUU). Para los análisis se consideró fundamentalmente la diferencia entre la MO inicial y la masa ósea final, medida como incremento, positivo o negativo, tras 12 meses de tratamiento. Como quiera que, en algunos casos, la densitometría se realizara con un periodo inferior o superior a 12 meses (± 3 meses), se consideró que el incremento de masa ósea seguía una evolución lineal y se hizo el cálculo del incremento ajustado por 12 meses. Como quiera que en la muestra se incluyeron tanto mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas y varones, se utilizó el Z-score de cuello de fémur y de columna lumbar total para la definición de baja masa ósea. Consideramos baja masa ósea para su edad, valores de Z-score menores de -1DE, debido a que la mayoría de los pacientes participantes tenían cifras de Z-score mayores de -2DE y por tanto sin OTP.

DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

VITAMINA D (25(OH)D)

La valoración de la 25OHD₃ se ha realizado mediante el kit IDS-iSYS25OHD suministrado por Immunodiagnostic-systems Ltd (Baldon, Inglaterra). Éste consiste en un inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa total de la 25(OH)D en suero o plasma. El rango de normalidad que proporciona el kit es entre 15 y 100 ng/mL, aunque no existe consenso sobre cuáles serían los niveles óptimos de 25OHD₃ en suero. Para este estudio se ha utilizado como punto de corte 30 ng/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV %) se encuentran por debajo de 12,1 y 16,9%, respectivamente.

Se hicieron dos determinaciones: una en la época de primavera-verano (desde el 1 de abril a 30 de octubre), y otra en la época de otoño-invierno (desde 1 de noviembre a 31 de marzo). Se valoraron los niveles de vitamina D en cada una de las épocas. Para

analizar la relación con el incremento de masa ósea durante el tiempo de seguimiento se utilizó la media de ambas determinaciones.

Se consideró Insuficiencia de vitamina D si niveles <30 ng/ml y >15 ng/ml, deficiencia si niveles ≤ 15 ng/ml.

PTH INTACTA (PTHi)

La PTHi ha sido determinada por el kit suministrado por Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Alemania), el cual se trata de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Este test se basa en la utilización de dos anticuerpos monoclonales anti-PTH, uno de ellos biotilnado, el cual reacciona con el fragmento N-terminal (1-37), y otro, marcado con quelato de rutenio, que reacciona con el fragmento C-terminal (38-34), formándose un complejo sándwich. Los valores de referencia se encuentran entre 15 y 65 pg/mL. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV %) son inferiores al 4 % y 6,5 %, respectivamente.

FOSTASA ALCALINA (B-ALP)

Se empleó un ensayo inmunoenzimático con un anticuerpo monoclonal específico para la bALP y marcado con biotina en una fase sólida para la determinación cuantitativa de la bALP en el suero humano. El kit comercial (Ostase BAP®) fue suministrado por Immunodiagnostic Systems Ltd. (Baldon, Reino Unido). Los valores normales (media \pm DE) son 7,43-31,37 $\mu\text{g/L}$ para hombres y 6,32-22,46 $\mu\text{g/L}$ para mujeres premenopáusicas. La precisión intraensayo (CV %) es inferior a 6,5 % y la de interensayo (CV%) inferior a 6,4 %.

OSTEOCALCINA (BGP)

Su valoración se realizó mediante el kit LIAISON Osteocalcin, el cual se trata de un inmunoensayo directo por quimioluminiscencia de tipo sándwich indicado para la determinación cuantitativa de OC en suero humano. Este kit fue suministrado por

DiaSorin (Stillwater, Minnesota, EEUU). Los rangos de normalidad oscilan entre 12-52 ng/L en varones y 6,5-42,3 ng/L en mujeres premenopáusicas, siendo la variabilidad intraensayo (CV %) inferior al 8 % y la interensayo (CV%) inferior a 9 %.

FOSFATASA ÁCIDA TARTRATO RESISTENTE (TRAP)

Sus niveles se midieron usando el kit BoneTRAP Assay (Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, Reino Unido), que determina la isoforma 5b activa de TRAP, mediante la técnica de ELISA. Los valores de normalidad oscilan entre 1,03 y 4,82 U/L en varones y 1,03 y 4,15 U/L en mujeres premenopáusicas. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV %) son inferiores a 13,9 % y 9,2 %, respectivamente.

TELOPÉPTICO CARBOXITERMINAL DEL COLÁGENO I (CTX)

Su determinación se realizó mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con el kit β -CrossLaps/serum, suministrado por Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Alemania). Se basa en la medición de la luz emitida producida por una reacción quimioluminiscente tras la unión de un anticuerpo específico monoclonal anti- β -CrossLaps marcado con quelato de rutenio, formándose un complejo sándwich. El rango de normalidad para los varones es 0,158-0,442 ng/mL, mientras que en mujeres premenopáusicas es 0,157-0,440 ng/mL. La precisión intraensayo (CV %) es inferior a 5,5 % y la de interensayo (CV %) inferior a 7,6%.

OSTEOPROTEGERINA (OPG)

La OPG se determinó mediante un enzimoimmunoensayo diseñado para la detección de forma cuantitativa de OPG en suero, plasma o sobrenadante de cultivos celulares (OPG ELISA, BIOMEDICA-GRUPPE, Wien, Austria). Se basa en la utilización de anticuerpos con afinidad específica para la molécula de OPG, que detecta las formas monoméricas y dimericas de la misma, incluso las unidas a su ligando. La precisión intraensayo es 10 % y

la interensayo 7 %. El valor de la mediana del rango normal es 1,8 pmol/L (36 pg/mL), y el del rango de normalidad 0-30 pmol/L (600 pg/mL).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron diferentes paquetes estadísticos, el IBM SPSS Statistic 21.0, el R y el R-Commander 3.0 de libre distribución "Paquete R-UCA (con rutinas creadas para este estudio). Se aplicó el Test de Shapiro-Wilk o el test Omnibus de D'Agostino- Pearson para comprobar si las variables cuantitativas (edad, talla, peso al inicio del estudio, IMC, diferentes tiempos, T-score, Z-score, etc.) analizadas siguen una distribución normal y se efectuó transformación logarítmica en aquellas que no la seguían.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se describió el perfil de la población de estudio. Los resultados de las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las variables cuantitativas como medias, desviación típica, mediana, incluyendo los intervalos de confianza (IC95 %) y el rango (valor mínimo y máximo).

ANÁLISIS BIVARIANTE

Se utilizó el test de Chi-cuadrado para comparar proporciones entre grupos y cuando éste no cumpla las condiciones de validez el test exacto de Fisher. Para el análisis de las diferentes variables medidas tanto "Basal" como "Final", se utilizó la prueba T de Student para muestras relacionadas o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (Test no paramétrico) según la distribución de las variables. La asociación entre variables continuas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el no paramétrico de Spearman dependiendo de la normalidad o no de las variables.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante se realizó mediante un modelo de regresión lineal múltiple y regresión logística ordinal introduciendo en el mismo las variables independientes con un grado de significación inferior de 0,20. Se comprobaron las condiciones mediante análisis de residuales, de la heterocedasticidad y linealidad e identificación de la multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (VIF). La fuerza de la asociación se expresará mediante la OR.

Se consideró significativa una $p < 0,05$ en todos los contrastes estadísticos que se realizaron.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se incluyeron un total de 175 pacientes, de los cuales 28 fueron excluidos, fundamentalmente por no haber completado el protocolo de forma correcta o por incongruencia en los valores de masa ósea obtenidos (incremento superior o inferior al 15 % del basal). En total se analizaron 147 pacientes. Catorce de ellos suspendieron el tratamiento con glucocorticoides durante el seguimiento, aunque los habían recibido durante más de 3 meses. Ciento diecisiete pacientes eran mujeres (68 postmenopáusicas). La edad media fue $56,1 \pm 16,1$ años. Un 63,3 % de la muestra recibió prednisona y un 36,7 % deflazacort. Los diagnósticos fueron: lupus eritematoso sistémico (54), otras conectivopatías (22), vasculitis sistémicas (42), sarcoidosis (8), miopatías inflamatorias (6) y otras enfermedades autoinmunes (15). En la tabla 11 se recogen las características principales de la muestra.

		Media	D.E.	N	%
EDAD		56,06	16,11		
SEXO	Hombre			30	20,4%
	Mujer			49	33,3%
	Menopausia				
	No			68	46,2%
	Si				
PESO (kg)		72	16		
TALLA (cm)		160	9		
IMC (kg/cm ²)		27,91	5,47		
Z-score CL basal		-,15	1,35		
Z-CF basal		,17	1,14		
Corticoide utilizado	Deflazacort			54	36,7%
	Prednisona			93	63,3%
Dosis prednisona (mg/d)		5,24	2,91		
Suspensión de corticoides	Si			14	9,5%
	No			133	90,5%
25(OH)D verano (ng/ml)		29,9	13,9		
25(OD)D invierno (ng/ml)		28,4	14,6		
25(OH)D promedio (ng/ml)		29,6	13,0		

Tabla 11. Características basales de la población analizada.

En la tabla 12 se recogen los tratamientos preventivos de pérdida de masa ósea indicados. El 82,3 % de los pacientes recibieron suplementos de calcio y el 91,8 % de vitamina D (58,5 % en forma de calciferol y el 33,3 % en forma de calcifediol). El 60,5 % recibió tratamiento con bifosfonatos.

		N	%
Aporte Ca	No	26	17,7%
	Si	121	82,3%
Aporte VitD	No	12	8,2%
	Calciferol	86	58,5%
	Calcifediol	49	33,3%
Bisfosfonato	Si	89	60,5%
	No	58	39,5%

Tabla 12. Tratamiento recibido por los pacientes.

RESPUESTA A LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL ESTATUS DE VITAMINA D

En la tabla 13 y la figura 17 se recogen los niveles de 25(OH)D, que fueron inferiores en los meses de otoño-invierno ($p = 0,000$) que en los de primavera-verano.

			N	%
Estatus primavera-verano	25VitD	Normal	81	55,1%
		Insuficiencia	51	34,7%
		Deficiencia	15	10,2%
Estatus otoño-invierno	25VitD	Normal	55	42,3%
		Insuficiencia	60	46,2%
		Deficiencia	15	11,5%
Estatus promedio	25VitD	Normal	69	46,9%
		Insuficiencia	60	40,8%
		Deficiencia	18	12,2%

Tabla 13. Estatus de vitamina D según la época del año.

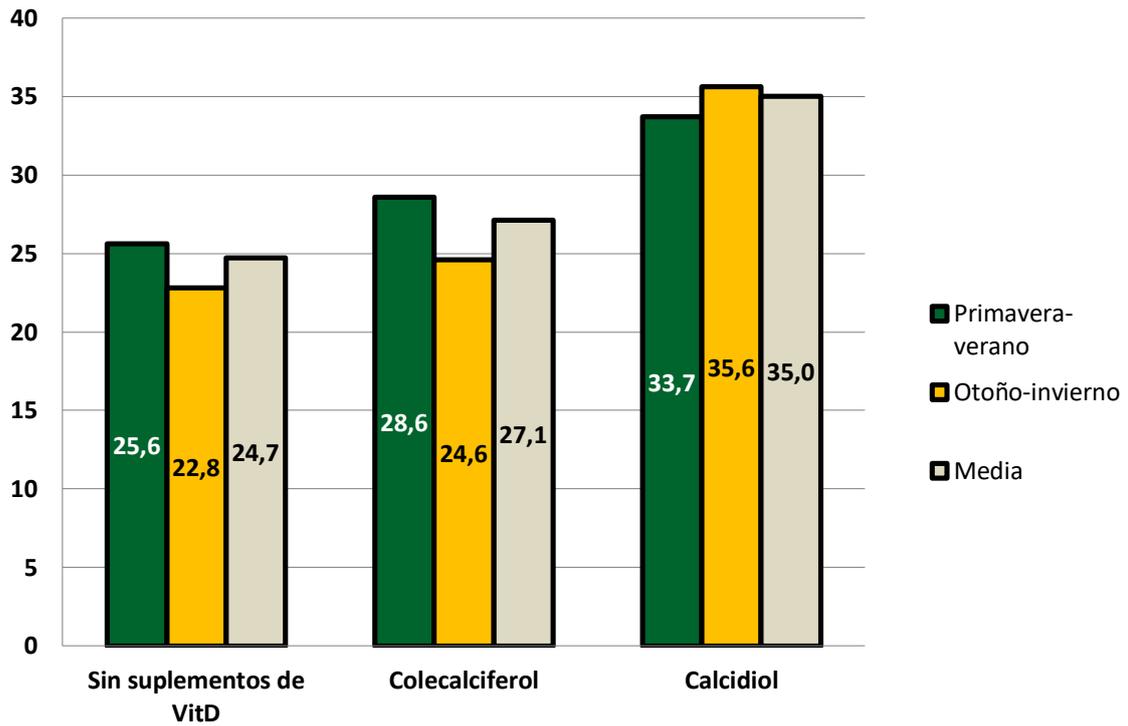


Figura 17. Niveles de 25(OH)D (ng/ml) según la época del año y los suplementos de vitamina D administrados.

TOTAL

Considerando los niveles de 25(OH)D como una media anual, el 46,9 % de los pacientes tuvieron niveles normales, el 40,8 % insuficientes y el 12,2 % deficientes (Figura 18)

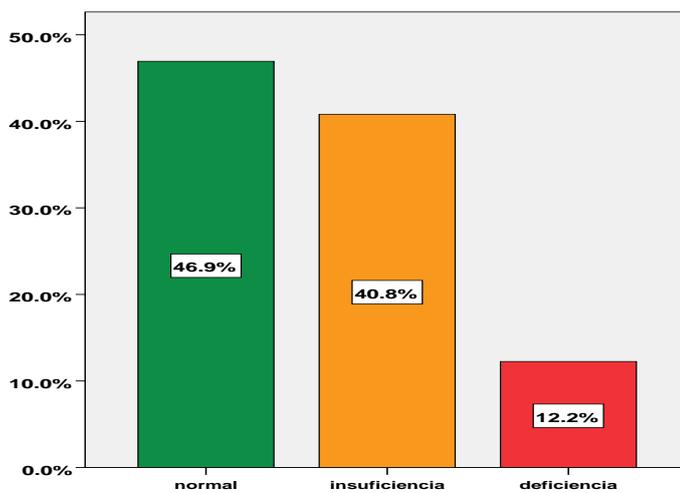


Figura 18. Estatus de 25(OH)D promedio anual.

PRIMAVERA-VERANO

Durante este periodo el 55,1 % de los pacientes presentaron niveles de 25(OH)D >30 ng/ml, un 34,7 % insuficiencia de vitamina D y un 10,2 % deficiencia de vitamina D (Figura 19).

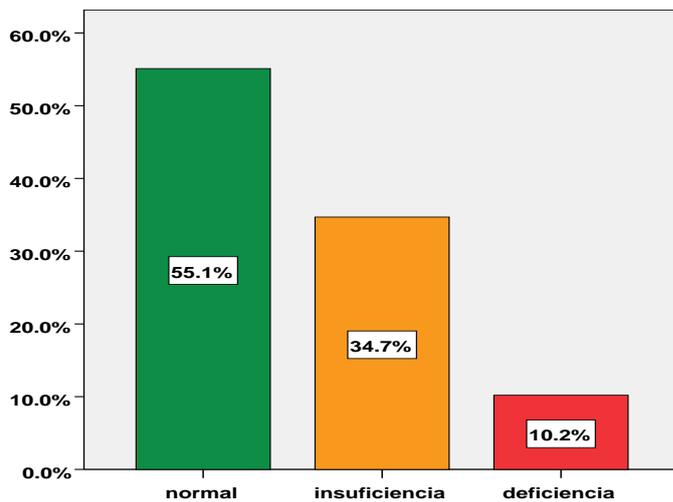


Figura 19. Estatus de 25(OH)D en verano.

OTOÑO-INVIERNO

Durante este periodo, el 42,3 % de los pacientes tuvieron niveles normales de 25(OH)D, el 46,15 % insuficientes y el 11,5 % deficientes (Figura 20).

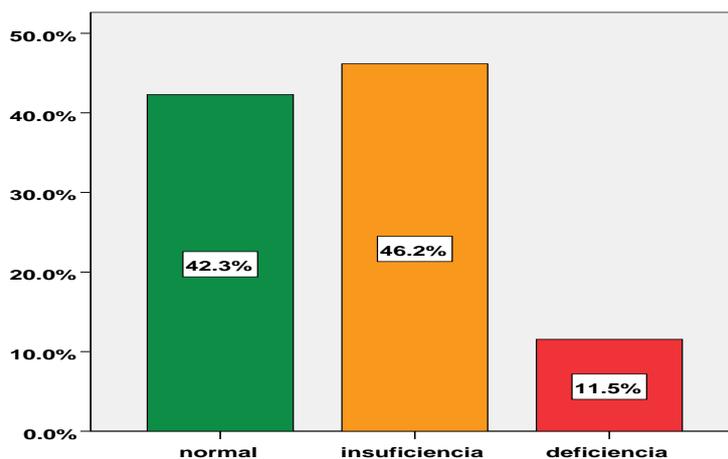


Figura 20. Estatus de 25(OH)D en invierno.

RELACIÓN ENTRE NIVELES DE VITAMINA D VERANO E INVIERNO

El 60,6 % de los pacientes con niveles de 25(OH)D normal en verano, la mantenían también normal en invierno. Un 65,9 % de los pacientes con niveles de 25(OH)D insuficientes en verano los mantenían también insuficientes en invierno. Solo el 26,7 % de los pacientes con deficiencia de 25(OH)D en verano siguieron mostrando niveles de deficiencia en invierno (Tabla 14).

			N	%	
Estatus VitD verano	Normal	Estatus 25VitD invierno	Normal	43	60.6%
			Insuficiencia	24	33.8%
			Deficiencia	4	5.6%
	Insuficiencia	Estatus 25VitD invierno	Normal	8	18.2%
			Insuficiencia	29	65.9%
			Deficiencia	7	15.9%
	Deficiencia	Estatus 25VitD invierno	Normal	4	26.7%
			Insuficiencia	7	46.7%
			Deficiencia	4	26.7%

Tabla 14. Relación entre estatus de 25VitD en invierno y verano.

NIVELES DE 25VITD Y APOORTE DE VITAMINA D

El 95 % de los pacientes con niveles normales de 25(OH)D en verano, el 78,5 % de los pacientes con niveles insuficientes y el 66,6 % de los que tenían niveles deficientes, recibían aporte de vitamina D. En cuanto al invierno, el 96,4 % de los pacientes con niveles suficientes, el 88,3 % de los que tenían niveles insuficientes y el 86,6 % que los tenían insuficientes los recibían. Respecto al total, recibían aporte de vitamina D el 95,7 % de los pacientes con niveles normales, el 94,4 % de los pacientes con niveles insuficientes y el 5,6 % de los que tenían niveles deficientes (Tabla 15).

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

				N	%
Estatus 25(OH)D verano	Normal	Aporte VitD	No	4	4.9%
			Calciferol	44	54.3%
			Calcifediol	33	40.7%
	Insuficiencia	Aporte VitD	No	6	11.8%
			Calciferol	34	66.7%
			Calcifediol	11	21.6%
	Deficiencia	Aporte VitD	No	2	13.3%
			Calciferol	8	53.3%
			Calcifediol	5	33.3%
Estatus 25(OH)D invierno	Normal	Aporte VitD	No	2	3.6%
			Calciferol	26	47.3%
			Calcifediol	27	49.1%
	Insuficiencia	Aporte VitD	No	7	11.7%
			Calciferol	36	60.0%
			Calcifediol	17	28.3%
	Deficiencia	Aporte VitD	No	2	13.3%
			Calciferol	11	73.3%
			Calcifediol	2	13.3%
Estatus 25(OH)D total	Normal	Aporte VitD	No	3	4.3%
			Calciferol	36	52.2%
			Calcifediol	30	43.5%
	Insuficiencia	Aporte VitD	No	8	13.3%
			Calciferol	35	58.3%
			Calcifediol	17	28.3%
	Deficiencia	Aporte VitD	No	1	5.6%
			Calciferol	15	83.3%
			Calcifediol	2	11.1%

Tabla 15. Relación entre los niveles de 25(OH)D y el aporte de vitamina D.

