



UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

**LITIASIS RENAL CALCICA Y LA RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD
MINERAL ÓSEA**

**CALCIUM RENAL LITHIASIS AND THE RELATIONSHIP WITH BONE
MINERAL DISEASE**

MARIA DE LA SIERRA GIRÓN PRIETO

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado de Medicina Clínica y Salud Pública

Granada

2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María de la Sierra Girón Prieto
ISBN: 978-84-1117-338-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/74959>

**A mis padres.
A mis hijos.
A mi marido.**

No importa la lentitud con la que avances, siempre y cuando no te detengas.
Confucio.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Miguel Ángel Arrabal Polo por su dedicación e inestimable ayuda en las distintas etapas para la realización de esta tesis; además de por ser un ejemplo a seguir tanto profesional como personalmente. Gracias Migue.

Al Doctor Salvador Arias Santiago sin cuyo estímulo y soporte esta tesis no habría llegado a existir. Por tener la gran suerte de que la medicina nos diese a conocer, por ser un compañero de vida excepcional con el que me siento más que agradecida de tener nuestros hijos y con el que espero seguir siendo muy feliz por mucho tiempo.

A mis padres, por brindarme un futuro gracias a su esfuerzo y sacrificio diarios, por acompañarme y apoyarme siempre. Por ser unos abuelos estupendos y queridos. Especialmente a mi madre, que a pesar de lo que la vida le ha brindado siempre ha sabido superarlo con entereza, dándonos ejemplo. Gracias a ellos soy lo que soy. Os quiero.

A mis hijos, sois lo mejor que he hecho y que tengo en la vida y eso nunca cambiará.

A mis hermanos, por su acompañamiento y paciencia, por alegrarse de mis logros como si fuesen suyos. Sabéis que podéis contar conmigo para lo que necesitéis.

A mis abuelos (que en paz descansen), ya que estarían muy orgullosos de mí. Os echo de menos.

A mi familia y amigos por su apoyo, sabiendo que se alegran con cada paso profesional y personal que voy dando.

A mis compañeros, aquellos que voy descubriendo y redescubriendo, de los que aprendo tanto cada día; algunos de los cuales ya considero amigos. Siempre a vuestra disposición. Espero estar a la altura.

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS
DOCTORAL

1: **Girón-Prieto MS**, Del Carmen Cano-García M, Poyatos-Andújar A, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, Arrabal-Martín M, Arrabal-Polo MÁ. The value of hypercalciuria in patients with osteopenia versus osteoporosis. *Urolithiasis*. 2017 Jun;45(3):279-283. PMID: 27480097. Factor de impacto: 2,038 (Q2)

2: **Girón-Prieto MS**, Arias-Santiago S, Del Carmen Cano-García M, Poyatos-Andújar A, de Haro-Muñoz T, Abad-Menor F, Quesada-Charneco M, Arrabal-Polo MÁ, Arrabal-Martín M. Bone remodeling markers as lithogenic risk factors in patients with osteopenia-osteoporosis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Nov;48(11):1777-1781. PMID: 27376897. Factor de impacto: 1,564 (Q3)

3: **Girón-Prieto MS**, Del Carmen Cano-García M, Arrabal-Polo MÁ, Poyatos-Andujar A, Quesada-Charneco M, de Haro-Muñoz T, Arias-Santiago S, Arrabal-Martín M. Analysis of vitamin D deficiency in calcium stone-forming patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Aug;48(8):1243-6. Factor de impacto: 1,564 (Q3)

4: Arrabal-Polo MA, **Girón-Prieto MS**, Cano-García Mdel C, Poyatos-Andujar A, Quesada-Charneco M, Abad-Menor F, Arias-Santiago S, Zuluaga-Gomez A, Arrabal-Martín M. Retrospective review of serum and urinary lithogenic risk factors in patients with osteoporosis and osteopenia. *Urology*. 2015 Apr;85(4):782-5. Factor de impacto: 2,187 (Q2)

5: Arrabal-Polo MÁ, Cano-García M del C, **Girón-Prieto MS**, Arrabal-Martín M. Hyperparathyroidism in patients with stones. Influence of deficit 25-OH vitamin D. *Aten Primaria*. 2016 May;48(5):340. Factor de impacto: 1,042 (Q3)

6: Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, Cano-García Mdel C, Quesada-Charneco M, Abad-Menor F, **Girón Prieto MS**, de Haro Muñoz T, Arrabal-Polo MA. The importance of calciuria as lithogenic factors in patients with osteopenia/osteoporosis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Mar;47(3):445-9. Factor de impacto: 1,292 (Q3)

PUBLICACIONES EN CONGRESOS DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL

Girón Prieto MS, Moreno M, Cano MC, Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M. Estudio comparativo de factores litogénicos en pacientes con osteopenia vs osteoporosis. 35º Congreso de la semFYC. Gijón. 11-13 de Junio de 2015

Arrabal M, Poyatos A, Cano MC, Canales N, Abad F, **Girón Prieto MS**, de Haro T, Arrabal MA. Estudio de factores litogénicos en pacientes con osteopenia/osteoporosis respecto a pacientes con litiasis y grupo control. LXXX Congreso Nacional de Urología. Salamanca 13 de Junio de 2015.

Valderrama P, Poyatos A, Abad F, Quesada M, **Girón Prieto MS**, Cano MC, Arias S, Arrabal M. Bone mineral density in women with recurrent calcium stones: results of case-control study. Urology 84 (4 Supplement 1), October 2014: S343-

Arrabal MA, Cano MC, Poyatos A, **Girón Prieto MS**, Quesada M, Abad F, Zuluaga A, De Haro T, Arrabal M. Estudio de los factores litogénicos y de los marcadores óseos en pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis y en pacientes con litiasis cálcica. XXVII Congreso de la Asociación Andaluza de Urología. Almería 16-17 de Octubre 2014

RESUMEN

Introducción

La litiasis renal cálcica y la enfermedad metabólica ósea (osteopenia/osteoporosis) constituyen dos enfermedades muy prevalentes en Atención Primaria, que suponen un importante gasto sanitario y además generan una gran morbilidad en los pacientes. La litiasis renal cálcica tiene un origen multifactorial en el que se han implicado alteraciones del metabolismo fosfocálcico, déficit de inhibidores de la cristalización o factores anatómicos entre otros. Estudios recientes muestran que existe una relación entre la litiasis cálcica renal y la pérdida de densidad mineral ósea, aunque no se ha establecido claramente la relación entre ambas patologías. Conocer los mecanismos fisiopatogénicos que relacionan ambas enfermedades será muy importante para poder establecer un tratamiento preventivo y realizar un diagnóstico precoz en aquellos casos en los que sea posible, por ello se requieren más estudios que analicen los factores litogénicos en aquellos pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis para determinar la presencia de alteraciones bioquímicas precoces en suero u orina y que puedan favorecer el riesgo futuro de litiasis. El objetivo principal de esta tesis doctoral es analizar la prevalencia de factores de riesgo litogénico en suero y orina, metabolismo fosfo-cálcico y marcadores de remodelado óseo en pacientes con osteopenia-osteoporosis. Secundariamente se analizó la deficiencia de vitamina D en pacientes con litiasis renal.

Material y métodos

Se han incluido pacientes diagnosticados de litiasis renal cálcica, osteopenia y osteoporosis y sujetos control sin patología relevante. Los pacientes con litiasis renal pertenecen a la Unidad de Litiasis y Endourología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada que es centro de referencia. Los pacientes con osteopenia-osteoporosis se han reclutado en el Servicio de Endocrinología del mismo hospital y los sujetos control pertenecen a las consultas de Urología y Dermatología de los Hospitales Universitarios de Granada, que consultaban por patología banal y sin antecedentes de litiasis renal ni osteopenia-osteoporosis ni patologías asociadas. En todos los pacientes incluidos se han estudiado parámetros de riesgo litogénico en sangre, orina en ayunas y orina de 24h.

Además, se han estudiado marcadores de resorción ósea, metabolismo fosfocálcico y vitamina D, así como estudios clínicos de hiperparatiroidismo.

Resultados

Los pacientes con osteopenia/osteoporosis presentan una mayor prevalencia de hipocitraturia y de hipercalciuria en relación con los sujetos control, pero inferior a los individuos con litiasis grave. Los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis presentan una mayor prevalencia de factores de remodelado óseo asociados con actividad litogénica como son β -crosslaps $>0,311$ ng/ml (92,5 vs. 59%), osteocalcina $>13,2$ ng/ml (71,6 vs. 44,3%), β -crosslaps/ osteocalcina $>0,024$ (77,6 vs. 52,5% para pacientes y controles respectivamente) y un incremento significativo del cociente calcio/creatinina tanto en orina de ayunas como en orina de 24h. También se observó una correlación lineal significativa entre el β -crosslaps y la calciuria de 24h y el cociente calcio/creatinina de 24 horas. Además, aquellos pacientes que presentan una densidad mineral ósea por debajo de -1 (T score <-1) y que tienen litiasis renal presentan unos valores significativamente superiores de calciuria.