FACTORES RELACIONADOS CON LOS NIVELES DE 25(OH)D

- Análisis unifactorial.

Se apreció una correlación significativa, y de signo negativo, entre los niveles de 25(OH)D y el IMC y la dosis de prednisona media. La correlación fue significativa, y de signo positivo, con al aporte de vitamina D (Tabla 16).

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

		VitD_total
IMC	Correlación de Pearson	-.188(*)
	Sig. (bilateral)	.025
Dosis de Pd/d	Correlación de Pearson	-.246(**)
	Sig. (bilateral)	.003
Aporte VitD	Rho de Spearman	.285(**)
	Sig. (bilateral)	.001

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 16. Correlación entre los niveles de 25 VitD(OH)D3 y diferentes variables.

En cuanto al aporte de vitamina D, los pacientes que recibieron calcifediol tuvieron mayores niveles de vitamina D, siendo las diferencias significativas sobre todo en invierno y considerando de forma conjunta verano e invierno (Tablas 17 y 18).

Aporte de vitamina D		25VitD verano	25VitD invierno	VitD_total
No	Media	25,6	22,8	24,8
	N	10	11	11
	Desv. típ.	9,9	10,7	9,7
Calciferol	Media	28,6	24,6	27,2
	N	70	73	84
	Desv. típ.	12,6	12,8	11,5
Calcifediol	Media	33,7	35,6	35,0
	N	37	46	47
	Desv. típ.	16,4	15,6	14,5
Total	Media	29,0	28,4	29,5
	N	117	130	142
	Desv. típ.	13,9	14,6	13,0

Tabla 17. Niveles de 25VitD en verano, invierno y combinado según el aporte de vitamina D.

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

				Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
25VitD verano * Aporte VitD	Inter-grupos	(Combinadas)		833.902	2	416.951	2.216	.114
			Intra-grupos	21444.904	114	188.113		
			Total	22278.806	116			
25VitD invierno * Aporte VitD	Inter-grupos	(Combinadas)		3772.693	2	1886.346	10.080	.000
			Intra-grupos	23765.337	127	187.129		
			Total	27538.030	129			
VitD total * Aporte VitD	Inter-grupos	(Combinadas)		2118.853	2	1059.426	6.809	.002
			Intra-grupos	21628.752	139	155.603		
			Total	23747.605	141			

Tabla 18. Significación de los niveles de 25(OH)D en función del aporte de vitamina D.

- Análisis multifactorial.

En el análisis multifactorial de regresión lineal, las variables que predijeron los niveles de 25VitD fueron el aporte de vitamina D, la dosis diaria de prednisona en mg/d y el IMC, que contribuyeron a explicar un 15 % de la varianza de los niveles de 25VitD: $25\text{VitD} = 38.249 + (\text{aporte VitD} \times 5,32) + (\text{Pd mg/d} \times -1,0) + (\text{IMC} \times -0,36)$ (Tabla 19).

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.389(a)	.151	.133	12.08615

a Variables predictoras: (Constante), IMC, Prednisona mg/d, Aporte VitD. b Variable dependiente: VitD total

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Intervalo de confianza para B al 95%		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	38.249	6.415		5.962	.000	25.565	50.933
	Pd mg/d	-1.004	.364	-.218	-2.757	.007	-1.724	-.284
	IMC	-.363	.188	-.153	-1.935	.055	-.734	.008
	Aporte VitD	5.319	1.755	.241	3.031	.003	1.850	8.789

^a. Variable dependiente: VitD total

Tabla 19. Modelo de regresión lineal múltiple para explicar los niveles de 25(OH)D.

2. PREVALENCIA DE BAJA MASA ÓSEA

A. En primer lugar se analizó la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la población de mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años. Se incluyeron en el estudio 88 pacientes (68 mujeres). En la tabla 20 se recogen las características fundamentales de esta población.

		Media	D.E.	N	%
EDAD		66,90	10,45		
SEXO	HOMBRE			20	22,7%
	MUJER			68	77,3%
PESO		73	15		
TALLA		158	9		
IMC		29,40	5,08		
Pd mg/d		5,27	3,19		
Estatus verano	VitD Normal			47	53,4%
	Insuficiencia			29	33,0%
	Deficiencia			12	13,6%
Estatus invierno	VitD Normal			33	42,3%
	Insuficiencia			36	46,2%
	Deficiencia			9	11,5%
Estatus VitD total	Normal			40	45,5%
	Insuficiencia			37	42,0%
	Deficiencia			11	12,5%

Tabla 20. Características de la población de mujeres postmenopáusicas y varones >50 años.

En la figura 21 se recoge la prevalencia de OTP y osteopenia en columna lumbar, cuello de fémur y de forma global.

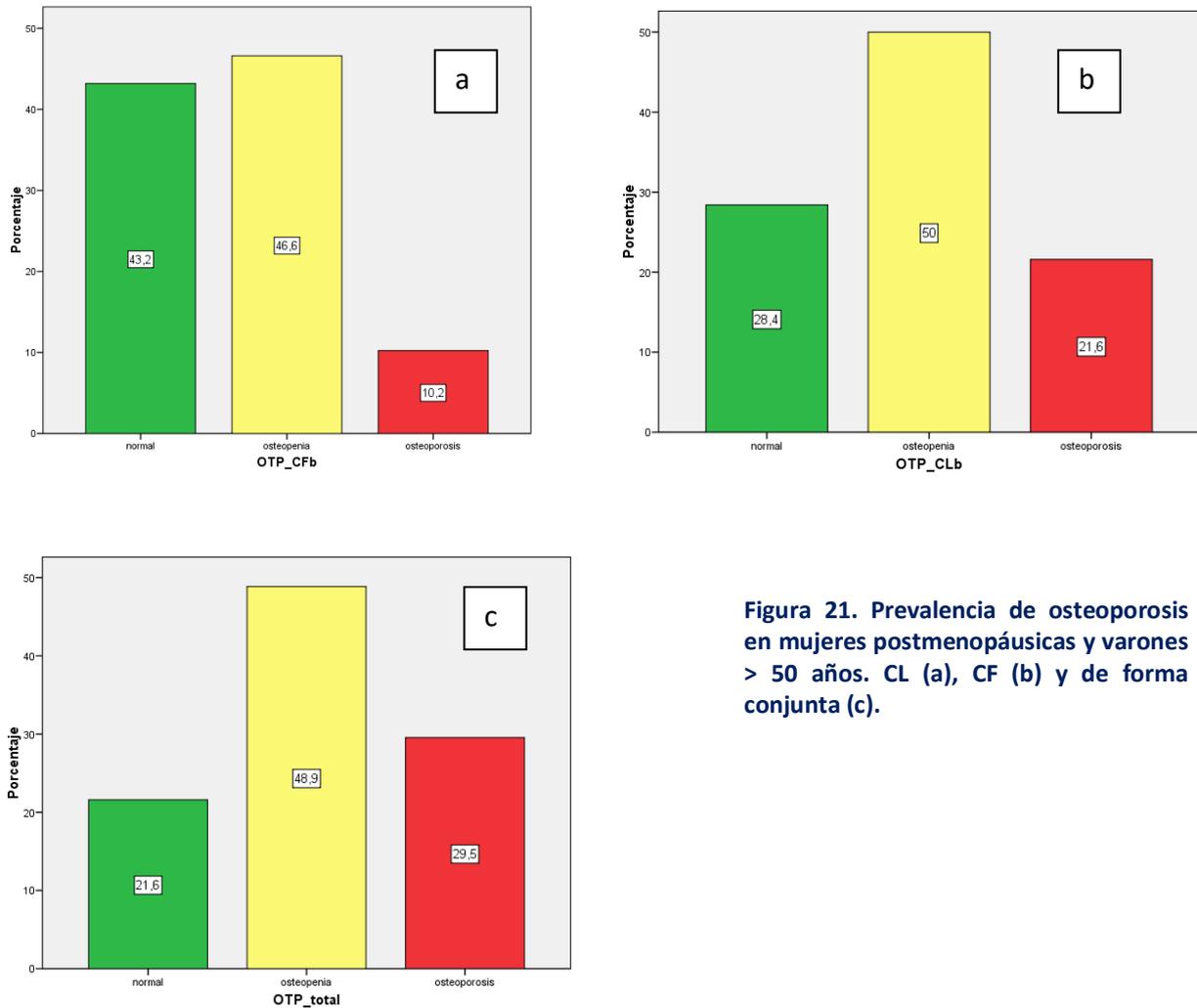


Figura 21. Prevalencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años. CL (a), CF (b) y de forma conjunta (c).

B. En segundo lugar se analizó la prevalencia de baja masa ósea para la edad considerando un Z-score ≤ -1 (Tabla 21. Figura 22).

		Recuento	%
Z CL ≤ -1	Normal	106	72,1%
	Bajo	41	27,9%
Z CF ≤ -1	Normal	126	85,7%
	Bajo	21	14,3%
Z Total ≤ -1	Normal	100	68,0%
	Bajo	47	32,0%

Tabla 21. Prevalencia de masa ósea baja para la edad según Z-score ≤ -1 .

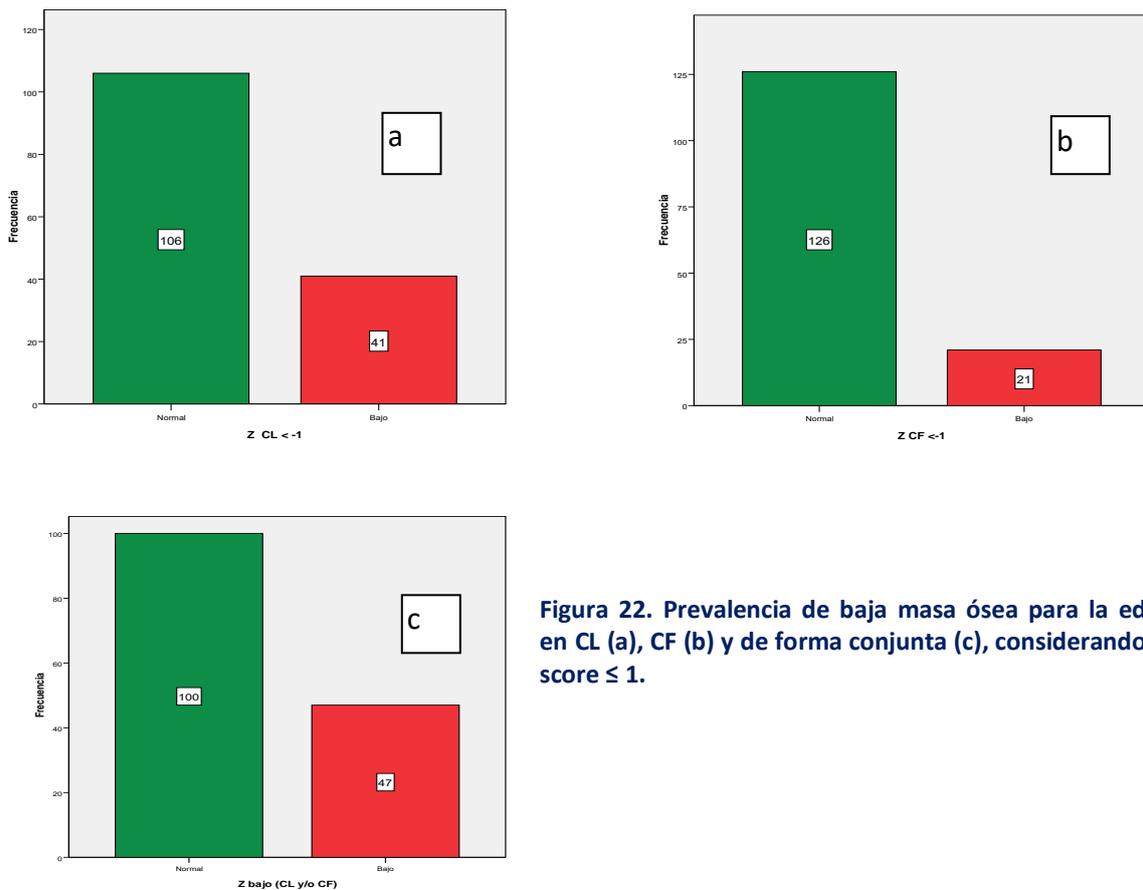


Figura 22. Prevalencia de baja masa ósea para la edad en CL (a), CF (b) y de forma conjunta (c), considerando Z-score ≤ 1 .

Se analizaron los factores relacionados con una baja masa ósea. En el análisis unifactorial los pacientes con menos Z-score en CL resultaron ser los más jóvenes, la PTH (más elevada en los pacientes con Z-score normal) y el IMC estuvo próximo a la significación (menor Z-score en los de menor IMC), no apreciando diferencias en el resto de variables analizadas (Tabla 22).

Los pacientes con Z-score < a 1 recibieron con más frecuencia bifosfonatos (62 % vs. 88 %; $p = 0,001$).

En CF fueron diferentes la edad (más jóvenes los pacientes con Z-score normal), el IMC y los niveles de 25(OH)D (más elevada en los pacientes con Z-score más bajo) (Tabla 23).

No se observaron diferencias en la proporción de pacientes tratados con bifosfonatos según que tuvieran un Z-score normal o bajo (59 % vs. 71 %; $p: n.s.$).

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

	Z < -1	N	Media	Desviación tıp.	Error tıp. de la media
EDAD	Normal	106	58,5094	16,94824	1,64616
	Bajo	41	49,7317	11,65981	1,82096
IMC	Normal	106	28,4253	5,42262	,52669
	Bajo	41	26,5663	5,41395	,84552
Dosis media prednisona	Normal	106	5,2887	2,83032	,27491
	Bajo	41	5,1244	3,14044	,49045
25(OH)VitD	Normal	104	28,5306	12,55604	1,23122
	Bajo	38	32,3768	13,85009	2,24678
PTH	Normal	87	53,8150	27,46110	2,94414
	Bajo	35	41,9523	16,91361	2,85892
BGP	Normal	98	9,5017	5,32179	,53758
	Bajo	34	9,2912	6,21559	1,06596
OPG	Normal	95	5,8131	3,60227	,36959
	Bajo	36	5,2613	2,86630	,47772
Ostase	Normal	98	11,2036	4,50457	,45503
	Bajo	36	10,8247	3,77853	,62976
TRAP	Normal	98	1,8456	,81124	,08195
	Bajo	36	1,7390	,64032	,10672
CrossLaps	Normal	97	,25883	,159078	,016152
	Bajo	36	,22824	,183665	,030611

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tıp. de la diferencia	Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	12,873	,000	3,046	145	,003	8,77773	2,88168	3,08220	14,47325
	No se han asumido varianzas iguales			3,576	105,302	,001	8,77773	2,45473	3,91060	13,64485
IMC	Se han asumido varianzas iguales	,023	,879	1,865	145	,064	1,85904	,99685	-,11120	3,82928
	No se han asumido varianzas iguales			1,866	72,885	,066	1,85904	,99614	-,12632	3,84440
Dosis media prednisona	Se han asumido varianzas iguales	1,714	,192	,306	145	,760	,16429	,53687	-,89682	1,22540
	No se han asumido varianzas iguales			,292	66,578	,771	,16429	,56224	-,95809	1,28666
25(OH)VitD	Se han asumido varianzas iguales	,006	,938	-1,572	140	,118	-3,84618	2,44728	-8,68459	,99222
	No se han asumido varianzas iguales			-1,501	60,596	,138	-3,84618	2,56202	-8,96995	1,27758
PTH	Se han asumido varianzas iguales	3,192	,077	2,377	120	,019	11,86270	4,99007	1,98270	21,74269
	No se han asumido varianzas iguales			2,891	99,923	,005	11,86270	4,10383	3,72075	20,00465
BGP	Se han asumido varianzas iguales	,346	,558	,190	130	,849	,21056	1,10710	-1,97971	2,40084
	No se han asumido varianzas iguales			,176	50,803	,861	,21056	1,19385	-2,18641	2,60754
OPG	Se han asumido varianzas iguales	,781	,379	,825	129	,411	,55175	,66901	-,77190	1,87540
	No se han asumido varianzas iguales			,914	78,910	,364	,55175	,60399	-,65049	1,75399
Ostase	Se han asumido varianzas iguales	,636	,427	,450	132	,654	,37890	,84269	-1,28803	2,04583
	No se han asumido varianzas iguales			,488	73,825	,627	,37890	,77695	-1,16926	1,92706
TRAP	Se han asumido varianzas iguales	1,943	,166	,711	132	,478	,10664	,14999	-,19006	,40334
	No se han asumido varianzas iguales			,793	78,584	,430	,10664	,13455	-,16120	,37449
CrossLaps	Se han asumido varianzas iguales	,017	,897	,944	131	,347	,030589	,032397	-,033500	,094679
	No se han asumido varianzas iguales			,884	55,630	,381	,030589	,034611	-,038755	,099933

Tabla 22. Medias de diferentes variables según que el Z-score fuera mayor o menor a -1 en CL.

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

	Z CF <-1	N	Media	Desviación t.p.	Error t.p. de la media
EDAD	Normal	126	57,7698	15,84735	1,41179
	Bajo	21	45,8095	13,98077	3,05085
IMC	Normal	126	28,6050	5,46348	,48673
	Bajo	21	23,7179	3,17021	,69180
Dosis media prednisona	Normal	126	5,2516	3,00125	,26737
	Bajo	21	5,1905	2,34966	,51274
25(OH)VitD	Normal	123	28,1927	12,19585	1,09966
	Bajo	19	38,4101	14,68821	3,36971
PTH	Normal	106	51,7394	25,92760	2,51831
	Bajo	16	41,6159	20,13685	5,03421
BGP	Normal	116	9,5238	5,68078	,52745
	Bajo	16	8,8941	4,51984	1,12996
OPG	Normal	115	5,7602	3,54969	,33101
	Bajo	16	4,9516	2,15499	,53875
Ostase	Normal	118	10,9675	4,31994	,39768
	Bajo	16	12,0922	4,24629	1,06157
TRAP	Normal	118	1,8265	,78839	,07258
	Bajo	16	1,7466	,61505	,15376
CrossLaps	Normal	117	,25925	,170661	,015778
	Bajo	16	,18692	,110270	,027568

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error t.p. de la diferencia	Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	3,338	,070	3,252	145	,001	11,96032	3,67770	4,69149	19,22915
	No se han asumido varianzas iguales			3,558	29,27	,001	11,96032	3,36168	5,08765	18,83299
IMC	Se han asumido varianzas iguales	12,011	,001	3,982	145	,000	4,88706	1,22743	2,46109	7,31303
	No se han asumido varianzas iguales			5,778	43,01	,000	4,88706	,84586	3,18123	6,59289
Dosis media prednisona	Se han asumido varianzas iguales	,115	,735	,089	145	,929	,06111	,68826	-1,29920	1,42142
	No se han asumido varianzas iguales			,106	31,98	,916	,06111	,57826	-1,11680	1,23903
25(OH)VitD	Se han asumido varianzas iguales	,294	,589	-3,304	140	,001	-10,21737	3,09210	-16,33061	-4,10413
	No se han asumido varianzas iguales			-2,883	22,00	,009	-10,21737	3,54460	-17,56840	-2,86635
PTH	Se han asumido varianzas iguales	,204	,653	1,493	120	,138	10,12351	6,77926	-3,29895	23,54598
	No se han asumido varianzas iguales			1,798	23,24	,085	10,12351	5,62896	-1,51426	21,76129
BGP	Se han asumido varianzas iguales	,583	,446	,425	130	,672	,62977	1,48256	-2,30329	3,56283
	No se han asumido varianzas iguales			,505	22,11	,619	,62977	1,24700	-1,95560	3,21513
OPG	Se han asumido varianzas iguales	2,242	,137	,887	129	,377	,80863	,91171	-,99521	2,61247
	No se han asumido varianzas iguales			1,279	27,94	,211	,80863	,63231	-,48673	2,10399
Ostase	Se han asumido varianzas iguales	,338	,562	-,979	132	,329	-1,12472	1,14866	-3,39690	1,14745
	No se han asumido varianzas iguales			-,992	19,46	,333	-1,12472	1,13362	-3,49365	1,24420
TRAP	Se han asumido varianzas iguales	,308	,580	,389	132	,698	,07991	,20531	-,32621	,48604
	No se han asumido varianzas iguales			,470	22,29	,643	,07991	,17003	-,27245	,43227
CrossLaps	Se han asumido varianzas iguales	2,546	,113	1,646	131	,102	,072335	,043946	-,014601	,159270
	No se han asumido varianzas iguales			2,277	26,07	,031	,072335	,031763	,007053	,137616

Tabla 23. Medias de diferentes variables según que el Z-score fuera mayor o menor a -1 en CF.

3. ANALIZAR SI LOS MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL PUEDEN PREDECIR LA GANANCIA O PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Se analizó la diferencia entre diferentes marcadores de metabolismo óseo según que los pacientes hubieran ganado o perdido masa ósea, en la población general y en los pacientes tratados con bifosfonatos.

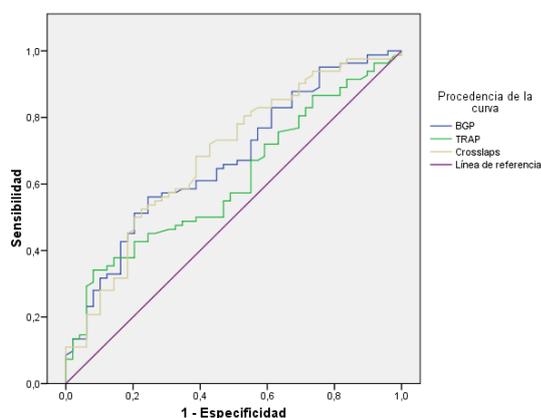
1. Población general.

A) En CL los pacientes que ganaron masa ósea (39,5 %) mostraron niveles de osteocalcina, TRAP y CTX más bajos (Tabla 24).

	Ganancia MO CL	N	Media	D.E.	p
25(OH)VitD ng/ml	Si	56	29,88	12,38	N.S.
	No	86	29,35	13,42	
PTH pg/ml	Si	48	50,78	26,72	N.S.
	No	74	50,17	24,70	
BGP ng/l	Si	50	7,31	4,47	0,000
	No	82	10,75	5,75	
OPG pg/ml	Si	49	6,22	4,35	N.S.
	No	82	5,32	2,69	
Ostase mcg/l	Si	51	10,85	3,97	N.S.
	No	83	11,26	4,524	
TRAP U/l	Si	51	1,59	0,65	0,007
	No	83	1,96	0,80	
CTX ng/ml	Si	50	0,19	0,13	0,028
	No	83	0,29	0,17	

Tabla 24. Marcadores de metabolismo óseo según ganancia o pérdida de masa ósea en CL.

La precisión diagnóstica, no obstante, fue moderada (Fig 23 y Tabla 25)



Variables resultado de contraste	Área bajo la curva			Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Área	Error tip.	Sig. asintótica	Límite inferior	Límite superior
BGP	,670	,048	,001	,576	,764
TRAP	,610	,049	,036	,513	,706
CrossLaps	,685	,048	,000	,591	,779

Figura 23 y tabla 25. Curva ROC marcadores de metabolismo óseo y ganancia de masa ósea en CL.

B) En CF ganaron masa ósea el 38,8%. La diferencia fue significativa en cuanto a CTX y ostase, con valores inferiores en los pacientes que ganaron masa ósea (Tabla 26).

	Ganancia MO CF	N	Media	D.E.	p
25(OH)VitD ng/ml	Si	55	30,46	13,11	N.S.
	No	87	28,99	12,94	
PTH pg/ml	Si	46	47,92	27,35	N.S.
	No	76	51,92	24,21	
BGP ng/l	Si	49	8,89	5,42	N.S.
	No	83	9,77	5,62	
OPG pg/ml	Si	51	5,80	4,05	N.S.
	No	80	5,57	2,96	
Ostase mcg/l	Si	51	10,18	3,29	0,03
	No	83	11,67	4,76	
TRAP U/l	Si	51	1,78	0,84	N.S.
	No	83	1,83	0,72	
CTX ng/ml	Si	51	0,21	0,16	0,05
	No	82	0,27	0,16	

Tabla 26. Marcadores de metabolismo óseo según ganancia o pérdida de masa ósea en CL.

La precisión diagnóstica fue igualmente moderada (Fig 24 y Tabla 27):

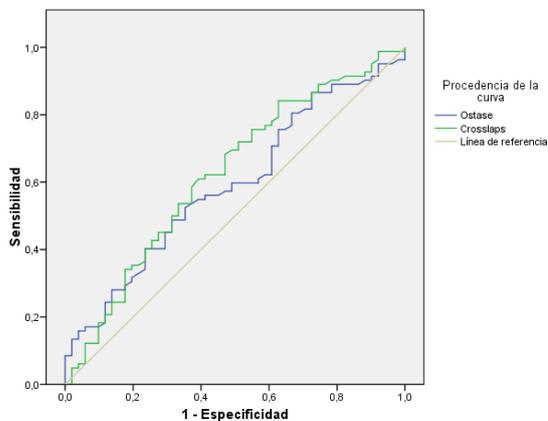


Figura 24. Curva ROC marcadores de metabolismo óseo y ganancia de masa ósea en CF.

Área bajo la curva					
Variables resultado de contraste	Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Ostase	,591	,050	,077	,494	,689
Crosslaps	,624	,050	,017	,525	,722

Tabla 27. Precisión marcadores de metabolismo óseo y ganancia de masa ósea en CF.

2. En pacientes tratados con bifosfonatos.

Solo las mujeres recibieron tratamiento con bifosfonatos. En la tabla 28 se recogen las características. Sesenta y una eran menopáusicas. Se analizaron de forma separada.

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

				N	Media	DE
SEXO	HOMBRE			0		
	MUJER	MENOPAUSIA	NO	10		
			SI	61		
EDAD					63,25	13,72
IMC					28,01	5,10
Dosis media corticoide					5,48	3,41

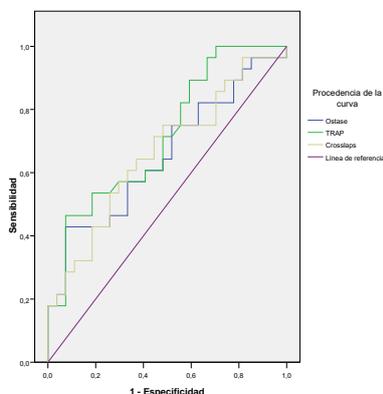
Tabla 28. Características de la población tratada con dosis bajas de corticoides y que recibió bifosfonatos como medida profiláctica.

A. En CL ganaron masa ósea 30 pacientes. Tuvieron niveles menores de ostase, TRAP y CTX (Tabla 29).

		Ganancia MO CL	N	Media	DE	p
BGP ng/ml	Si		26	7,43	4,80	NS
	No		28	9,90	6,63	
OPG pg/ml	Si		25	7,11	3,97	NS
	No		29	6,07	3,025	
Ostase mcg/l	Si		27	9,94	3,15	0,02
	No		29	12,96	5,79	
TRAP U/l	Si		27	1,54	,66	0,04
	No		29	2,09	,71	
CTX ng/ml	Si		26	,15	,097	0,02
	No		29	,24	,17	
PTH pg/ml	Si		24	58,28	31,09	NS
	No		27	57,47	26,72	
25(OH)VitD ng/ml	Si		30	28,06	10,58	NS
	No		31	31,70	13,22	

Tabla 29. Diferencias en marcadores óseos según ganaran masa ósea o no en CL en mujeres postmenopáusicas tratadas con dosis bajas de corticoides y que recibieron bifosfonatos como medida profiláctica.

La precisión diagnóstica fue moderada (Figura 25 y tabla 30)



Variables contraste	Área	DE	Sig.	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
Ostase	,655	,074	,049	,510	,800
TRAP	,716	,069	,006	,581	,851
CTX	,661	,074	,040	,517	,806

Tabla 30. Precisión diagnóstica marcadores óseos y ganancia de masa ósea en CL.

Figura 25. Curva ROC. Marcadores óseos y ganancia de masa ósea en CL.

B. En CF ganaron masa ósea 25 (41%). Solo hubo diferencia en los niveles de CTX (Tabla 31)

		Ganancia MO CF	N	Media	DE	p
BGP ng/ml	Si		19	7,74	5,15	NS
	No		35	9,23	6,28	
OPG pg/ml	Si		21	5,83	3,37	NS
	No		33	7,01	3,55	
Ostase mcg/l	Si		21	10,53	3,53	NS
	No		35	12,08	5,54	
TRAP U/l	Si		21	1,76	,73	NS
	No		35	1,86	,74	
CTX ng/ml	Si		21	,15	,10	0,03
	No		34	,23	,16	
PTH pg/ml	Si		19	49,29	27,70	NS
	No		32	62,93	28,27	
25(OH)VitD ng/ml	Si		25	35,50	10,58	NS
	No		36	29,49	12,17	

Tabla 31. Diferencias en marcadores óseos según ganaran masa ósea o no en CL en mujeres postmenopáusicas tratadas con dosis bajas de corticoides y que recibieron bifosfonatos como medida profiláctica.

La precisión diagnóstica fue baja también (Figura 26. Tabla 32)

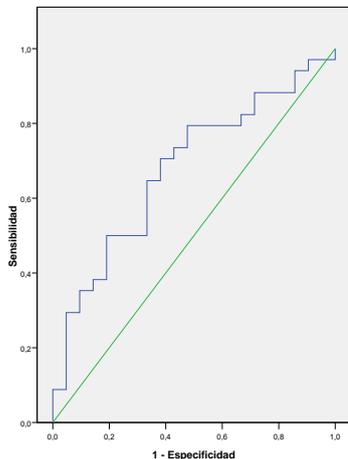


Figura 26. Curva ROC. Marcadores óseos y ganancia de masa ósea en CL.

Variables resultado de contraste: Crosslaps

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,678	,074	,028	,534	,822

Tabla 32. Precisión diagnóstica marcadores óseos y ganancia de masa ósea en CF.

4. ESTUDIAR LA RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS DE VITAMINA D, LA MASA ÓSEA Y LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO

Los niveles de 25(OH)D se correlacionaron con la masa ósea de CL basal ($r = 0,23$; $p = 0,05$), en varones. En mujeres premenopáusicas no se observó ninguna correlación. En mujeres postmenopáusicas se observó una correlación negativa, tanto en CF ($r = -0,24$; $p = 0,051$), como en CL ($r = -0,39$; $p = 0,001$).

Al comparar los diferentes parámetros de metabolismo óseo analizados, según el estatus de vitamina D, solo se encontró diferencia en los niveles de PTH. Como era de esperar, los pacientes con niveles bajos de vitamina D mostraron valores más elevados de PTH (Tabla 33).

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tp. de la diferencia	Inferior	Superior
BGP	1,121	,292	-,566	130	,573	-,55639	,98361	-2,50234	1,38957
OPG	4,530	,035	-1,614	129	,109	-,97222	,60228	-2,16385	,21942
PTH_tot	2,588	,110	-2,222	120	,028	-10,17072	4,57706	-19,23298	-1,10846
Crosslaps	4,928	,028	-,271	131	,787	-,007972	,029403	-,066137	,050193
TRAP	,796	,374	,176	132	,860	,02389	,13540	-,24394	,29172
Ostase	,360	,550	,522	132	,602	,39657	,75914	-1,10508	1,89823

Tabla 33. Marcadores de metabolismo óseo según niveles óptimos o no de vitamina D.

En la tabla 34 se recogen las correlaciones entre los diferentes marcadores de metabolismo óseo analizados.

Los niveles de VitD solo se correlacionaron, de forma inversa, con los de PTH.

Se apreció una correlación entre los niveles de osteocalcina (BGP) y otros marcadores de remodelado óseo, tanto de formación, como la fosfatasa alcalina ósea, como de resorción (TRAP y CTX). Los marcadores de formación mostraron una

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

correlación significativa entre ellos (Ostase/BGP) al igual que los marcadores de resorción (TRAP/CTX).

Correlaciones

		VitD	PTH	BGP	OPG	Ostase	TRAP	Crosslaps
VitD	Correlación de Pearson	1	-,366**	-,072	-,139	,031	-,034	-,051
	Sig. (bilateral)		,000	,411	,115	,722	,702	,558
	N	142	122	131	130	133	133	132
PTH	Correlación de Pearson	-,366**	1	,177	,078	,213*	,241**	,112
	Sig. (bilateral)	,000		,057	,407	,021	,009	,226
	N	122	122	116	116	118	118	118
BGP	Correlación de Pearson	-,072	,177	1	,031	,267**	,304**	,555**
	Sig. (bilateral)	,411	,057		,727	,002	,000	,000
	N	131	116	132	129	132	132	131
OPG	Correlación de Pearson	-,139	,078	,031	1	,038	,059	-,141
	Sig. (bilateral)	,115	,407	,727		,664	,501	,109
	N	130	116	129	131	131	131	131
Ostase	Correlación de Pearson	,031	,213*	,267**	,038	1	,372**	,199*
	Sig. (bilateral)	,722	,021	,002	,664		,000	,022
	N	133	118	132	131	134	134	133
TRAP	Correlación de Pearson	-,034	,241**	,304**	,059	,372**	1	,351**
	Sig. (bilateral)	,702	,009	,000	,501	,000		,000
	N	133	118	132	131	134	134	133
Crosslaps	Correlación de Pearson	-,051	,112	,555**	-,141	,199*	,351**	1
	Sig. (bilateral)	,558	,226	,000	,109	,022	,000	
	N	132	118	131	131	133	133	133

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 34. Correlación entre los distintos marcadores de metabolismo óseo analizados.

5. ANALIZAR SI EL TIPO DE GLUCOCORTICOIDE UTILIZADO INFLUYE EN LOS NIVELES DE VITAMINA D Y DE LOS DIFERENTES MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO.

Se analizó si había diferencia en los niveles de vitamina D o en los niveles de marcadores de metabolismo óseo según el tipo de glucocorticoide utilizado.

El utilizar prednisona o deflazacort no se tradujo en diferencias en los niveles de vitamina D.

La dosis de corticoide fue menor en los pacientes tratados con deflazacort. Por otra parte, al analizar las diferencias en los diferentes marcadores de metabolismo óseo en función del tipo de glucocorticoide se apreciaron unos mayores niveles de algunos

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

marcadores de formación (ostase) y resorción (TRAP) en los pacientes tratados con prednisona (Tabla 35 a y b).

	Tipo corti	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	Deflazacort	54	58,2407	15,98459	2,17523
	Prednisona	93	54,7957	16,12759	1,67235
IMC	Deflazacort	54	27,5231	4,78022	,65051
	Prednisona	93	28,1296	5,84070	,60565
Dosis media prednisona	Deflazacort	54	4,4222	2,25837	,30733
	Prednisona	93	5,7194	3,14267	,32588
25(OH)VitD	Deflazacort	52	31,4691	12,54183	1,73924
	Prednisona	90	28,4567	13,16547	1,38776
PTH	Deflazacort	44	43,4213	27,84661	4,19803
	Prednisona	78	54,3551	23,18353	2,62502
BGP	Deflazacort	47	9,4658	5,14612	,75064
	Prednisona	85	9,4374	5,77864	,62678
OPG	Deflazacort	48	6,3692	4,13173	,59636
	Prednisona	83	5,2521	2,86905	,31492
Ostase	Deflazacort	49	9,8785	3,01564	,43081
	Prednisona	85	11,8070	4,78042	,51851
TRAP	Deflazacort	49	1,6448	,86073	,12296
	Prednisona	85	1,9162	,69553	,07544
CrossLaps	Deflazacort	49	,21786	,156382	,022340
	Prednisona	84	,26962	,169258	,018468

Tabla 35a. Tabla 35b. Variables de metabolismo óseo en función del glucocorticoide utilizado.

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	,196	,658	1,253	145	,212	3,44504	2,75032	-1,99086	8,88095
	No se han asumido varianzas iguales			1,256	111,691					
IMC	Se han asumido varianzas iguales	4,505	,036	- ,647	145	,519	- ,60645	,93704	-2,45847	1,24557
	No se han asumido varianzas iguales			- ,682	128,909					
Dosis media prednisona	Se han asumido varianzas iguales	4,735	,031	-2,659	145	,009	-1,29713	,48785	-2,26134	- ,33293
	No se han asumido varianzas iguales			-2,896	138,395					
25(OH)VitD	Se han asumido varianzas iguales	,025	,874	1,336	140	,184	3,01246	2,25432	-1,44445	7,46936
	No se han asumido varianzas iguales			1,354	110,862					
PTH	Se han asumido varianzas iguales	,045	,833	-2,324	120	,022	-10,93382	4,70502	-20,24942	-1,61822
	No se han asumido varianzas iguales			-2,208	76,655					
BCP	Se han asumido varianzas iguales	,348	,556	,028	130	,978	,02841	1,01121	-1,97215	2,02897
	No se han asumido varianzas iguales			,029	104,648					
OPG	Se han asumido varianzas iguales	2,848	,094	1,820	129	,071	1,11708	,61365	- ,09703	2,33120
	No se han asumido varianzas iguales			1,656	73,587					
Ostase	Se han asumido varianzas iguales	8,245	,005	-2,545	132	,012	-1,92856	,75780	-3,42757	- ,42954
	No se han asumido varianzas iguales			-2,861	130,867					
TRAP	Se han asumido varianzas iguales	2,335	,129	-1,991	132	,049	- ,27137	,13628	- ,54094	- ,00179
	No se han asumido varianzas iguales			-1,881	84,127					
CrossLaps	Se han asumido varianzas iguales	,019	,891	-1,749	131	,083	- ,051761	,029598	- ,110313	,006792
	No se han asumido varianzas iguales			-1,786	107,094					

Tabla 35b. Variables de metabolismo óseo en función del glucocorticoide utilizado.

6. NIVELES DE VITAMINA D Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En primer lugar se hizo un análisis global, considerando la variación de la masa ósea en CL y CF en el total de la muestra, en segundo lugar hicimos el análisis en los pacientes que solo recibieron calcio y vitamina D como tratamiento .profiláctico y posteriormente se analizaron los pacientes que recibieron bifosfonatos.

En el subgrupo que recibió bifosfonatos, se hizo un ulterior análisis según el sexo y el estatus menopáusico.

A. GLOBAL DE LA MUESTRA

Las características generales se recogen en la tabla 36.

		Recuento	% del N de la columna	Media	Desviación típica
Sexo	Hombre	30	20,4%		
	Mujer	117	79,6%		
Menopausia	No	49	41,9%		
	Si	68	58,1%		
Edad				56,06	16,11
IMC				27,91	5,47
Dosisvmedia prednisona (mg/día)				5,24	2,91
Aporte VitD	No	12	8,2%		
	Calciferol	86	58,5%		
	Calcifediol	49	33,3%		
Bisfosfonato	Si	89	60,5%		
	No	58	39,5%		
25(OH) VitD total				29,56	12,98
Estatus vitD total	Normal	69	46,9%		
	Insuficiencia	60	40,8%		
	Deficiencia	18	12,2%		
MO basal				,9482	,1466
MO anual				,9423	,1413
Incremento MO CL				-,004	,031
Ganancia MO CL	Ganan BMD	66	44,9%		
	Pierden BMD	81	55,1%		
MO CF basal				,7706	,1314
MO anual				,7594	,1233
Incremento MO CF				-,008	,034
Ganancia BMD CF	Ganan BMD	62	42,2%		
	Pierden BMD	85	57,8%		

Tabla 36. Características generales del global de la cohorte incluida en el estudio. IMC = índice de masa corporal; MO = masa ósea.