El riesgo de hipovitaminosis D fue dos veces superior en aquellos pacientes con litiasis renal en relación al grupo control y con diferencias significativas en los valores medios de vitamina D en ambos grupos. Además, aquellos pacientes con antecedentes de litiasis y deficiencia de vitamina D presentaron niveles significativamente más elevados de iPTH.

Conclusiones

Los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis presentan factores de riesgo litogénico metabólico como son la hipercalciuria y la hipocitraturia. Además, los marcadores de resorción ósea son significativamente superiores en los pacientes con osteopenia-osteoporosis en relación al grupo control. Los pacientes con litiasis renal cálcica presentan una mayor prevalencia deficiencia de vitamina D que se relacionó con niveles superiores de iPTH. La osteopenia-osteoporosis y la litiasis renal cálcica presentan alteraciones metabólicas comunes por lo que es necesario un manejo holístico e integral de ambos procesos en Atención Primaria y Especializada.

ABSTRACT

Introduction

Calcium renal lithiasis and metabolic bone disease (osteopenia / osteoporosis) are two very prevalent diseases in Primary Care, which represent a significant health expense and also generate great morbidity in patients. Calcium renal lithiasis has a multifactorial origin in which alterations in phospho-calcium metabolism, deficiency of crystallization inhibitors or anatomical factors, among others, have been implicated. Recent studies show that there is a relationship between renal calcium lithiasis and loss of bone mineral density, although the relationship between both pathologies has not been clearly established. Knowing the physiopathogenic mechanisms that relate both diseases will be very important to be able to establish a preventive treatment and make an early diagnosis in those cases in which it is possible, for this reason more studies are required that analyse the lithogenic factors in those patients with osteopenia-osteoporosis without lithiasis to determine the presence of early biochemical alterations in serum or urine and that may favour the future risk of lithiasis. The main objective of this doctoral thesis is to analyse the prevalence of lithogenic risk factors in serum and urine, phospho-calcium metabolism and bone remodelling markers in patients with osteopenia-osteoporosis. Secondarily, vitamin D deficiency was analysed in patients with kidney stones.

Material and methods

Patients diagnosed with calcium kidney stones, osteopenia and osteoporosis and control subjects without relevant pathology have been included. Patients with kidney stones belong to the Lithiasis and Endourology Unit of the San Cecilio University Hospital in Granada, which is a reference center. The patients with osteopenia-osteoporosis have been recruited in the Endocrinology Service and the control subjects belong to the Urology and Dermatology Departments of the Hospitals of Granada, who consulted for trivial pathology and without a history of renal lithiasis or osteopenia-osteoporosis or pathologies associated. In all included patients, the lithogenic risk parameters were studied in blood, fasting urine and 24-hour urine. In addition, markers of bone resorption, phosphocalcic metabolism and vitamin D have been studied, as well as clinical studies of hyperparathyroidism.

Results

Patients with osteopenia/osteoporosis have a higher prevalence of hypocitraturia and hypercalciuria in relation to control subjects, but lower than individuals with severe lithiasis. Patients with osteopenia-osteoporosis without lithiasis present a higher prevalence of bone remodeling factors associated with lithogenic activity such as β -crosslaps > 0.311 ng / ml (92.5 vs. 59%), osteocalcin > 13.2 ng / ml (71.6 vs. 44.3%), β -crosslaps / osteocalcin > 0.024 (77.6 vs. 52.5% for patients and controls respectively) and a significant increase in the calcium/ creatinine ratio both in fasting urine and in 24h urine. A significant linear correlation was also observed between β -crosslaps and 24-hour calciuria and the 24-hour calcium/ creatinine ratio. In addition, those patients who have a bone mineral density below -1 (T score <-1) and who have kidney stones have significantly higher calciuria values.

The risk of hypovitaminosis D was twice higher in those patients with kidney stones in relation to the control group and with significant differences in the mean values of vitamin D in both groups. Furthermore, those patients with a history of lithiasis and vitamin D deficiency had significantly higher levels of iPTH.

Conclusions

Patients with osteopenia-osteoporosis without lithiasis present metabolic lithogenic risk factors such as hypercalciuria and hypocitraturia. Furthermore, bone resorption markers are significantly higher in patients with osteopenia-osteoporosis in relation to the control group. Patients with calcium kidney stones have a higher prevalence of vitamin D deficiency, which was related to higher levels of iPTH. Osteopenia, osteoporosis and calcium renal lithiasis present common metabolic alterations, which is why a holistic comprehensive management of both processes is necessary in Primary and Specialized Care.

ÍNDICE

I.- ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA: OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	16
1.- Concepto y epidemiología de la osteopenia/osteoporosis	16
2.- Etiopatogenia	23
3.- Clínica	28
4.- Diagnóstico	29
5.- Tratamiento	38
II.- LITIASIS RENAL CALCICA	55
1.- Concepto, epidemiología y litogénesis	55
2.- Etiopatogenia y factores de riesgo de litiasis cálcica	58
3.- Clínica y diagnóstico de la litiasis renal cálcica	61
4.- Tratamiento de la litiasis renal cálcica	64
III.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	67
IV.- OBJETIVO GENERAL	68
1.- Objetivo principal	
2.- Objetivos secundarios	
V.- SUJETOS Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	70
VI.- APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PROPUESTO	71
VII.- PROBLEMAS ÉTICOS	72
VIII.- DIFUSIÓN DE RESULTADOS Y PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL	73
IX.- DISCUSIÓN	136
X.- LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS	144

XI.- CONCLUSIONES	145
XII.- BIBLIOGRAFÍA	146

I.- ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA: OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS

1.- Concepto y epidemiología de la osteopenia/osteoporosis

La osteoporosis es un desorden esquelético sistémico común caracterizado por baja masa ósea con alteración de la estructura y de la fuerza ósea que predispone a fragilidad ósea y aumento del riesgo de fractura (Ensrud KE, 2017). La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente (NIH consensus development panel, 2001).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido umbrales de diagnóstico para la baja masa ósea y la osteoporosis en función de las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con una población de referencia de adultos jóvenes (T-score >-1). Pacientes con valores de DMO superiores a -1 desviaciones estándar (DE) se consideran normales; valores de DMO entre -1 a -2.5 DE se considera osteopenia y pacientes con valores <-2.5 se considera osteoporosis (medidos en columna lumbar, cuello de fémur y cadera total); mientras que, se considera osteoporosis establecida cuando a lo anterior se asocia fractura osteoporótica (WHO, 1994). Las localizaciones principales de dichas fracturas son la extremidad proximal de fémur, vértebras, húmero y extremidad distal del radio (Cummins, 2002).

La masa ósea disminuye y el riesgo de fracturas aumenta a medida que las personas envejecen. La frecuencia de las fracturas de cadera aumenta entre un 1% y un 3% al año en la mayoría de las zonas del mundo (Cummins, 2002).

Según un informe de cirugía general en EE.UU (OSG, 2004), aproximadamente 10 millones de estadounidenses mayores de 50 años padecen osteoporosis, y otros 34 millones están en riesgo de padecer la enfermedad. Las fracturas osteoporóticas en EE.UU son muy comunes y se estima que 1,5 millones sufren fracturas por fragilidad cada año. En Reino Unido se observa una presencia de enfermedad similar, con estudios epidemiológicos que plantean la hipótesis de que una de cada dos mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida (Clynes, 2020).

En general, la incidencia de fractura por osteoporosis está aumentando fundamentalmente debido a una mayor esperanza de vida. El Scorecard for Osteoporosis in Europe (SCOPE), que inicia su actividad hace más de 20 años con una serie de auditorías regionales de la International Osteoporosis Foundation (IOF), tiene como objetivo crear conciencia sobre la atención de la osteoporosis en Europa y permite comparar la calidad de la atención de la osteoporosis en los 27 estados miembros de la Unión Europea (EU27), junto con el Reino Unido y Suiza (denominados juntos EU27 + 2). Datos recogidos en España: Hombres con osteoporosis 612.272, mujeres con osteoporosis 2.332.998 (total de casi 3 millones) con una prevalencia en hombres >50 años del 6.8%, 22.6% en mujeres >50 años y del 5.4% en población total (Kanis JA, SCOPE 2021).

La osteoporosis y los 4,3 millones de fracturas por fragilidad que causa cuestan a los sistemas sanitarios de Europa más de 56.000 millones de euros cada año según los datos de 2019 (Kanis JA, SCOPE 2021).