De forma global, en CL ganó MO el 44,9% (Figura 27a). En CF tan solo ganó MO el 42,2 % (Figura 27b).

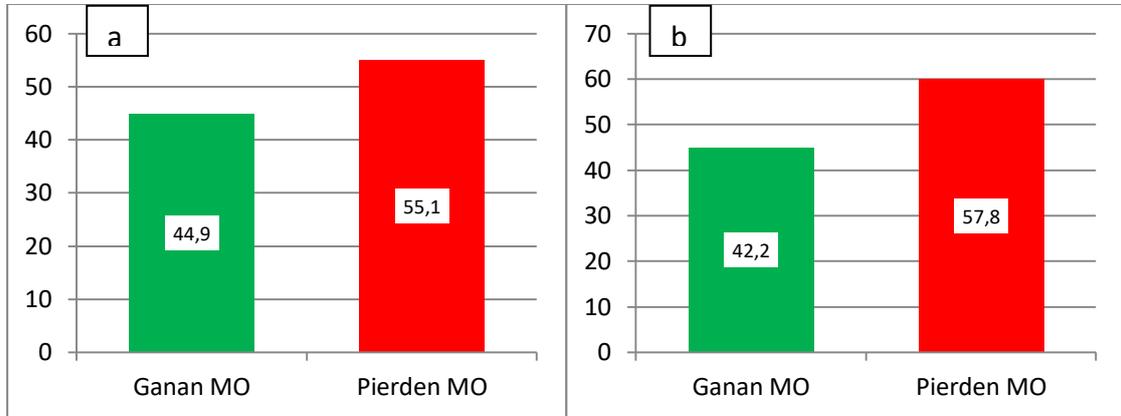


Figura 27. Evolución de la masa ósea en pacientes tratados con dosis bajas de glucocorticoides y diferentes estrategias para prevenir su pérdida; a) columna lumbar; b) cuello de fémur. Se representa el porcentaje de pacientes que gana y pierde masa ósea en cada localización.

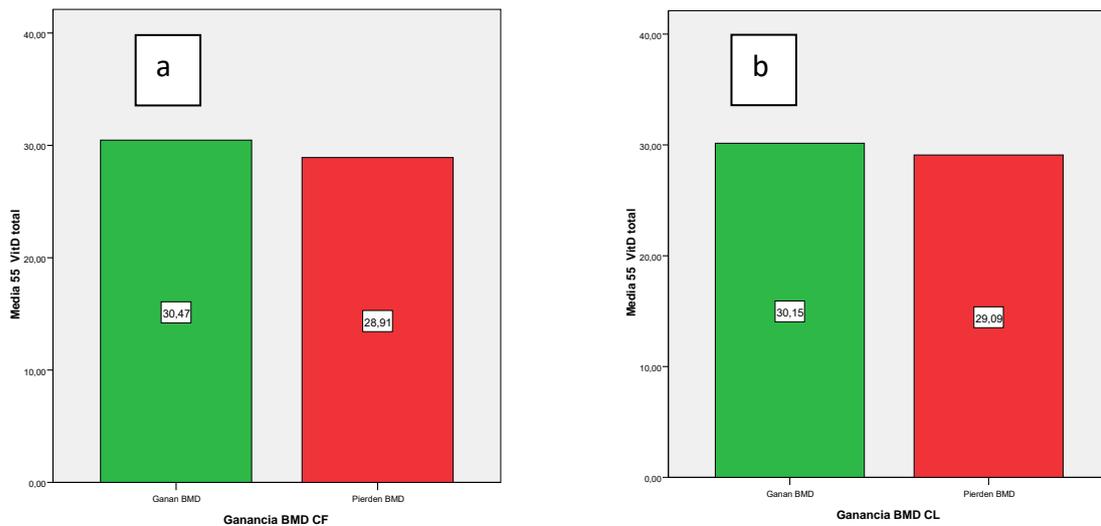


Figura 28. Niveles de 25(OH)D en pacientes tratados con dosis bajas de glucocorticoides y diferentes estrategias para preservar la masa ósea, según que ganaran o no masa ósea. A) CL, B) CF.

Los niveles de 25(OH)D fueron similares en los pacientes con ganancia o pérdida de masa ósea. A) CL, B) CF (Figura 28). Tampoco hubo diferencia en la proporción de respondedores según que los niveles de 25(OH)D fueran óptimos o no.

B. PACIENTES QUE NO RECIBIERON BIFOSFONATOS

En la tabla 37 se recogen los datos de los pacientes que no recibieron bifosfonatos y en la figura 29 los niveles de 25(OH)D según que hubiera ganancia o pérdida de masa ósea.

				Recuento	% del N de la columna	Media	Desviación típica
SEXO	Hombre			10	100,0%		
	Mujer	Menopausia	No	36	85,7%		
			Si	6	14,3%		
EDAD						45,46	13,41
IMC						27,79	6,14
Dosis media prednisona mg/día						4,88	1,89
Aporte VitD	Calciferol			30	57,7%		
	Calcifediol			22	42,3%		
VitD total						28,20	13,88
Estatus VitD total	Normal			22	42,3%		
	Insuficiencia			20	38,5%		
	Deficiencia			10	19,2%		
MO CL basal						1,0379	,1049
MO CL anual						1,0158	,1059
incremento MO CL						-,012	,030
Ganancia MO CL	Si			14	26,9%		
	No			38	73,1%		
MO CF basal						,8419	,1247
MO CF anual						,8274	,1088
incremento MO CF						-,011	,034
Ganancia BMD CF	Si			18	34,6%		
	No			34	65,4%		

Tabla 37. Características generales de los pacientes que no recibieron bifosfonatos. IMC = índice de masa corporal; MO = masa ósea.

No hubo diferencias en los niveles de 25(OH)D de los pacientes que ganaron o perdieron masa ósea (Figura 29).

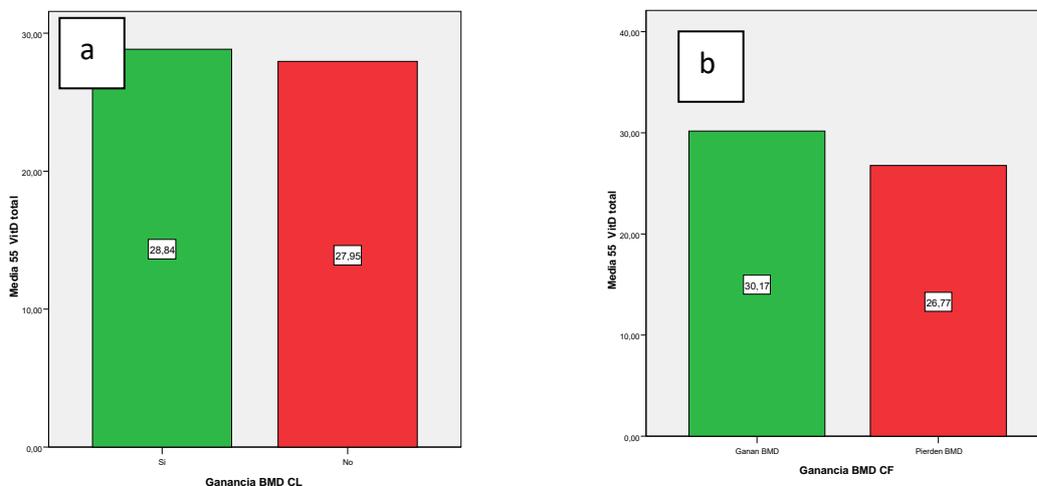


Figura 29. Niveles de 25(OH)D según que hubiera ganancia o pérdida de masa ósea en pacientes tratados con bajas dosis de corticoides y que no recibieron bifosfonatos. a) CL, b) CF

C. PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS

En la Tabla 38 se recogen las características de los pacientes tratados con bifosfonatos.

				N	%	Media	DE
SEXO	HOMBRE	Menopausia	No	30	100,0%		
		MUJER	Menopausia	49	41,9%		
				Si	68	58,1%	
EDAD						56,06	16,11
IMC						27,91	5,47
Dosis media prednisona (mg/día)						5,24	2,91
Aporte_VitD		No		12	8,2%		
		Calciferol		86	58,5%		
		Calcifediol		49	33,3%		
MO basal						,9482	,1466
MO anual						,9423	,1413
Incr MO CL%						-,40	3,39
Ganancia BMD CL		Si		58	39,5%		
		No		89	60,5%		
MO basal						,7706	,1314
MO anual						,7594	,1233
Inc MO CF						-,008	,034
Ganancia MO CF		Si		57	38,8%		
		No		90	61,2%		

Tabla 38. Características generales de los pacientes que recibieron bifosfonatos. IMC = índice de masa corporal; MO = masa ósea.

Al considerar solo los pacientes tratados con bifosfonatos, en CL los pacientes con niveles subóptimos de 25(OH)D perdieron un 0,9% de MO, mientras que los que tuvieron niveles normales ganaron un 0,21%, aunque las diferencias no fueron significativas (Figura 30a). En CF perdieron masa ósea tanto los pacientes con niveles normales de 25(OH)D como los que tuvieron niveles subóptimos (-0,49 % vs. -0,84 %), sin significación estadística (Figura 30b).

Los niveles de 25(OH)D no fueron diferentes en los pacientes según ganaran o no masa ósea (Figura 31).

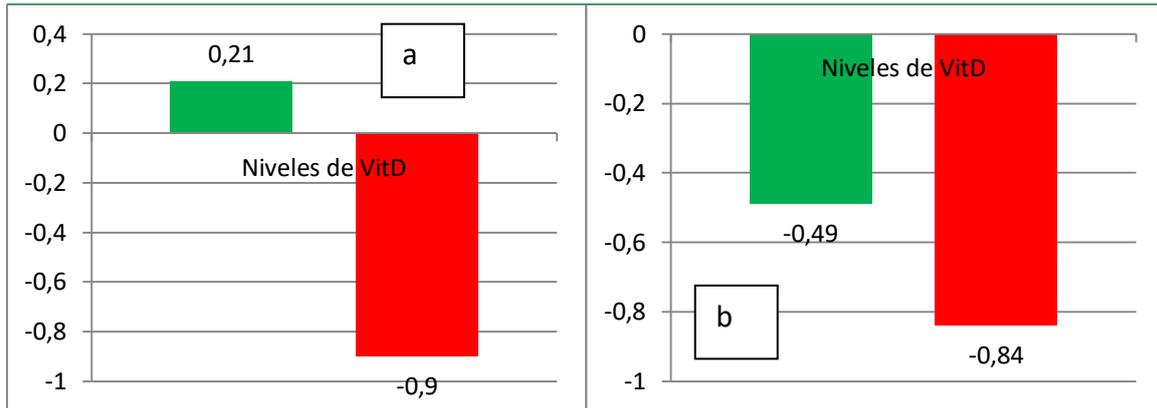


Figura 30. Evolución de la masa ósea en el tiempo de seguimiento en el total los pacientes tratados con bifosfonatos, según niveles óptimos o subóptimos: a) columna lumbar, b) cuello de fémur.

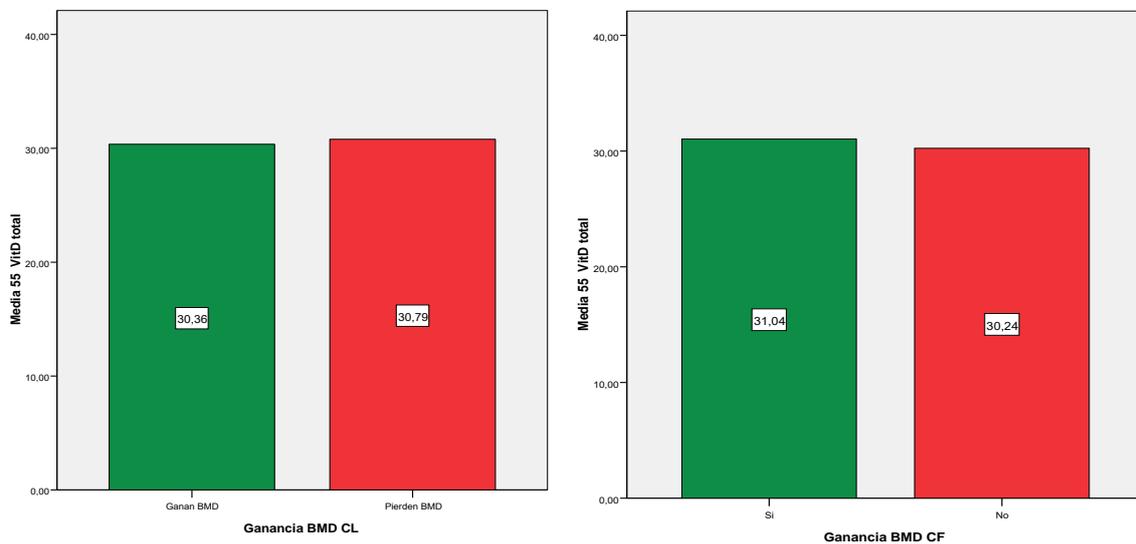


Figura 31. Niveles de 25(OH)D según que hubiera ganancia o pérdida de masa ósea en pacientes tratados con bajas dosis de corticoides y bifosfonatos. a) CL, b) CF

B. MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Las características generales de las mujeres premenopáusicas se recogen en la tabla 39. Ganaron MO en CL el 40% y en CF tan solo el 36% (Figura 32).

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

		Recuento	% del N de la columna	Media	Desviación típica
Menopausia	No	50	100,0%		
Edad				40,36	7,99
IMC				25,65	5,66
Dosis media prednisona (mg/día)				4,79	1,92
Aporte VitD	No	6	12,0%		
	Calciferol	21	42,0%		
	Calcifediol	23	46,0%		
Bisfosfonato	Si	11	22,0%		
	No	39	78,0%		
25(OH) VitD (ng/ml)				30,89	14,19
Estatus vitD total	Normal	25	50,0%		
	Insuficiencia	18	36,0%		
	Deficiencia	7	14,0%		
MO CL basal				1,0238	,1298
MO CL anual				1,0072	,1183
Incremento MO CL				-,007	,029
Ganancia MO CL	Ganan MO	20	40,0%		
	Pierden MO	30	60,0%		
MO CF basal				,8144	,1327
MO CF anual				,7946	,1176
Incremento MO CF				-,016	,034
Ganancia MO CF	Ganan MO	18	36,0%		
	Pierden MO	32	64,0%		

Tabla 39. Características generales de las mujeres premenopáusicas incluidas en el estudio. IMC = índice de masa corporal; MO = masa ósea.

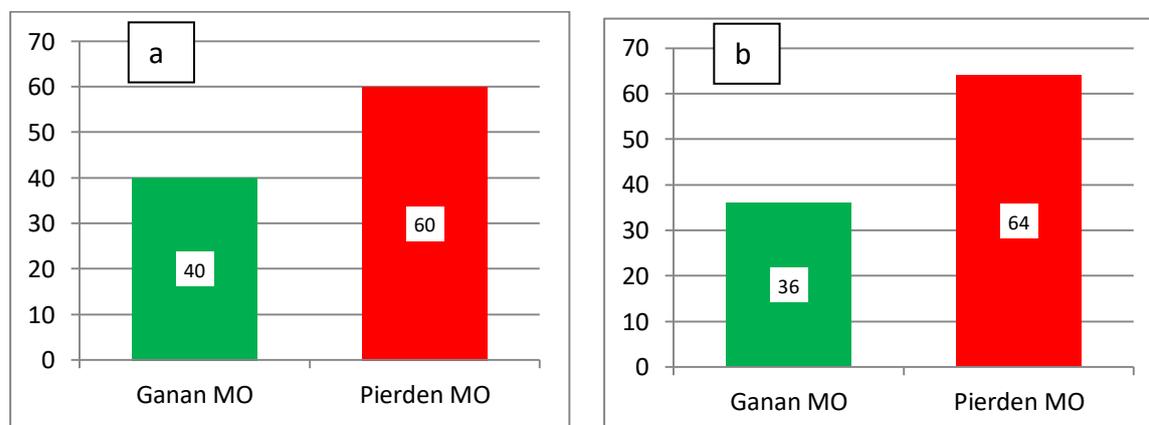


Figura 32. Evolución de la masa ósea en mujeres premenopáusicas tratadas con dosis bajas de corticoides y diferentes estrategias para prevenir su pérdida; a) columna lumbar; b) cuello de fémur.

Solo 10 mujeres de este grupo fueron tratadas con bifosfonatos. En CL las que tuvieron niveles óptimos de 25(OH)VitD ganaron un 1,44% de MO, mientras que perdieron un 0,6 % las que tuvieron niveles subóptimos. En CF las pacientes con niveles óptimos mantuvieron la MO, mientras que ganaron un 0,65 % las que mantuvieron niveles subóptimos.

No hubo diferencia en los niveles de 25(OH)D según hubiera habido ganancia o pérdida de masa ósea (Figura 33).

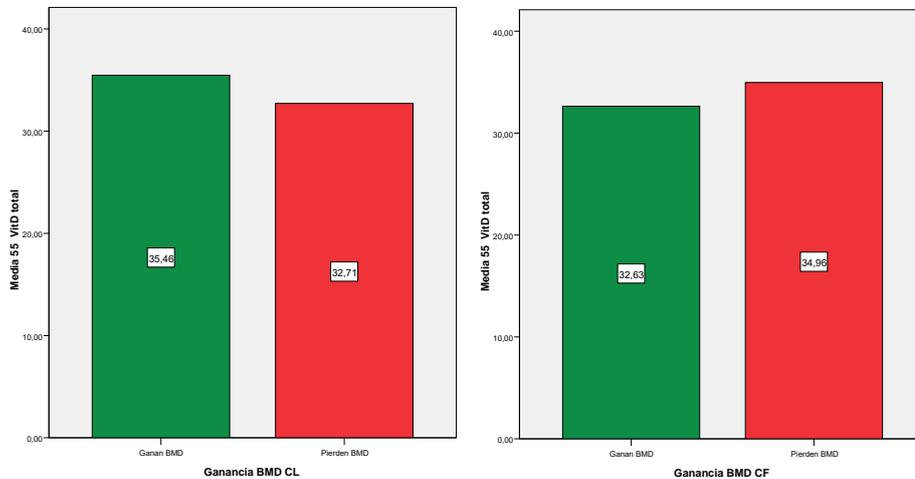


Figura 33. Niveles de 25(OH)D según que hubiera ganancia o pérdida de masa ósea en mujeres premenopáusicas tratadas con bajas dosis de corticoides y bifosfonatos. a) CL, b) CF

C. MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Las características generales se recogen en la Tabla 40. Considerando solo las pacientes tratadas con bifosfonatos, el 47,1 % ganaron masa ósea en CL y tan solo el 39,7 % en cuello de fémur (Figura 34^a y 34^b). No se observó diferencia en el incremento de la masa ósea en CL ni en CF, según los niveles de 25(OH)D.

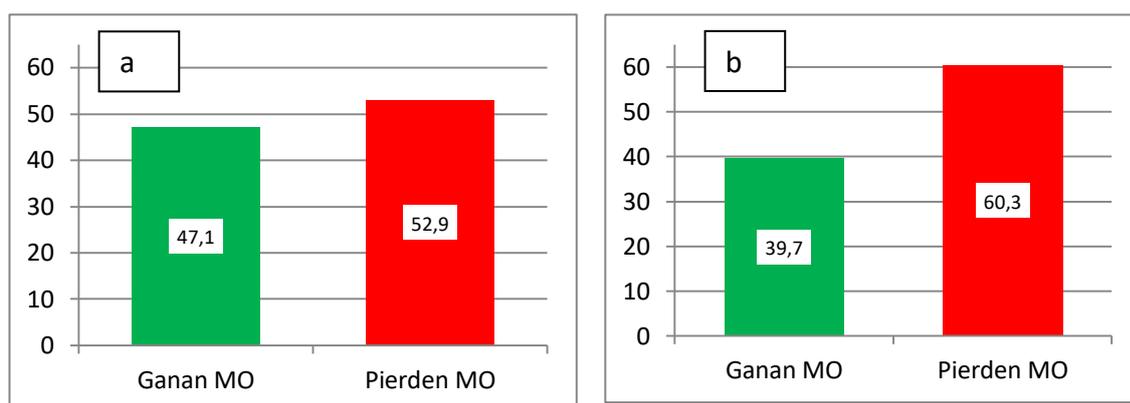


Figura 34. Evolución de la masa ósea en mujeres postmenopáusicas tratadas con dosis bajas de glucocorticoides y diferentes estrategias para prevenir su pérdida; a) columna lumbar; b) cuello de fémur.