La masa ósea es un determinante de la resistencia ósea, y la masa ósea de un individuo en la edad adulta depende del crecimiento esquelético máximo alcanzado durante la infancia y la adolescencia hasta la tercera o cuarta década de la vida (con diferencias en el momento debido a variables genéticas, hormonales y ambientales y al sitio esquelético (tipo de hueso) y al método de medición de la densidad mineral ósea (Duncan, 2011; Estrada K, 2012) y la tasa subsiguiente de pérdida ósea a partir de entonces (Burrows, 2007).

Por tanto, el riesgo de fractura debería ser mayor cuando la masa ósea y la resistencia ósea sean menores; de hecho, la incidencia de fracturas por edad tiene una distribución bimodal, con picos en los jóvenes y los ancianos (Curtis, 2016).

En los jóvenes, las fracturas ocurren más frecuentemente en hombres, mientras que a partir de los 50 años predominan en las mujeres, y las tasas se vuelven aproximadamente el doble que en los hombres. Las fracturas de huesos largos, como resultado de un traumatismo, son el tipo de fractura más común que se observa en los jóvenes. Sin embargo, los estudios sugieren que (además de la extensión del trauma) la masa ósea es, no obstante, un factor de riesgo relevante e importante de fractura en este grupo demográfico (Goulding, 2000). En las personas mayores, el antebrazo, la cadera y las vértebras son los sitios más susceptibles a fracturas (EPOS, 2002). Las fracturas de cadera y columna se asocian con un aumento de la tasa de mortalidad del 10% al 20% (Riggs, 1995; Ioannidis G, 2009). Las fracturas pueden provocar limitación de la

deambulaci3n, depresi3n, p3rdida de independencia y dolor cr3nico (Poole, KE, 2006; Adachi JD, 2010).

La osteoporosis ocurre con mayor frecuencia en mujeres posmenop3usicas. Existen numerosas recomendaciones con respecto a la evaluaci3n y el tratamiento de la osteoporosis en esta poblaci3n. La osteoporosis masculina tambi3n ha ganado atenci3n como un problema de salud p3blica cada vez mayor.

Tanto las fracturas como la masa 3sea baja son menos frecuentes en las mujeres premenop3usicas. La baja masa 3sea, cuando est3 presente, puede estar relacionada con una adquisici3n de masa 3sea m3xima inadecuada y/o con una p3rdida 3sea continua. La p3rdida 3sea y/o las fracturas a menudo se pueden atribuir a una causa secundaria, como deficiencia de estr3genos, exposici3n a glucocorticoides o hiperparatiroidismo. El t3rmino osteoporosis idiop3tica se reserva para el subconjunto de mujeres sin etiolog3a aparente o causa secundaria conocida. Algunas mujeres con osteoporosis idiop3tica pueden tener una presentaci3n adulta de una etiolog3a primaria o gen3tica de fragilidad 3sea.

El diagn3stico de osteoporosis y las pautas para el tratamiento de la osteoporosis basados en la masa 3sea en mujeres posmenop3usicas generalmente no se aplican a las mujeres premenop3usicas, ya que la relaci3n entre la masa 3sea y el riesgo de fractura en las mujeres premenop3usicas no es la misma que en las mujeres posmenop3usicas.

Por lo tanto, ni las pautas de diagn3stico ni las pr3cticas de tratamiento basadas en mediciones de DMO en mujeres posmenop3usicas pueden aplicarse a esta poblaci3n m3s joven. De manera similar, la herramienta Fracture Risk Assessment (FRAX) no se puede utilizar para evaluar el riesgo de fractura seg3n la DMO en mujeres premenop3usicas. La Sociedad Internacional de Densitometr3a Cl3nica (ISCD) recomienda el uso de puntuaciones Z de DMO (comparaci3n con las normas de edad) en la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral y el radio distal, en lugar de puntuaciones T, y evitar el t3rmino osteopenia (ISCD, 2019). El uso de puntuaciones Z en esta poblaci3n ayuda a evitar la aplicaci3n de las implicaciones diagn3sticas y terap3uticas posmenop3usicas de la puntuaci3n T. Una puntuaci3n $Z \leq -2.0$ debe interpretarse como "por debajo del rango esperado para la edad" (ISCD, 2019).

Algunas mujeres pueden tener un pico de masa ósea bajo determinado genéticamente. Otras mujeres pueden haber acumulado menos hueso de lo esperado debido a situaciones (p. ej., Medicamentos, mala nutrición, deficiencia de estrógenos) que ocurrieron durante la adolescencia y ya no están presentes en el momento de la evaluación. En cualquier caso, se espera que estas mujeres tengan una DMO estable, aunque la DMO sea baja. Esto contrasta con las mujeres con descensos continuos de la DMO que pueden tener una causa secundaria continua. Las mediciones en serie de DMO son útiles para hacer esta distinción.