NIVELES DE VITAMINA D Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

		Recuento	% del N de la columna	Media	Desviación típica
Menopausia	Si	68	100,0%		
Edad				66,29	10,64
IMC				29,08	5,07
Dosis media prednisona (mg/día)				5,35	3,46
Aporte VitD	No	4	5,9%		
	Calciferol	44	64,7%		
	Calcifediol	20	29,4%		
Bisfosfonato	Si	61	89,7%		
	No	7	10,3%		
25(OH) VitD total				28,92	12,07
Estatus vitD total	Normal	32	47,1%		
	Insuficiencia	28	41,2%		
	Deficiencia	8	11,8%		
MO CL basal				,8835	,1301
MO CL anual				,8828	,1284
Incremento MO CL				-,002	,031
Ganancia MO CL	Ganan MO	32	47,1%		
	Pierden MO	36	52,9%		
MO CF basal				,7359	,1332
MO CF anual				,7248	,1288
Incremento MO CF				-,008	,033
Ganancia MO CF	Ganan MO	27	39,7%		
	Pierden MO	41	60,3%		

Tabla 40. Características generales de las mujeres postmenopáusicas incluidas en el estudio. IMC = índice de masa corporal; MO = masa ósea.

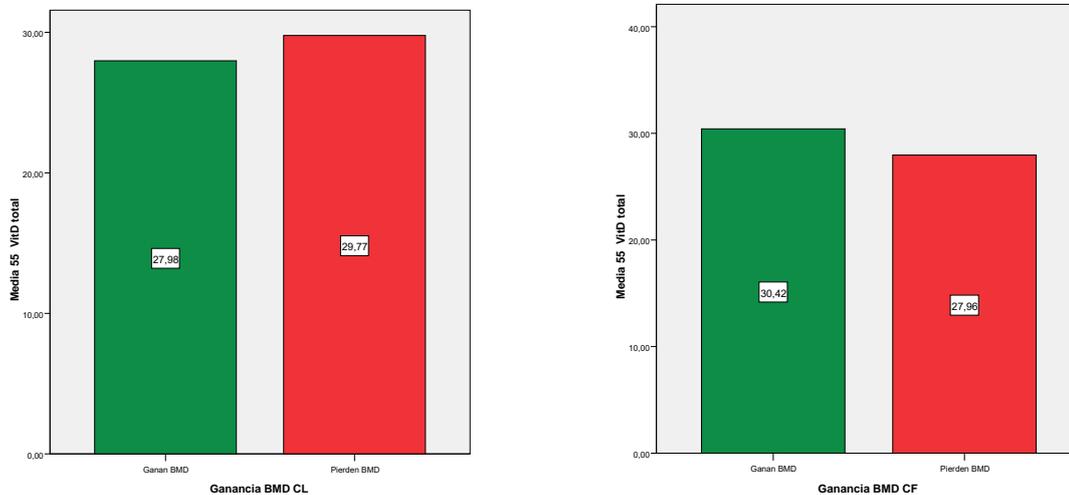


Figura 35. Niveles de 25(OH)D según que hubiera ganancia o pérdida de masa ósea en mujeres premenopáusicas tratadas con bajas dosis de corticoides y bifosfonatos. a) CL, b) CF

Los niveles de 25(OH)D no difirieron según que las pacientes hubieran ganado o perdido MO (Figura 35).

D. VARONES

Las características generales se recogen en la tabla 41.

En CL ganó masa ósea el 50 % de la población y en CF tan solo el 39,7 % (Figura 37a y 37b).

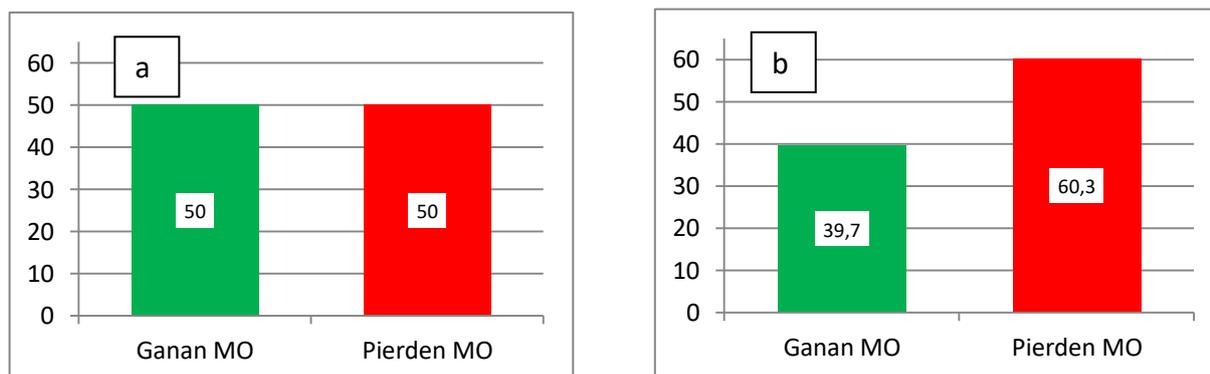


Figura 37. Evolución de la masa ósea en hombres tratados con dosis bajas de glucocorticoides y diferentes estrategias para prevenir su pérdida; a) columna lumbar; b) cuello de fémur.

		Recuento	% del N de la columna	Media	Desviación típica
SEXO	HOMBRE	30	100,0%		
EDAD				59,14	16,30
IMC				29,06	4,93
Dosis media prednisona				5,78	2,89
Aporte VitD	No	2	6,9%		
	Calciferol	21	72,4%		
	Calcifediol	6	20,7%		
Bisfosfonato	Si	17	58,6%		
	No	12	41,4%		
VitD total (ng/ml)				28,86	13,26
Estatus vitD total	Normal	12	41,4%		
	Insuficiencia	14	48,3%		
	Deficiencia	3	10,3%		
MO CL basal				,9794	,1446
MO CL anual				,9737	,1518
Incremento_MO_CL				-,007	,038
Ganancia MO CL	Ganan BMD	15	50,0%		
	Pierden BMD	15	50,0%		
MO CF basal				,7814	,1014
MO CF anual				,7809	,0988
Incremento MO CF				,004	,036
Ganancia BMD CF	Ganan BMD	17	56,7%		
	Pierden BMD	13	43,3%		

Tabla 41. Características generales de los hombres incluidos en el estudio. IMC = índice de masa corporal; MO = masa ósea.

No se observaron diferencias en el incremento de MO ni en CL ni en CF en función que los niveles de 25(OH)D fueran óptimos o subóptimos. Tampoco hubo diferencia en los niveles de 25(OH)D según que hubiera o no respuesta a bifosfonatos (Figura 38).

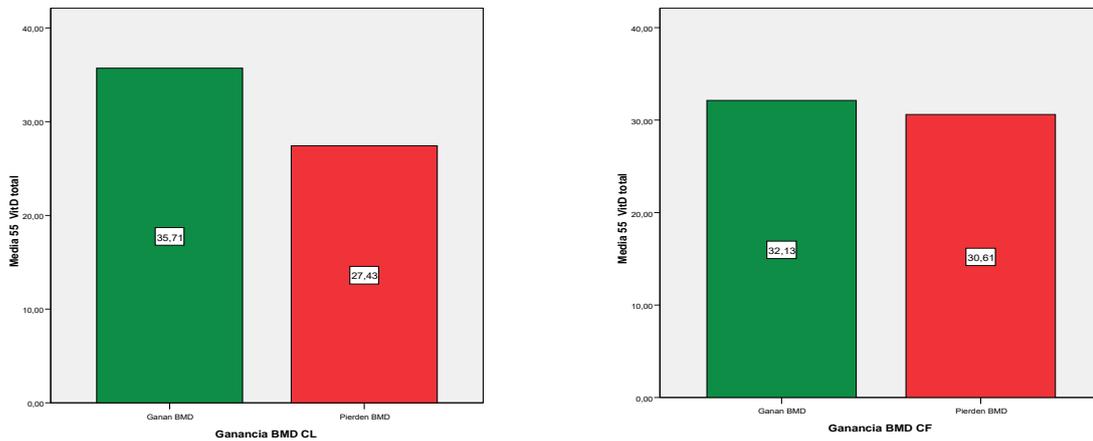


Figura 38. Niveles de 25(OH)D según que hubiera ganancia o pérdida de masa ósea en varones tratados con bajas dosis de corticoides y bifosfonatos. a) CL, b) CF

Se realizó un estudio de regresión logística tanto en el total de la cohorte como en cada grupo (mujeres pre y postmenopáusicas y varones) en el que el nivel de 25(OH)D no mostró ser factor predictor de la ganancia de masa ósea en ninguno de los grupos analizados.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo se diseñó con objeto de responder a la pregunta de si el hecho de mantener niveles adecuados de 25(OH)D contribuye a minimizar los efectos deletéreos sobre la masa ósea de los glucocorticoides.

Para ello se han estudiado 147 pacientes con diferentes patologías autoinmunes, 117 de ellos mujeres, de las cuales 68 eran postmenopáusicas, que recibían una dosis baja de prednisona al día ($5,24 \pm 2,91$ mg/d).

El diseño fue un estudio de cohortes realizado en condiciones de práctica clínica o de vida real. Hay muchas definiciones sobre lo que se entiende como datos de la vida real. La *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research* ha definido los datos de la vida real como aquellos que van más allá de los recogidos en ensayos clínicos en fase III, en términos de eficacia, o como la información obtenida con cualquier medio que no implique intervención²⁵⁹. Aunque los ensayos clínicos se consideran la prueba oro para establecer la eficacia de un determinado fármaco²⁶⁰, en general utilizan una terapia estándar en un grupo muy seleccionado de pacientes y están diseñados para evaluar una única intervención en cada momento²⁶¹. En la práctica clínica los enfermos no reciben un único tratamiento y por este motivo los ensayos clínicos no son útiles para detectar interacciones complejas. Para evaluar la efectividad de diferentes combinaciones de tratamientos, se deberían llevar a cabo ensayos con innumerables brazos. Por ejemplo, para evaluar la posible combinación de cinco tratamientos habría que hacer un diseño con 32 brazos, lo que en la práctica sería inviable²⁶². Se dice que los ensayos bien diseñados tienen elevada validez interna, pero menos validez externa. Para salvar esta y otras dificultades los datos procedentes de la vida real cada vez juegan un papel más importante.

De las diversas fuentes que ofrecen datos procedentes de la vida real una de las más importantes son los estudios observacionales de cohortes. Es cierto que estos estudios tienen diferentes sesgos. Por ejemplo los enfermos más graves pueden ser tratados con fármacos más potentes que pueden parecerlo menos que otros con

mejores resultados por haberse usado en pacientes menos graves²⁵⁹. Además hay otros sesgos entre ellos los referentes a las dudas que pueden existir sobre si el paciente realmente hace el tratamiento que se le ha indicado o la calidad de la recogida de los datos, entre otros²⁵⁹. En todo caso estos estudios aportan información valiosa al médico puesto que le permite cuantificar los resultados que se desprenden de su actividad cotidiana y, en base a ellos, tomar decisiones en futuras ocasiones.

La discusión se ha organizado según los objetivos propuestos:

PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D Y LOS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON SU PRESENCIA.

Al hablar de prevalencia de niveles insuficientes de vitamina D, el primer problema es establecer los puntos de corte a considerar. Hay controversia en cuanto a los niveles de 25(OH)D que deben considerarse “normales”, como comentábamos en la introducción. Para algunos autores deben tenerse como tales los que se encuentran en poblaciones que viven en condiciones similares a como lo hacían nuestros ancestros, tales como los Masai y los niños y adultos de Sudáfrica y Gambia, esto es, en torno a los 30-45 ng/ml, con lo que se aseguraría una correcta acción de la vitamina D, tanto esquelética como extraesquelética¹⁷³. No obstante, otros autores consideran que son suficientes concentraciones del orden de los 20 ng/mL¹⁷⁴. Esto se traduce en las recomendaciones tan dispares que respecto a la ingesta óptima de vitamina D hacen diferentes sociedades científicas, que van de 5 µg/d por parte de las autoridades europeas, a 15-20 µg/d del Instituto de Medicina de USA, los 20-25 µg/d de la *Endocrine Society* o los 100 µg/d o más que recomienda el *Vitamin D Council*¹⁷⁴.

Las recomendaciones para un solo nutriente deben basarse preferentemente en los resultados de estudios de gran potencia, por lo que los procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados bien diseñados tienen un mayor impacto que los observacionales. Los datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo son especialmente necesarios cuando se trata de hacer recomendaciones dirigidas a grupos de personas sanas (la población general)¹⁷⁴.

Otro tema de interés al hablar de niveles óptimos de vitamina D, es la precisión de las mediciones. Los kits antiguos utilizados en muchos de los ensayos podían ofrecer hasta un 20 % de diferencia con respecto a la prueba oro (cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas en tándem)¹⁷⁴.

Cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D se han intentado sentar desde diferentes abordajes:

1. Por una parte, como el metabolito activo de la vitamina D es la 1,25(OH)2D, se piensa que son niveles óptimos de 25(OH)D, aquellos por encima de los cuales no se incrementa la producción del metabolito activo. Esto se ha demostrado que sucede con niveles entre 15 y 28 ng/ml, en personas con función renal normal¹⁷⁴.
2. Otra forma de establecer los niveles óptimos de 25(OH)D es a partir de los de PTH. Como quiera que la PTH es la responsable última de los niveles de calcio, es de esperar que con niveles de 25(OH)D bajos la producción de PTH aumente con el objetivo de mantener los niveles de calcio dentro de la normalidad. Los niveles de 25(OH)D óptimos vendrían definidos por aquellos a partir de los cuales los niveles de PTH se estabilizarían, lo que parece suceder a partir de 25 ng/ml¹⁷⁴.
3. La absorción de intestinal de calcio es otro método utilizado para dilucidar los niveles suficientes de 25(OH)D. Tiene muchas limitaciones, pero, en general parece que se consigue un máximo de absorción con niveles de 10-15 ng/ml²⁶³.
4. La histomorfometría ósea es otro método que puede aportar información sobre los niveles óptimos de 25(OH)D. En este sentido, hay un estudio reciente en el que se valora la presencia de osteoide en relación a dichos niveles concluyéndose que niveles de 30 ng/ml evitan el exceso de osteoide²⁶⁴. No obstante este estudio se realizó a partir de muestras obtenidas de personas recién fallecidas y adolece de muchas limitaciones.
5. Las modificaciones en la masa ósea en función de los niveles de 25(OH)D sería otro método más para determinar los niveles óptimos. Hay discrepancia en los diferentes

estudios, pero, en conjunto, podría decirse que la masa ósea no mejora a partir de 20 ng/ml^{162, 166}.

6. Si nos basamos en los niveles de 25(OH)D suficientes para disminuir el número de fracturas nos encontramos con información dispar. En general podemos decir que solo los suplementos conjuntos de calcio y vitamina D, se han demostrado capaces de disminuir el número de fracturas²⁶⁵, siendo necesarios aportes de más de 700-800 UI/d de vitamina D, lo que generalmente conseguirá unos niveles superiores a 20 ng/ml¹⁷⁴.

7. Más difícil aún es establecer los niveles óptimos de vitamina D para que se lleven a cabo, de forma correcta, otras muchas de las funciones que hoy en día se sabe o se supone que la hormona ejerce en casi la totalidad de los órganos y tejidos de la economía. En lo que al tejido inmune se refiere, se sabe que el sistema inmune innato (macrófagos) es estimulado por la 1,25(OH)2D, mientras que el adaptativo (linfocitos T y B), es suprimido en parte por la actuación de la hormona sobre las células presentadoras de antígenos. La génesis de linfocitos T reguladores se ve favorecida por mecanismos directos e indirectos²⁶⁶. La conexión entre vitamina D y las enfermedades autoinmunes se sustenta en el papel de determinados polimorfismos de genes relacionados con la vitamina D y algunas enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 y la esclerosis múltiple, en estudios in vitro en modelos animales en los que el déficit de vitamina D se asocia a una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes y datos epidemiológicos en humanos no refrendados aún por estudios de intervención¹⁷⁴.

8. En cuanto al sistema cardiovascular, diferentes estudios han asociado un incremento de riesgo cardiovascular con niveles inferiores a 25 ng/ml de 25(OH)D²⁶⁷. No obstante, los estudios de intervención no han demostrado ningún efecto beneficioso sobre los factores de riesgo o eventos cardiovasculares²⁶⁸⁻²⁷².

Aunque posiblemente 20 ng/ml serían suficientes para la mayoría de las funciones de la vitamina D, nosotros elegimos un punto de corte de 30 ng/ml, que son las recomendaciones de algunos expertos²⁷³, el *Institute of Medicine*² y de la *Endocrine Society Task Force*^{2, 274}, los niveles que se han considerado óptimos para mejorar la

respuesta de pacientes con osteoporosis a bifosfonatos^{254, 256, 275, 276} y la que se recomienda mantener en diferentes patologías autoinmunes²⁷⁷.

Considerando estos niveles, un primer dato de nuestro estudio fue la elevada prevalencia encontrada de niveles subóptimos de vitamina D en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes tratados con dosis bajas de corticoides, y ello a pesar de que la mayoría (88,2 %) nos aseguraban que toman los suplementos de vitamina D prescritos. Hasta un 53% de los pacientes tuvieron niveles inferiores a los deseados y un 12 % niveles inferiores a 15 ng/ml. Esta alta prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D se han descrito desde hace muchos años en sujetos sanos y con diferentes patologías. ¿Por qué si la vitamina D es una hormona necesaria para el correcto funcionamiento del organismo hay una prevalencia tan elevada de niveles subóptimos? Aparte de la lógica falta de exposición al sol que podemos encontrar en pacientes con patologías fotosensibles, como pueda ser el lupus, la explicación más plausible sería que nuestro organismo estaría especialmente preparado para evitar exceso de vitamina y no déficits, puesto que en las condiciones de vida de nuestros ancestros la exposición solar sería abundante¹⁷³, actuando la pigmentación de la piel como protección. Hace unos años, un grupo de investigadores de California esgrimieron un argumento sorprendente. Los niveles bajos de vitamina D serían el resultado de una infección crónica por una bacteria intracelular que alteraría el metabolismo de la vitamina D mediado por una disfunción de su receptor. Según esta hipótesis, la administración de vitamina D no sería efectiva para corregir los niveles subóptimos que sí se corregirían mediante un tratamiento antibiótico²⁷⁸.

Hace unos años nuestro grupo comunicó la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D, definida como niveles menores a 15 ng/ml, en una población de mujeres en riesgo de desarrollar osteoporosis (mujeres postmenopáusicas [MP; N = 161], mujeres premenopáusicas asmáticas corticodependientes [PAC; N = 77] y pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal [EII; N = 61]), 39,1 %, 44,2 % y 70,7 % respectivamente²⁷⁹. Con posterioridad hemos descrito niveles bajos de vitamina D en pacientes con diferentes patologías autoinmunes o inflamatorias. En pacientes con lupus

eritematoso sistémico encontramos una prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D (<30 ng/ml) del 85,5 % y deficientes (<15 ng/ml) en el 38,2 %, y eso a pesar de que el 65,5 % de nuestros pacientes se supone que recibían suplementos de vitamina D²⁸⁰. En pacientes con enfermedad de Crohn el 60 % de los pacientes presentaron niveles <20 ng/ml y tan solo un 16 % niveles >30 ng/ml, sin que encontráramos diferencias significativas en la masa ósea en función de los niveles de vitamina D²⁸¹. En el caso de la esclerodermia tuvimos ocasión de analizar las diferencias entre enfermos procedentes del norte de España (Barcelona) y el Sur (Granada), curiosamente, los niveles encontrados en pacientes del norte fueron menores que en los del sur, en concreto 27,4±16,2 vs. 20,7±11,0 ng/ml), aunque no pudimos encontrar relación entre la masa ósea y los niveles de la vitamina D⁷².

La prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles <15 ng/ml) en el trabajo actual fue de tan solo el 12 %, en esta diferencia seguramente influye el método de determinación de la hormona, actualmente más preciso, y el mayor aporte de vitamina D en la población actual. En el estudio *Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)*, mostraron niveles inferiores a 10 ng/ml el 8 % de los hombres y el 14 % de las mujeres¹⁷⁰, lo que también se aproxima a nuestros datos. No obstante, el estatus de vitamina D muestra grandes variaciones entre países. El estudio Euronut-Seneca, realizado en personas mayores independientes, puso de manifiesto, ya hace años, la paradoja de que en los países del sur, con más horas de sol, los niveles medios de 25(OH)D son menores que en los países nórdicos; 8-15 ng/ml en el sur vs. 16-20 en el norte²⁸², lo que en parte se explicaría por el hecho de que en los países del norte el enriquecimiento de los productos lácteos con vitamina D ha sido una práctica común obligada por ley. En un estudio transversal epidemiológico reciente, llevado a cabo en Bosnia-Herzegovina, presentaron niveles de vitamina D insuficientes (< 30 ng/ml), el 60,6 % de la población y deficiencia grave (< 10 ng/ml) el 26 %²⁸³, lo que concuerda plenamente con nuestros datos.

Como era de esperar, estos niveles bajos se observaron con más frecuencia en los meses de otoño-invierno. En primavera-verano la prevalencia de insuficiencia de

vitamina D fue del 34,7 % y de deficiencia del 10,2 % y en otoño-invierno de 46,2 % y 11,5 %, respectivamente. Este hallazgo lógico, por otra parte, y confirmado en otros estudios²⁸⁴. Teniendo en cuenta que la vida media de la 25(OH)D es de 2-4 meses y que la síntesis de vitamina D es muy baja entre Octubre y Marzo, sería esperable unos niveles casi indetectables de vitamina D a finales de invierno. Esto no es así, como demuestra un reciente metanálisis²⁸⁵, y esto sería porque el tejido adiposo actúa como una reserva de la que se libera la hormona en las épocas de menos luz solar²⁸⁶. En todo caso, si queremos mantener niveles adecuados durante todo el año, tenemos que hacer las mediciones preferentemente en invierno. La mayoría de los pacientes que tuvieron niveles adecuados de vitamina D en verano, los tuvieron también adecuados en invierno, pero el 33,8% los tuvieron insuficientes y el 5,6% deficientes.

En el análisis de los factores relacionados con los niveles de vitamina D se observó una relación significativa y de signo negativo, entre los niveles de 25(OH)D y el IMC y la dosis de prednisona. Por el contrario, la correlación fue de signo positivo con el aporte de vitamina D.

En cuanto a la relación de los niveles de 25(OH)D y el IMC, aunque hay datos discrepantes en la literatura, un reciente metanálisis ha corroborado estos hallazgos, aunque fueron excepción las mujeres que vivían en países desarrollados²⁸⁷. Estos niveles bajos pueden deberse a varias causas: menor ingesta de vitamina D, menor exposición solar, mayor aclaramiento de la vitamina D o simplemente, como parece suceder en realidad, por un mayor volumen de distribución²⁸⁸. Se ha especulado también que la proteína transportadora de vitamina D (DBP) juegue algún papel. Más del 99 % de la 25(OH)D y 1,25(OH)2D están ligados a la DBP y albúmina, pero la fracción libre es la más activa biológicamente hablando. Unos menores niveles de DBP implicarían menores niveles 25(OH)D, aunque los niveles libres fueran iguales. En pacientes obesos algunos autores han descrito menores niveles de DBP, pero no todos²⁸⁸⁻²⁹⁰. No obstante, en pacientes obesos y con sobrepeso, esos niveles bajos de vitamina D, observados preferentemente en los meses de verano, no se traducen en menor masa ósea²⁸⁸. Es por tanto difícil decir que traducción práctica debería tener el encontrar niveles bajos de

25(OH)D en pacientes obesos. Desde el punto de vista de la salud ósea seguramente no hay grandes problemas, porque los pacientes obesos no tienen menor masa ósea ni mayor tendencia a las fracturas, salvo las de miembros, posiblemente porque otros factores como la mayor carga soportada, la mayor síntesis de estrógenos por la aromatasa de los adipocitos o la acción de la leptina (una hormona de los adipocitos), contrarresten estos menores niveles de vitamina D que no sabemos si son suficientes para asegurar otras funciones de la vitamina D. Posiblemente en pacientes obesos o con sobrepeso podamos conformarnos con niveles de vitamina D más próximos a 20 ng/ml.

En nuestro estudio encontramos una correlación entre los niveles de 25(OH)D y la dosis de prednisona administrada a los pacientes. Algunos autores han encontrado niveles normales de 25(OH)D en pacientes tratados con GC^{291, 292}. No obstante, un reciente metanálisis, en el que se excluyeron los pacientes que tomaban al menos 400 UI/día de vitamina D, encontró niveles subóptimos de vitamina D en los pacientes tratados con GC²⁹³. Datos que concuerdan con los de la *National and Nutrition Examination Survey (NHANES)*²⁵⁷ y con los de nuestro estudio, y eso a pesar de que nuestros pacientes recibían, en su mayoría, suplementos de vitamina D. Los GC aumentan el catabolismo de la vitamina D, pero también inducen ganancia de peso que, como hemos comentado, se acompaña de menores niveles de 25(OH)D. En nuestro estudio, en el análisis multifactorial, solo la dosis de corticoides y el aporte de vitamina D se asociaron de forma independiente con los niveles de 25(OH)D. La dexametasona se ha visto que aumenta la expresión renal de la vitamina D 24-hidroxilasa renal^{294, 295}, que degrada tanto la 25(OH)D como la 1,25(OH)2D. También se ha descrito una cooperación entre el receptor de GC, C/EBP β , y el receptor de la vitamina D (VDR), que incrementa la transcripción de la 24-hidroxilasa²⁹⁶.

Uno de los datos más importantes de nuestro estudio fue la relación entre los niveles de 25(OH)D y el aporte de vitamina D. El 88,8 % de nuestros pacientes recibían los suplementos de vitamina D prescritos, según su testimonio, el 58,5 % en forma de calciferol y el 33,3 % en forma de calcifediol. Los niveles medios de 25(OH)D en los pacientes que no tomaban ningún preparado de vitamina D, los que tomaban calciferol y

los que tomaban calcifediol fueron 25,6 ng/ml, 28,6 ng/ml y 29,0 ng/ml, respectivamente. En términos de niveles subóptimos de vitamina D, fueron adecuados en el 51,2 % de los pacientes que tomaban colecalciferol, el 61,2 % de los que tomaban calcifediol y tan solo el 25 % de los que no tomaban suplementos. La dosis de vitamina D U/día de vitamina D, en unidades/día, los pacientes tratados con calciferol recibían 800 UI/día, y los pacientes tratados con calcifediol entre 532 y 1064 UI/día. Es decir, que fueron similares. Bischoff-Ferrari et al., en un estudio aleatorizado, compararon la eficacia de calcidiol frente a colecalciferol para mantener niveles de 25(OH)D en mujeres postmenopáusicas con déficit de vitamina D. Con dosis de 20 µg/día de calcifediol los niveles de 25(OH)D se doblaron en 2 semanas, alcanzando 30 ng/ml, llegando a 69,5 ng/ml al final de la intervención. Por el contrario, los niveles de 25(OH)D alcanzados con colecalciferol fueron más bajos y el ascenso más lento, con una meseta de 31 ng/ml a las 11 semanas²⁹⁷. Cashman et al. observaron que cada microgramo de calcifediol fue 5 veces más efectivo que colecalciferol para subir los niveles de 25(OH)D en invierno en ancianos²⁹⁸, y Jetter et al. que el calcifediol, administrado diariamente, semanalmente o en bolus es 2-3 veces más potente que colecalciferol, permitiendo conseguir niveles de 30 ng/ml con más seguridad y mayor rapidez²⁹⁹. De igual modo, Stamp encontró que la administración de una dosis única de calcidiol produce un incremento más rápido y significativo de los niveles de 25(OH)D, posiblemente porque calcidiol no precisa de la hidroxilación hepática que precisa el colecalciferol³⁰⁰. Además, calcifediol es más soluble en solventes orgánicos, lo que favorece su absorción intestinal, su transporte en la sangre y su distribución corporal. Su mayor afinidad por la proteína transportadora puede hacer que calcidiol tenga mayor facilidad para la internalización en los tejidos dedicados al control de la homeostasis mineral, como el riñón o las paratiroides³⁰¹. En base a estos hallazgos, la administración de calcifediol parece ser más eficaz que la de calcitriol para conseguir niveles adecuados de vitamina D plasmáticos. En el caso de la administración de GC puede haber un mecanismo adicional que justificaría esta preferencia, puesto que la administración de prednisona en ratas ha demostrado disminuir la actividad de la vitamina D 25-hidroxilasa³⁰².

La osteoporosis corticoidea es la más frecuente de las osteoporosis secundarias. La administración de calcio y vitamina D se consideran una terapia adyuvante fundamental reconocida en todas las guías de práctica clínica y se han administrado, de forma rutinaria, en todos los ensayos clínicos. No obstante, no hay una dosis considerada óptima universalmente aceptada. Una opción es administrar una dosis fija entre 800-1000 UI/día¹⁷⁷, aunque la mejor manera seguramente sería administrar la dosis necesaria para conseguir unos niveles óptimos³⁰³. A la vista de nuestros resultados, si la prescripción de la vitamina D se hace en función de los niveles observados de 25(OH)D, un 25 % de nuestros pacientes podrían prescindir de ellos. En todo caso sería recomendable hacer las mediciones tanto en verano como en invierno y, si los niveles de vitamina D observados fueran subóptimos, sería recomendable la administración de calcidiol mejor que de calcitriol.

PREVALENCIA DE BAJA MASA ÓSEA

Considerando únicamente la población de mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años, la prevalencia de osteoporosis encontrada en nuestro estudio fue del 10,2 % en cuello de fémur, 21,6 % en columna y 29,5 % considerando cualquiera de las dos localizaciones.

Al no ser el objetivo del estudio no se dispuso de una población control, pareada por edad y sexo, que nos permitiera comparar con la población general por lo que no podemos hacer consideraciones sobre este aspecto. Simplemente decir, que como era de esperar, las cifras en hueso cortical doblan a las observadas en hueso trabecular. Es de sobra conocido que el hueso trabecular es más susceptible al efecto deletéreo de los corticoides. Pero en la población general también la osteoporosis es más prevalente en hueso trabecular. P.ej. en un estudio realizado en 2001 en mujeres de diferentes edades, la prevalencia global fue de 11 % en CL y del 4,9 % en CF⁸, que reproduce la misma proporción.

En nuestro estudio nos pareció interesante analizar los factores relacionados con una menor masa ósea. Considerando el Z-score se puede analizar de forma conjunta

varones y mujeres, tanto pre como postmenopáusicas. La idea es que un Z-score inusualmente bajo identifica pacientes con una masa ósea baja debido a alguna forma secundaria de osteoporosis independientemente de la menopausia y el envejecimiento³⁰⁴.

En primer lugar destacar que en CL un 27,9 % de los pacientes mostraron un Z-score <1, en CF un 14,3 % y, de forma global, un 32,0 %.

En el análisis unifactorial los pacientes con Z-score <1 en CL fueron los más jóvenes, aquellos con PTH más baja y con IMC más bajo. Los pacientes con menor Z-score fueron tratados con bifosfonatos con más frecuencia. En CF los pacientes con menor Z-score fueron más jóvenes y con menor IMC.

Quizás el dato más importante de nuestro estudio fue que la dosis media de prednisona no fue mayor en los pacientes con menor Z-score. Este hecho parece sorprendente. No obstante varios autores han encontrado que el Z-score, aunque se relaciona con la presencia de una causa secundaria de osteoporosis, no discrimina bien entre la presencia o ausencia de una osteoporosis secundaria y si solo se indaga la presencia de una osteoporosis secundaria en pacientes con Z-score muy bajo, se pueden perder muchos casos³⁰⁵.

ANALIZAR SI LOS MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL PUEDEN PREDECIR LA GANANCIA O PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

El hueso es un tejido dinámico sometido a un continuo remodelado. El estudio de los marcadores del remodelado ofrece una visión adicional de la microarquitectura ósea y junto a la masa ósea puede servir como una herramienta adicional en la valoración del riesgo de fractura. Además, son una herramienta útil a la hora de analizar la adherencia de los pacientes al tratamiento³⁰⁶.

En nuestro estudio analizamos si los pacientes que ganaron masa ósea mostraban diferencias en los marcadores de metabolismo mineral respecto a los que no lo hicieron.

Como la mayoría de nuestros pacientes recibieron bifosfonatos, creemos que los hallazgos de la población general están marcados por esta población que es la única que vamos a considerar. Esta población estaba constituida por 71 mujeres, 10 premenopáusicas y 61 postmenopáusicas.

En CL ganaron masa ósea 30 pacientes, que se caracterizaron por tener niveles menores de ostase, TRAP y CTX.

La **fosfatasa alcalina** es una enzima tetramérica presente en la membrana plasmática de los osteoblastos. Juega un importante papel en la formación del osteoide y su mineralización por la degradación enzimática del inhibidor de la mineralización, pirofosfato, a un pH alcalino³⁰⁷. Fue el primer marcador de remodelado óseo utilizado en la clínica y la investigación. Hay varias isoformas de la enzima en diferentes órganos: hígado, placenta, intestino y hueso. La **isoforma ósea**, que es la que nosotros medimos, es termolábil, a diferencia de la hepática que es estable.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con bifosfonatos que mejoraron su masa ósea en CL fueron los que menos niveles de fosfatasa alcalina ósea (ostase), aunque la precisión diagnóstica fue baja, con un área bajo la curva de 0,655.

Los bifosfonatos son fármacos antirresortivos. Sabemos que la osteoporosis asociada al consumo de GC, por lo menos cuando los pacientes llevan tiempo recibiendo, se debe fundamentalmente a un menor número y actividad de los osteoblastos. Seguramente en aquellos pacientes en los que los bifosfonatos ejercen alguna acción es porque persiste un incremento de la resorción que se traduciría, en un primer momento en un descenso de los marcadores de resorción y el consiguiente descenso posterior de los marcadores de formación, como consecuencia del acoplamiento existente en el remodelado óseo.

La isoforma 5b de la **fosfatasa ácida tartrato resistente** se expresa en el borde rugoso de los osteoclastos y actúa escindiendo el colágeno tipo 1 en fragmentos durante la resorción ósea. Se ha utilizado sobre todo en investigación y se encuentra elevada en

situaciones de alto remodelado, como el Paget, las metástasis óseas, el mieloma múltiple o tras la ovariectomía³⁰⁸.

En nuestro estudio los pacientes que ganaron masa ósea mostraron niveles más bajos de TRAP, siendo la precisión diagnóstica moderada (0,716). Como decíamos antes, es como si los bifosfonatos actuaran disminuyendo el componente de resorción que pudiera participar en la osteoporosis inducida por GC.

El **telopéptido carboxi terminal del colágeno tipo 1 (CTX)** procede de la degradación del colágeno tipo 1 por la actividad de la enzima Catepsina K. Existen dos isoformas: la α y la β . Con el envejecimiento de la proteína se produce una isomerización β espontánea de la isoforma α . La IOF recomienda la medición de los CTX séricos como el mejor marcador de resorción. El principal problema es su variabilidad circadiana (pico a las 17 horas y nadir a las 14,00 horas), y tras la ingesta (descenso postprandial del 20 %), por lo que se deben hacer las extracciones en ayunas³⁰⁹.

Como sucedió con TRAP, y de forma consistente, los pacientes que ganaron masa ósea con bifosfonatos, mostraron menos niveles de TRAP, siendo la precisión diagnóstica un poco mayor que la de ostase, pero menor que la de TRAP. Por lo tanto, como comentábamos anteriormente, aquellos pacientes que vieron disminuir su remodelado fueron los que respondieron a bifosfonatos.

En CF ganaron masa ósea el 41% de los pacientes. El único marcador de remodelado óseo que difirió entre respondedores y no respondedores, fue la determinación de CTX, que también fue menor en los pacientes que ganaron masa ósea, como en el caso de la CL, con una precisión diagnóstica de 0,678.

En un estudio reciente, la administración de una única dosis de 5 mg de zoledrónico i.v. se acompañó de un descenso sostenido en el tiempo (12 meses) de diferentes marcadores de formación y resorción ósea (CTX, ostase, NTx y P1nP)³¹⁰, tanto en mujeres pre y postmenopáusicas, como en varones. Aunque la osteoporosis corticoidea es de bajo remodelado, sobre todo en usuarios crónicos, los marcadores de resorción basales, sobre todo en los pacientes que habían iniciado la toma de GC en los

3 meses previos (prevención), no fueron excesivamente bajos, lo que coincide con los hallazgos de otros autores^{311,312}, y sí fueron más bajos los marcadores de formación en ese grupo de pacientes, lo que los autores atribuyen al papel de la inflamación propio de la enfermedad para la que se han indicado los GC³¹⁰. En nuestro estudio, todos los pacientes llevaban tomando GC más de 3 meses y los niveles de marcadores de remodelado óseo se encontraron dentro de valores normales.

El hallazgo de que los pacientes tratados con dosis bajas dosis de GC que ganan masa ósea con bifosfonatos tienen valores más bajos de marcadores de remodelado óseo puede ayudarnos a elegir tratamiento más adecuado en este tipo de pacientes. La determinación de CTX sería el marcador de resorción más útil con este propósito, porque nos permitiría valorar tanto hueso trabecular como cortical. Desafortunadamente no hicimos mediciones de P1NP lo que nos impide conocer se comportaría este marcador con estos fines.

ESTUDIAR LA RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS DE VITAMINA D, LA MASA ÓSEA, Y LOS MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO

En nuestro estudio, solo se observó una correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la masa ósea en CL en varones. En mujeres premenopáusicas no se observó ninguna correlación y, en mujeres postmenopáusicas, de forma paradójica, se observó una correlación negativa.

Es difícil explicar estos resultados, pero posiblemente tengan que ver con el hecho de que la mayoría de los enfermos recibían suplementos de vitamina D y posiblemente la selección de calcifediol, que como hemos visto es más efectivo a la hora de mantener niveles adecuados de 25(OH)D, se hacía en los pacientes con menor masa ósea basal en quien el médico quisiera asegurarse más de obtener niveles óptimos de la hormona.

Al analizar la relación entre marcadores de metabolismo mineral y los niveles de vitamina D, solo encontramos una relación, por otro lado lógica, de signo inverso con la PTH. Como comentamos previamente, una de las formas de determinar los niveles

óptimos de vitamina D ha sido identificar el punto a partir del cual un descenso de la vitamina D se acompaña de un ascenso de la PTH. Sin embargo, no encontramos relación entre los niveles de vitamina D y otros marcadores de metabolismo mineral ni tampoco, entre los niveles de PTH y esos mismos marcadores (datos no mostrados en resultados).

En un estudio realizado hace años, en mujeres jóvenes, los niveles de vitamina D disminuyeron en invierno, como en nuestro estudio, lo que se acompañó de un descenso en la excreción urinaria de calcio y fósforo, pero ningún cambio en los marcadores de formación (P1NP) o resorción (CTX) medidos³¹³. Hay diferentes estudios con resultados discrepantes. P.ej. en mujeres postmenopáusicas, realizado en nuestro medio, Mezquita-Raya solo encontró diferencias en los niveles de CTX entre los pacientes con niveles deficientes de vitamina D (<15 ng/ml) y aquellos con niveles superiores, encontrando correlación entre marcadores de metabolismo mineral y los niveles de PTH³¹⁴. Posiblemente, la toma de bifosfonatos por parte de la mayoría de nuestros pacientes, contribuyera a enmascarar un posible ascenso de marcadores en relación a los niveles más bajos de vitamina D.

ANALIZAR SI EL TIPO DE GLUCOCORTICOIDE UTILIZADO INFLUYE EN LOS NIVELES DE VITAMINA D Y TIENE UN EFECTO DIFERENTE SOBRE LA MASA ÓSEA.

Deflazacort es un corticoide sintético oxazolínico que se introdujo en 1969 con el objetivo de disminuir los efectos adversos de los corticoides. En niños parecía que tenía menos efectos adversos sobre el metabolismo óseo y el retraso del crecimiento que otros GC³¹⁵. Sin embargo, en 1998 en Reino Unido se retiró del mercado porque la *Medicines Control Agency* no encontró que fuera superior, en términos de efectos adversos, a la prednisolona. No obstante la evidencia a favor o en contra era de baja calidad³¹⁶.

Según los datos procedentes de varios ensayos clínicos y otros estudios, la ratio de potencia de deflazacot vs. prednisolona sería de 1,28³¹⁷, de tal manera que 6 mg de

deflazacort equivaldrían a 5 mg de prednisolona, en cuanto a potencia antiinflamatoria, aunque se han descrito ratios de 1,12 y 1,15 en diferentes enfermedades como AR³¹⁸, asma y polimialgia reumática³¹⁹.

Deflazacort se absorbe bien tras la administración oral y se convierte a su metabolito activo (D 21-OH) por acción de la esterasa plasmática. Las concentraciones pico se consiguen a la 1,5-2 horas de la administración y la vida media plasmática es 1,1-1,9 h. Se liga a proteínas en un 40 % y se excreta fundamentalmente (70 %) por riñón; el resto (30 %) por vía fecal. No tiene afinidad por la globulina transportadora de corticoides.

Una de las enfermedades en las que más se ha utilizado ha sido la distrofia de Duchenne. En varios ensayos clínicos ha demostrado preservar la fuerza muscular y provocar una menor ganancia de peso, pero todos ellos incluyen poco enfermos y una revisión sistemática no acabó de aclarar los efectos beneficiosos, dado lo heterogéneo de los estudios analizados³²⁰. En el síndrome nefrótico, en dosis equivalentes a prednisona, deflazacort se mostró superior a la hora de mantener la remisión en pacientes con síndrome nefrótico recidivante corticodependiente³²¹. Hay pequeños estudios en otras enfermedades, fundamentalmente en niños, que mostraría ciertas ventajas de deflazacort sobre prednisona.

En cuanto al metabolismo óseo, algunos estudios en adultos han demostrado una ratio favorable en cuanto a los niveles séricos RANKL/OPG^{318,322}, lo que implicaría menor efecto deletéreo sobre el hueso. Deflazacort disminuirá la producción de OPG en igual medida que dexametasona o prednisona, pero tan solo estimularía la producción de RANKL 1-3 veces, mientras que prednisolona la aumentaría 7 veces, con lo que la ratio RANKL/OPG sería menor con deflazacort.

En nuestro estudio consideramos que 6 mg/día de deflazacort equivalen a 4 mg de prednisona. Con esta premisa, la dosis media equivalente de prednisona que recibieron los enfermos tratados con deflazacort fue menor ($4,4 \pm 2,3$ vs. $5,72 \pm 3,14$; $p = 0,004$). Aunque no hubo diferencias significativas en la edad de los pacientes, el

hecho de que fueran mayores los que recibieron deflazacort posiblemente se debe a la idea de los clínicos respecto al menor efecto deletéreo sobre la glucemia de deflazacort³²³.

Los niveles de 25(OH)D fueron similares en los pacientes tratados con ambos tipos de glucocorticoides.

Los niveles de fosfatasa alcalina ósea y TRAP fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con prednisona, lo que implicaría un remodelado óseo más activo en los pacientes tratados con prednisona. Por desgracia no contamos con niveles de RANKL. Si estos hubieran sido mayores, serían concordantes con los hallazgos de la literatura antes comentados³²².

NIVELES DE VITAMINA D Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El objetivo fundamental de nuestro estudio fue analizar si mantener unos niveles óptimos de vitamina D se acompañan de una mejor respuesta al tratamiento.

Del total de la cohorte, 52 pacientes solo recibieron calcio y vitamina D como tratamiento (10 varones, 6 mujeres premenopáusicas y 36 postmenopáusicas). El 26,7 % ganaron masa ósea en CL y el 43,3 % en CF. En conjunto hubo una pérdida de 1,4 % de pérdida anual de masa ósea en CL y un 0,7 % en cuello de fémur.

Como decíamos previamente, los GC inducen un balance de calcio negativo al disminuir la absorción intestinal y aumentar su excreción urinaria. Por eso es plausible que la administración de calcio pueda atenuar la disminución de MO en pacientes tratados con GC²⁵⁰. El grupo de osteoporosis de la ACR recomienda una ingesta diaria de 1200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D en pacientes tratados con GC, con la dieta o en forma de suplementos¹⁷⁷.

En la prevención primaria, es decir, en el tratamiento de los pacientes que han recibido corticoides menos de 3-6 meses, la administración de calcio y vitamina D no ha mostrado disminuir la pérdida de masa ósea frente al placebo²⁵¹. Sin embargo, en el caso de la prevención secundaria, es decir, los pacientes que han recibido corticoides

más de 3-6 meses, la administración de calcio y vitamina D sí ha demostrado mejoría de la masa ósea. Por ejemplo en un el estudio de Buckley et al, realizado en 65 pacientes con AR tratados con una dosis media de prednisona de 5,6 mg/d, se asistió a una pérdida de masa ósea del 4 % en el grupo placebo, frente a una ganancia del 1,4 % en el grupo tratado²⁵². En un metanálisis de cinco EC comparando calcio y vitamina D (colecalfiferol o un metabolito activo de la vitamina D), con calcio solo o placebo, hubo una ganancia de MO en CL y radio en el grupo tratado con calcio y vitamina D (2,6 % y 2,5 %) ²⁵³. La administración de calcio y vitamina D no consiguió un descenso de la tasa de fracturas.

Nuestros pacientes tratados únicamente con aporte de calcio y vitamina D perdieron MO, tanto en CF como en CL. Los pacientes que ganaron MO tenían niveles más elevados de 25(OH)D que los que no lo hicieron, pero las diferencias no fueron significativas. Quizás un número mayor de pacientes pudiera haber puesto de manifiesto una diferencia real. La idea podría ser que el aporte de calcio y vitamina D es necesario, pero no suficiente³²⁴ y que mantener niveles óptimos de vitamina D no garantiza una ganancia de masa ósea.

Las guías de práctica clínica recomiendan de forma unánime el uso de bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea, al menos en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años, como se ha descrito previamente en la introducción de este trabajo. En una reciente revisión Cochrane se ha podido apreciar que, con datos de hasta 24 meses, los bifosfonatos reducen claramente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, con un NNT de 31, aunque hay menos certeza de que sean capaces de reducir las fracturas no vertebrales³²⁵. En esta misma revisión se observó una ganancia de MO en CL del 3,5 % (2,4-4,10 %), con un NNT de 2-3 pacientes para conseguirla, y en CF de 2,06 % (1,45-2,68 %), con un NNT de 5. No obstante, en pacientes que llevan años tomando GC, dado que el mecanismo fisiopatológico subyacente de la osteoporosis es un remodelado óseo bajo, hay más dudas de que se siga produciendo una ganancia de masa ósea. Además, en condiciones de práctica clínica es probable que los resultados sean inferiores a los observados en ensayos clínicos.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con bifosfonatos perdieron masa ósea tanto en hueso trabecular como en hueso cortical: un 0,4 % en CL y un 0,008 % en CF. Visto de otra manera, ganaron MO un 39,5 % de pacientes en CL y un 38,8 % en CF. Estos hechos se repitieron al analizar varones, mujeres pre y postmenopáusicas de forma separada. Hay pocos datos en la literatura con los que podamos comparar nuestros resultados. En un ensayo clínico reciente, se analizó el beneficio del cambio de bifosfonatos a denosumab, en pacientes tratados de forma crónica con GC y que habían recibido bifosfonatos durante al menos 2 años sin éxito (incremento de MO <2 % en CL o CF; T-score <2,5 o Z-score <-2; o desarrollado fractura por fragilidad); se aportan datos sobre lo sucedido antes de entrar en el ensayo. El tiempo medio de tratamiento con bifosfonatos fue de 3,5 años y la dosis media de prednisona $4,35 \pm 2,1$ mg/día; un 71 % de los participantes fueron mujeres postmenopáusicas. El cambio medio de MO, desde el inicio del tratamiento con bifosfonatos (alendronato 79 %, risedronato 12 % o ibandronato 10 %), fue de 0,8 % en CL y -0,8 % en CF²⁴⁹, datos totalmente superponibles a los nuestros. En el año del ensayo clínico, los pacientes que siguieron el tratamiento con bifosfonatos, de forma paradójica, ganaron un 1,5 % y 0,8 % en CL y CF, respectivamente, lo que ilustra de forma elegante, las diferencias que podemos encontrarnos entre la vida real y los ensayos clínicos: unos pacientes que habían perdido masa ósea en condiciones de práctica clínica, dejan de hacerlo al entrar en un ensayo clínico en el que, en teoría, mantienen el mismo tratamiento. Parte de esta diferencia puede deberse a la baja adherencia, no confesada, al tratamiento. No hay datos de lo que sucede con los usuarios de GC, pero en la osteoporosis postmenopáusica la adherencia al tratamiento con bifosfonatos al año, se ha descrito tan baja como del 48 %³²⁶. Por si fuera poco, una buena adherencia y una adecuada suplementación de calcio y vitamina D, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica, no impide un fracaso de los bifosfonatos, definido este como el desarrollo de fracturas o un cambio de MO inferior al cambio mínimo significativo ($2,8 \times$ coeficiente variación de la MO – aunque en la práctica clínica podría asumirse un $1,2 \times$ CV–)^{327, 328}, que en el estudio de Cairoli et al. fue del 25,8 % y se asoció con el consumo de tabaco y los niveles basales de fosfatasa alcalina $\geq 66,5$ U/l³²⁷.

En un estudio realizado en Italia, la falta de respuesta bifosfonatos, que también se situó en torno al 25 %³²⁹, se asoció a la falta de suplementos de calcio y vitamina D. No obstante son pocos los estudios que han analizado la importancia de mantener niveles de 25(OH)D para conseguir una adecuada respuesta en la osteoporosis postmenopáusica. Ishijama et al. encontraron que unos niveles de 25 ng/ml serían los mínimos para conseguir una respuesta adecuada a alendronato, los pacientes que consiguieron estos niveles ganaron más MO en CL (6,8 % vs. 3,3 %) ²⁵⁴. En el estudio del grupo de Peris et al., en el que se consideró falta de respuesta la ganancia de menos de 2 % de MO o la aparición de una fractura por fragilidad, en mujeres postmenopáusicas que recibieron alendronato o risedronato como tratamiento las mujeres con niveles de 25(OH)D > 30 ng/ml presentaron un incremento de la MO en CL mayor que las mujeres con niveles inferiores (3,6 vs, 0,8%; p <0,05), siendo la probabilidad de una respuesta inadecuada 4 veces menor en pacientes con niveles subóptimos ²⁵⁶. Por su parte, Carmel et al., también en mujeres postmenopáusicas, en este caso en un estudio de la vida real, observaron que los niveles >33 ng/ml tienen 4,5 veces más posibilidades de obtener una respuesta favorable al tratamiento con bifosfonatos³³⁰. Nosotros no encontramos diferencia en la respuesta a bifosfonatos en función de los niveles de 25(OH)D. En el estudio de Carmel se excluyeron, de forma explícita, las pacientes tratadas con GC. El mecanismo subyacente en la osteoporosis postmenopáusica es totalmente distinto del que subyace en la osteoporosis esteroidea lo que pudiera explicar las diferencias que encontramos. El que no haya estudios específicos en este sentido no nos permite comparar nuestros resultados con los de otros autores.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera limitación del estudio es el carácter de estudio en condiciones de vida real. Como ya comentamos previamente, este tipo de estudios cada vez son más necesarios, porque nos aproximan en mayor medida a lo que sucede en la actividad cotidiana con los pacientes “reales”, pero esto puede acompañarse de algunos déficits, como el hecho de que la selección de los tratamientos puede hacerse en función de la gravedad de los enfermos o de diferentes criterios de los distintos médicos implicados en la atención de los enfermos en cada momento. Además, el control de los tratamientos es menos estricto que en un ensayo clínico. Aunque en cada visita médica se preguntó por la continuidad del tratamiento, es posible que los pacientes no siempre cuenten la verdad. Esto puede introducir importantes sesgos. Si no se cumple el tratamiento con bifosfonatos es posible que la escasa ganancia de masa ósea observada sea debido a una falta de adherencia. En el caso de los niveles de vitamina D, el colecalciferol, que se mostró menos efectivo que calcifediol, es casi seguro que existió una falta de adherencia. En un estudio reciente realizado en la República Checa, hasta un 71 % de los pacientes hacían “vacaciones terapéuticas” (más de 3 días seguidos sin tomar la medicación) en lo referente al tratamiento con calcio y vitamina D³³².

El hecho de que los pacientes no padezcan la misma enfermedad también puede influir en los resultados. No todas las enfermedades autoinmunes parecen acompañarse de la misma pérdida de masa ósea y los corticoides pueden tener diferentes efectos. Además, la medicación concomitante, p.ej. fármacos biológicos o inhibidores de la bomba de protones, pueden influir en los resultados obtenidos. El 30% de nuestros pacientes padecían LES, una enfermedad fotosensible que hace que los enfermos eviten la exposición solar, y es conocido que los pacientes con enfermedades fotosensibles son especialmente propensos a presentar niveles subóptimos de vitamina D³³³.

El número de pacientes y el haber incluido tanto mujeres pre como postmenopáusicas como varones puede afectar al poder estadístico del estudio.

En cualquier caso el presente estudio creemos que contribuye a resolver algunos problemas prácticos que el manejo de pacientes corticodependientes plantea cada día.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La elevada prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D, en pacientes con diferentes patologías autoinmunes tratadas con dosis bajas de corticoides obliga a hacer ajustes de dosis de suplementos de la vitamina en función de los niveles encontrados en sangre, sobre todo en los meses de invierno.
2. Los pacientes con mayores dosis de corticoides y mayor IMC deben ser especialmente controlados.
3. El aporte de calcidiol consigue niveles adecuados de 25(OH)D de forma más efectiva y cómoda que el aporte de calcitriol.
4. Es uso de deflazacort parece asociarse a un remodelado óseo más bajo en pacientes tratados de forma crónica con glucocorticoides, lo que podría implicar una ventaja terapéutica sobre prednisona.
5. La medición de marcadores de remodelado óseo, especialmente crossLaps (CTX) en suero, parece una herramienta útil para identificar a los pacientes respondedores al tratamiento con bifosfonatos.
6. La administración de calcio y vitamina D, como único tratamiento de la osteoporosis corticoidea, no parece una buena opción terapéutica.
7. Los resultados del tratamiento con bifosfonatos de los pacientes que reciben glucocorticoides en bajas dosis de forma crónica, en condiciones de vida real, son muy inferiores a los obtenidos en los ensayos clínicos.
8. Mantener niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml no se acompaña de una mayor ganancia de masa ósea en pacientes que reciben bifosfonatos como tratamiento de la osteoporosis corticoidea, independientemente del sexo o el estatus menopáusico en el caso de las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. NIH. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:681-91.
3. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-9.
4. NIH. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
5. Melton LJ, 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7.
6. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
7. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
8. Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
9. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005;16:603-9.
10. Diaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
11. Melton LJ, 3rd, Wahner HW, Richelson LS, O'Fallon WM, Riggs BL. Osteoporosis and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 1986;124:254-61.
12. GEIOS. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis. Estudio AFOE. Madrid; 2003.
13. Eastell R. Forearm fracture. *Bone* 1996;18:203S-7S.
14. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002;13:624-9.
15. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003;14:19-26.
16. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
17. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159:1215-20.
18. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.

19. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001;12:85-90.
20. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
21. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ* 2006;333:27-30.
22. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993;307:1248-50.
23. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol* 2007;17:514-9.
24. Cooper JW. Reducing falls among patients in nursing homes. *JAMA* 1997;278:1742; author reply 3.
25. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:283-8.
26. Mira Ferrer L, De La Fuente Diez E. Osteoporosis: Una Patología con afectación personal, familiar, laboral y social. *Med Segur Trab* 2007;LII N° 206:43-7.
27. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, et al. [Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:85-9.
28. National_Osteoporosis_Foundation_(NOF). Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis. In; 2003.
29. GEIOS. Guía de Práctica Clínica. Osteoporosis; 2010.
30. Álvarez J. Prevención de la osteoporosis. El costo de la desinformación del paciente. *Economía de la Salud Nov-Dic* 2002;1:24-6.
31. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25.
32. Mundy G, Chen D, Oyajobi B. Bone remodelling. In: Favus M, ed. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003:46-57.
33. Nilsson M, Ohlsson C, Oden A, Mellstrom D, Lorentzon M. Increased physical activity is associated with enhanced development of peak bone mass in men: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012;27:1206-14.
34. Vicente-Rodriguez G, Ara I, Perez-Gomez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, Calbet JA. High femoral bone mineral density accretion in prepubertal soccer players. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1789-95.
35. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD000333.
36. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif Tissue Int* 2014;94:140-51.
37. Denes A, Boldogkoi Z, Uhereczky G, et al. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus. *Neuroscience* 2005;134:947-63.

38. Bonnet N, Benhamou CL, Beaupied H, et al. Doping dose of salbutamol and exercise: deleterious effect on cancellous and cortical bones in adult rats. *J Appl Physiol* (1985) 2007;102:1502-9.
39. Bonnet N, Laroche N, Vico L, Dolleans E, Benhamou CL, Courteix D. Dose effects of propranolol on cancellous and cortical bone in ovariectomized adult rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:1118-27.
40. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Jodar E, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int* 1997;60:496-500.
41. Bajayo A, Bar A, Denes A, et al. Skeletal parasympathetic innervation communicates central IL-1 signals regulating bone mass accrual. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:15455-60.
42. Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2:5-11.
43. Bringhurst FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2:245-51.
44. Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest* 2002;110:1769-71.
45. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001;104:719-30.
46. Herrmann BL, Saller B, Janssen OE, et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5476-84.
47. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1443-50.
48. Vanderschueren D, Vandendput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25:389-425.
49. Khosla S, Bilezikian JP. The role of estrogens in men and androgens in women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:195-218.
50. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
51. Minuto F, Palermo C, Arvigo M, Barreca AM. The IGF system and bone. *J Endocrinol Invest* 2005;28:8-10.
52. Kim JG, Lim KS, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Relations between interleukin-1, its receptor antagonist gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab* 2006;24:53-7.
53. Mangashetti LS, Khapli SM, Wani MR. IL-4 inhibits bone-resorbing activity of mature osteoclasts by affecting NF-kappa B and Ca²⁺ signaling. *J Immunol* 2005;175:917-25.
54. Roggia C, Tamone C, Cenci S, Pacifici R, Isaia GC. Role of TNF-alpha producing T-cells in bone loss induced by estrogen deficiency. *Minerva Med* 2004;95:125-32.
55. Simpson AH, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:701-5.

56. Tagayanagi H, Kim S, Taniguchi T. Signaling crosstalk between RANKL and interferons in osteoclast differentiation. *Arthritis Res* 2002;4:S227-32.
57. Itoh K, Udagawa N, Katagiri T, et al. Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Endocrinology* 2001;142:3656-62.
58. Armour KE, Armour KJ, Gallagher ME, et al. Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *Endocrinology* 2001;142:760-6.
59. Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol* 2000;19:91-6.
60. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825-36.
61. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001;142:3546-53.
62. Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2355-63.
63. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
64. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375-82.
65. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
66. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014;er20141024.
67. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Ohki M, Uetani M, Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1995;57:11-4.
68. Paganini-Hill A, Atchison KA, Gornbein JA, Nattiv A, Service SK, White SC. Menstrual and reproductive factors and fracture risk: the Leisure World Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:808-19.
69. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
70. Ezzatian-Ahar S, Schwarz P, Pedersen SW. [Osteoporosis often occurs in Parkinson's disease patients.]. *Ugeskr Laeger* 2014;176.
71. Hernandez Quero J, Ortego Centeno N, Munoz-Torres M, Martinez Perez MA, Higuera Torres-Puchol JM. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. *Infection* 1993;21:220-2.
72. Rios-Fernandez R, Callejas-Rubio JL, Fernandez-Roldan C, et al. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:905-11.
73. Adachi JD, Lau A. Systemic lupus erythematosus, osteoporosis, and fractures. *J Rheumatol* 2014;41:1913-5.

74. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997;103:274-80.
75. Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996;156:989-94.
76. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998;129:81-8.
77. Ross AC TC, Yaktine AL, Del Valle HBE. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin d: Institute of Medicine. In; 2010.
78. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Bone mineral density, sex steroids, and mineral metabolism in premenopausal smokers. *Calcif Tissue Int* 1994;55:403-7.
79. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008;121:406-18.
80. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010;123:877-84.
81. Tuck SP, Hanusch B, Walker J, Datta HK. Prostate cancer and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:11-20.
82. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
83. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis* 1996;55:140-2.
84. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:782-93.
85. Picard D, Brown JP, Rosenthal L, et al. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. *J Clin Densitom* 2004;7:111-8.
86. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
87. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM* 2008;101:605-17.
88. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651-5.
89. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, Miller PD. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases. *J Clin Densitom*;16:472-81.
90. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947-54.
91. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94.

92. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:77-81.
93. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007;177:575-80.
94. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006;9:4-14.
95. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34.
96. Hodson J, Marsh J. Quantitative ultrasound and risk factor enquiry as predictors of postmenopausal osteoporosis: comparative study in primary care. *BMJ* 2003;326:1250-1.
97. Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Wehrli FW. Topological analysis of trabecular bone MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 2000;19:166-74.
98. Benito M, Gomberg B, Wehrli FW, et al. Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1497-502.
99. Effendy NM, Khamis MF, Shuid AN. Micro-CT assessments of potential anti-osteoporotic agents. *Curr Drug Targets* 2013;14:1542-51.
100. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6508-15.
101. Crawford RP, Cann CE, Keaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone* 2003;33:744-50.
102. Kleerekoper M, Greenspan SL, Lewiecki EM, et al. Assessing the Effects of Teriparatide Treatment on Bone Mineral Density, Bone Microarchitecture, and Bone Strength. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:e90.
103. Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom* 2014;17:60-5.
104. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int* 2016;27:39-48.
105. Atik OS. How valid FRAX is in different countries? *Eklemler Hastalik Cerrahisi*;24:63.
106. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, Diez-Perez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*;50:373-7.
107. Tebe Cordomi C, Del Rio LM, Di Gregorio S, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom*;16:231-7.
108. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.

109. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Obermayer-Pietsch B, et al. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1678-86.
110. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:50-63.
111. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54:188-96.
112. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J Cell Physiol* 2013;228:1149-53.
113. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine* 2014.
114. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
115. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004;19:386-93.
116. Garnero P, Delmas PD. Bone markers. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:517-37.
117. Guañabens N, Pares A, Alvarez L, et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res* 1998;13:731-8.
118. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008;12:157-70.
119. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* 2014;66:46-55.
120. Seeman E. The periosteum--a surface for all seasons. *Osteoporos Int* 2007;18:123-8.
121. Merle B, Bouet G, Rousseau JC, Bertholon C, Garnero P. Periostin and transforming growth factor beta-induced protein (TGFbeta1p) are both expressed by osteoblasts and osteoclasts. *Cell Biol Int* 2014;38:398-404.
122. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012;23:1199-212.
123. Bonnet N, Standley KN, Bianchi EN, et al. The matricellular protein periostin is required for sost inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity. *J Biol Chem* 2009;284:35939-50.
124. Rousseau JC, Sornay-Rendu E, Bertholon C, Chapurlat R, Garnero P. Serum periostin is associated with fracture risk in postmenopausal women: a 7-year prospective analysis of the OFELY study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2533-9.
125. Prezelj J, Ostanek B, Logar DB, Marc J, Hawa G, Kocjan T. Cathepsin K predicts femoral neck bone mineral density change in nonosteoporotic peri- and early postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:369-73.

126. Kaneko K, Kusunoki N, Hasunuma T, Kawai S. Changes of serum soluble receptor activator for nuclear factor-kappaB ligand after glucocorticoid therapy reflect regulation of its expression by osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1909-17.
127. Brogi E, Murphy CG, Johnson ML, et al. Breast carcinoma with brain metastases: clinical analysis and immunoprofile on tissue microarrays. *Ann Oncol* 2011;22:2597-603.
128. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Toulis KA, Papatheodorou A, Terpos E. The effect of teriparatide on serum Dickkopf-1 levels in postmenopausal women with established osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:752-7.
129. Gifre L, Ruiz-Gaspa S, Monegal A, et al. Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *Bone* 2013;57:272-6.
130. Ryu J, Kim HJ, Chang EJ, Huang H, Banno Y, Kim HH. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. *EMBO J* 2006;25:5840-51.
131. Kim BJ, Koh JM, Lee SY, et al. Plasma sphingosine 1-phosphate levels and the risk of vertebral fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3807-14.
132. Modder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373-9.
133. Durosier C, van Lierop A, Ferrari S, Chevalley T, Papapoulos S, Rizzoli R. Association of circulating sclerostin with bone mineral mass, microstructure, and turnover biochemical markers in healthy elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3873-83.
134. Honasoge M, Rao AD, Rao SD. Sclerostin: recent advances and clinical implications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:437-46.
135. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2027-32.
136. Szulc P, Bertholon C, Borel O, Marchand F, Chapurlat R. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis from the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2013;28:855-64.
137. Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Reyes-Garcia R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-41.
138. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4030-7.
139. Fernandez-Roldan C, Genre F, Lopez-Mejias R, et al. Sclerostin serum levels in patients with systemic autoimmune diseases. *Bonekey Rep* 2016;5:775.
140. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683-92.
141. Mirza MA, Karlsson MK, Mellstrom D, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men. *J Bone Miner Res* 2011;26:857-64.
142. Lian JB, Stein GS, van Wijnen AJ, et al. MicroRNA control of bone formation and homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:212-27.
143. Yang X, Matsuda K, Bialek P, et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell* 2004;117:387-98.

144. Seeliger C, Karpinski K, Haug AT, et al. Five freely circulating miRNAs and bone tissue miRNAs are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2014;29:1718-28.
145. Plum L, De Luca H. The Functional Metabolism and Molecular Biology of Vitamin D Action. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2009;7:20-41.
146. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:941-55.
147. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-9S.
148. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010;78:140-5.
149. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:243-53, table of contents.
150. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
151. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
152. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-28.
153. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127:256-62.
154. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev* 2010;31:129-38.
155. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:225-30.
156. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:255-69, table of contents.
157. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009;2:re4.
158. Nemere I, Yoshimoto Y, Norman AW. Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement within fourteen minutes of exposure to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1984;115:1476-83.
159. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585-91.
160. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
161. Parfitt AM, Rao DS, Stanciu J, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B. Irreversible bone loss in osteomalacia. Comparison of radial photon absorptiometry with iliac bone histomorphometry during treatment. *J Clin Invest* 1985;76:2403-12.
162. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1244-50.

163. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701.
164. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int* 1996;6:314-9.
165. Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA. Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 1993;8:669-75.
166. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634-9.
167. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
168. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:745-50.
169. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.
170. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2980-5.
171. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1852-7.
172. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:1815-22.
173. Heaney RP. The nutrient problem. *Nutr Rev* 2012;70:165-9.
174. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1283-304.
175. Freyberg RH, Traeger CH, Patterson M, Squires W, Adams CH. Problems of prolonged cortisone treatment for rheumatoid arthritis; further investigations. *J Am Med Assoc* 1951;147:1538-43.
176. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
177. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
178. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
179. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.

180. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
181. Weinstein RS. Is long-term glucocorticoid therapy associated with a high prevalence of asymptomatic vertebral fractures? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:86-7.
182. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum* 2005;52:2485-94.
183. Russcher H, Smit P, van den Akker EL, et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5804-10.
184. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323-8.
185. Thompson JM, Modin GW, Arnaud CD, Lane NE. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1997;61:377-81.
186. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, Bartlett WA, Hewison M, Stewart PM. Osteoblastic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002;17:979-86.
187. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208-14.
188. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:940-4.
189. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int* 2016;27:1709-18.
190. Weinstein RS, Jia D, Powers CC, et al. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. *Endocrinology* 2004;145:1980-7.
191. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valenti MT, et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Micron* 2005;36:645-52.
192. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:415-31, vi.
193. Schakman O, Kalista S, Barbe C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2163-72.
194. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:525-33.
195. Cooper MS, Zhou H, Seibel MJ. Selective glucocorticoid receptor agonists: glucocorticoid therapy with no regrets? *J Bone Miner Res* 2012;27:2238-41.
196. Zhou J, Li M, Sheng CQ, et al. A novel strategy for development of glucocorticoids through non-genomic mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:1405-14.
197. Song IH, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246:142-6.

198. Mak W, Shao X, Dunstan CR, Seibel MJ, Zhou H. Biphasic glucocorticoid-dependent regulation of Wnt expression and its inhibitors in mature osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 2009;85:538-45.
199. Cooper MS, Syddall HE, Fall CH, et al. Circulating cortisone levels are associated with biochemical markers of bone formation and lumbar spine BMD: the Hertfordshire Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:692-7.
200. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. *Endocrinology* 2006;147:3613-22.
201. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
202. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:595-611.
203. Almeida M, Han L, Ambrogini E, Weinstein RS, Manolagas SC. Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *J Biol Chem* 2011;286:44326-35.
204. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.
205. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
206. Liu Y, Porta A, Peng X, et al. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k. *J Bone Miner Res* 2004;19:479-90.
207. Liu YH, Zeng F, Wang YR, et al. Immunity and Alzheimer's disease: immunological perspectives on the development of novel therapies. *Drug Discov Today* 2013;18:1212-20.
208. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382-9.
209. Kondo T, Kitazawa R, Yamaguchi A, Kitazawa S. Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels. *J Cell Biochem* 2008;103:335-45.
210. Rubin J, Biskobing DM, Jadhav L, et al. Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1998;139:1006-12.
211. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006;147:5592-9.
212. Cooper MS, Blumsohn A, Goddard PE, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3874-7.
213. Cooper MS, Kriel H, Sayers A, et al. Can 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity predict the sensitivity of bone to therapeutic glucocorticoids in inflammatory bowel disease? *Calcif Tissue Int* 2011;89:246-51.
214. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *The Lancet Diabetes & Endocrinol* 2013;1:59-70.

215. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
216. Brennan-Speranza TC, Henneicke H, Gasparini SJ, et al. Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. *J Clin Invest* 2012;122:4172-89.
217. Ma Y, Nyman JS, Tao H, Moss HH, Yang X, Elefteriou F. beta2-Adrenergic receptor signaling in osteoblasts contributes to the catabolic effect of glucocorticoids on bone. *Endocrinology* 2011;152:1412-22.
218. Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, Canalis E. Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 1995;270:26607-12.
219. Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* 2001;15:1781-9.
220. Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Yogendran M, Metge CJ, Leslie WD. The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: a population-based cohort study. *J Rheumatol* 2013;40:1736-41.
221. Overman RA, Gourlay ML, Deal CL, Farley JF, Brookhart MA, Layton JB. Fracture rate associated with quality metric-based anti-osteoporosis treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015;26:1515-24.
222. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
223. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2257-76.
224. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013;75:392-6.
225. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 2014;2014.
226. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
227. Homik JE, Cranney A, Shea B, et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:1148-57.
228. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
229. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
230. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74.
231. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-8.

232. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
233. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095-104.
234. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
235. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
236. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705-14.
237. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
238. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
239. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
240. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:743-9.
241. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001;16:104-12.
242. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Callejas-Rubio JL, Riera-Montes M. Etidronate and glucocorticoid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2005;32:199-200.
243. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675-84.
244. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2010;33:16-21.
245. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-55.
246. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173-7.

247. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
248. Petranova T, Sheytanov I, Monov S, Nestorova R, Rashkov R. Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2015;28:1127-37.
249. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2015;75:222-8.
250. Wang WQ, Ip MS, Tsang KW, Lam KS. Antiresorptive therapy in asthmatic patients receiving high-dose inhaled steroids: a prospective study for 18 months. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:445-50.
251. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
252. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
253. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001347.
254. Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int* 2009;85:398-404.
255. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
256. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Muxi A, Guanabens N. 25-hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
257. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3838-45.
258. www.ine.es/daco/daco42/bme/c19.pdf. In; 2013.
259. Real Life Data: A Growing Need. ISPOR Connections., 2014. (Accessed 26/11/2016, 2016, at <http://www.ispor.org/news/articles/oct07/rld.asp>)
260. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation* 2007;115:1164-9.
261. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation* 2007;115:1819-22.
262. Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation* 2008;118:1294-303.
263. Park CY, Hill KM, Elble AE, et al. Daily supplementation with 25 mug cholecalciferol does not increase calcium absorption or skeletal retention in adolescent girls with low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Nutr* 2010;140:2139-44.

264. Priemel M, von Domarus C, Klatt TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305-12.
265. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
266. Baeke F, Korf H, Overbergh L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25highCD127low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J Immunol* 2011;186:132-42.
267. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:633-46.
268. Wood AD, Secombes KR, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3557-68.
269. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One* 2012;7:e36617.
270. Muldowney S, Lucey AJ, Hill TR, et al. Incremental cholecalciferol supplementation up to 15 mug/d throughout winter at 51-55 degrees N has no effect on biomarkers of cardiovascular risk in healthy young and older adults. *J Nutr* 2012;142:1519-25.
271. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015;65:1195-201.
272. Gepner AD, Haller IV, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women. *Atherosclerosis* 2015;240:526-8.
273. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
274. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
275. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2010;23:2479-87.
276. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:3.
277. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol* 2016;45:439-47.
278. Waterhouse JC, Perez TH, Albert PJ. Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:757-65.
279. Mezquita Raya P, Munoz Torres M, Lopez Rodriguez F, et al. [Prevalence of vitamin D deficiency in populations at risk for osteoporosis: impact on bone integrity]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:85-9.
280. Lopez-Robles C, Rios-Fernandez R, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus from the South of Spain. *Lupus* 2011;20:330-1.

281. Sanchez-Cano D, Ruiz-Villaverde R, Callejas-Rubio JL, Perez CC, Garcia MG, Ortego Centeno N. [Vitamin D deficiency and bone mineral density in Crohn's disease]. *Med Clin (Barc)* 2011;137:62-5.
282. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.
283. Sokolovic S, Alimanovic-Alagic R, Džananovic L, Cavaljuga S, Beslic N, Ferhatbegovic-Opankovic E. Vitamin D status in Bosnia and Herzegovina: the cross-sectional epidemiological analysis. *Osteoporos Int* 2016.
284. Merlo C, Trummler M, Essig S, Zeller A. Vitamin D Deficiency in Unselected Patients from Swiss Primary Care: A Cross-Sectional Study in Two Seasons. *PLoS One* 2015;10:e0138613.
285. Rice SA, Carpenter M, Fityan A, et al. Limited exposure to ambient ultraviolet radiation and 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015;172:652-61.
286. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM, Jorde R. Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *Eur J Endocrinol* 2015;172:235-41.
287. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:393-404.
288. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1465-71.
289. Taes YE, Goemaere S, Huang G, et al. Vitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men. *Bone* 2006;38:701-7.
290. Winters SJ, Chennubhatla R, Wang C, Miller JJ. Influence of obesity on vitamin D-binding protein and 25-hydroxy vitamin D levels in African American and white women. *Metabolism* 2009;58:438-42.
291. Hahn TJ, Halstead LR, Haddad JG, Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *J Lab Clin Med* 1977;90:399-404.
292. Slovik DM, Neer RM, Ohman JL, et al. Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:243-8.
293. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Clinical review: Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:738-44.
294. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Regulation of vitamin D-1 α -hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol* 2000;164:339-48.
295. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, Abe M, Horiuchi N. Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrine* 2002;17:109-18.
296. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem* 2010;110:1314-23.
297. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin E, et al. Oral supplementation with 25(OH)D₃ versus vitamin D₃: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2012;27:160-9.

298. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1350-6.
299. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 2014;59:14-9.
300. Stamp TC. Intestinal absorption of 25-hydroxycholecalciferol. *Lancet* 1974;2:121-3.
301. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine* 2015;50:12-26.
302. Khomenko AV. [Cholecalciferol hydroxylation in rat hepatocytes under the influence of prednisolone]. *Ukr Biokhim Zh (1999)* 2013;85:90-5.
303. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493-501.
304. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288:1889-97.
305. McKiernan FE, Berg RL, Linneman JG. The utility of BMD Z-score diagnostic thresholds for secondary causes of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:1069-77.
306. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:846-52.
307. Stinson RA, Hamilton BA. Human liver plasma membranes contain an enzyme activity that removes membrane anchor from alkaline phosphatase and converts it to a plasma-like form. *Clin Biochem* 1994;27:49-55.
308. Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, Woitge HW, Seibel MJ, Vaananen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* 2001;47:597-600.
309. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002;30:886-90.
310. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, et al. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1058-69.
311. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
312. Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, Tabensky DA, Seeman E. The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998;37:292-9.
313. Zittermann A, Scheld K, Stehle P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:501-6.
314. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
315. Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;50:317-33.

316. Joshi N, Rajeshwari K. Deflazacort. *J Postgrad Med* 2009;55:296-300.
317. Avioli LV. Potency ratio--a brief synopsis. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 2:24-6.
318. Saviola G, Abdi Ali L, Shams Eddin S, et al. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:994-8.
319. Krogsgaard MR, Lund B, Johnsson B. A longterm prospective study of the equipotency between deflazacort and prednisolone in the treatment of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1995;22:1660-2.
320. Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. *BMC Neurol* 2003;3:7.
321. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:418-22.
322. Humphrey EL, Williams JH, Davie MW, Marshall MJ. Effects of dissociated glucocorticoids on OPG and RANKL in osteoblastic cells. *Bone* 2006;38:652-61.
323. Ferraris JR, Pasqualini T, Alonso G, et al. Effects of deflazacort vs. methylprednisone: a randomized study in kidney transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2007;22:734-41.
324. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine* 2015;49:628-34.
325. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001347.
326. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-61.
327. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:1401-10.
328. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769-74.
329. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565-70.
330. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479-87.
331. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011;63:325-8.
332. Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V, et al. Drug holidays: the most frequent type of noncompliance with calcium plus vitamin D supplementation in persistent patients with osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 2016;9:1771-9.
333. Rhodes LE, Webb AR, Berry JL, et al. Sunlight exposure behaviour and vitamin D status in photosensitive patients: longitudinal comparative study with healthy individuals at U.K. latitude. *Br J Dermatol* 2014;171:1478-86.