Si hay una sola medición de la DMO, la obtención de marcadores séricos o urinarios del remodelado óseo puede proporcionar información útil. Las muestras deben recogerse en ayunas para una interpretación adecuada. Si los marcadores de resorción se elevan por encima del rango premenopáusico, es más probable que continúe la resorción ósea. Sin embargo, el rango de normalidad es amplio en mujeres premenopáusicas, lo que dificulta la interpretación (Rubin MR, 2005). Además, los marcadores de resorción ósea deben interpretarse de acuerdo con la edad del paciente. La adolescencia y la edad adulta temprana se caracterizan por un modelado óseo activo y aumentos fisiológicos en los marcadores del recambio óseo. Además, se esperan marcadores de recambio óseo elevados después de una fractura reciente.

En hombres, como en mujeres, la incidencia de fracturas de cadera aumenta exponencialmente con la edad, aunque el aumento comienza aproximadamente 10 años después (Farmer ME, 1984). En todo el mundo, el 39% de las fracturas osteoporóticas anuales ocurren en hombres (Johnell O, 2006). Un hombre de 60 años tiene aproximadamente un 25% de probabilidades de sufrir una fractura osteoporótica durante su vida (Nguyen TV, 1996). A la edad de 85 años, más del 30% de los hombres tendrán una puntuación T en el cuello \leq a -2,5 (Trajanoska K, 2018), y a la edad de 90 años, uno de cada seis hombres tendrá una fractura de cadera. La prevalencia de fracturas vertebrales o de cadera en hombres mayores es aproximadamente un tercio de la de las mujeres (5-6% frente a 16-18%), y la fractura de Colles es una sexta parte (2,5 frente a 16%) (Melton LJ 3rd, 1992).

La tasa de mortalidad asociada con fracturas de cadera (von Friesendorff M, 2011; Haentjens P, 2010), así como con fracturas vertebrales y otras fracturas importantes (Center JR, 1999), es más alta en hombres que en mujeres. Además, los hombres son incluso menos propensos que las mujeres a ser evaluados o recibir terapia antirresortiva

después de una fractura de cadera (4.5% versus 49.5%, respectivamente) (Kiebzak GM, 2002; Feldstein A, 2003).

La evaluación del riesgo de fractura debe incluir la densidad mineral ósea (**DMO**) y los **factores de riesgo clínico** (Kanis JA, 2007).

El riesgo de fractura debe expresarse como riesgo absoluto, en lugar de relativo. El riesgo absoluto (RA) proporciona una mejor evaluación de la probabilidad de fractura y es más útil clínicamente para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de tratamiento. El uso de una herramienta de predicción del riesgo de fractura es útil para identificar la probabilidad de fractura durante un período de tiempo específico, generalmente 10 años (Marshall D, 1996).

La evaluación clínica del factor de riesgo por sí sola puede considerarse para la predicción de fracturas en regiones del mundo sin acceso a ninguna tecnología de medición de la DMO (Kanis JA, 2007; Kung AW, 2007). El modelo Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) permite estimar la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y fractura osteoporótica mayor con factores de riesgo clínico solamente cuando no se conoce la DMO (Kanis JA, 2008; WHO (FRAX), 2012; Leslie WD, 2012). Como ocurre con todas las herramientas clínicas, existen algunas limitaciones (incluyen la falta de una validación extensa en los pacientes tratados, la limitación a cuatro etnias (caucásica, negra, hispana, asiática) en EE.UU, la incertidumbre con respecto al rango de error con el riesgo de fractura y la falta de validación con las mediciones de la DMO por tecnologías distintas a la DXA (Leib ES, 2011; IOF, 2010)

Densidad Mineral Ósea (DMO)

Muchos estudios han demostrado que una DMO baja se asocia con un mayor riesgo de fractura (Kanis JA, 2005; Stone KL, 2003; Johnell O, 2005; Leslie WD, 2007; Black DM, 1992; Kannis JA, 2000; Marshall D, 1996; Cummings SR, 1993). Las personas con puntuaciones T-score de $\leq -2,5$ tienen el mayor riesgo de fractura. Sin embargo, debido a que hay más personas con osteopenia que con osteoporosis, el número absoluto de fracturas en sujetos con puntuaciones T en el rango de osteopenia es mayor que en aquellos con puntuaciones T en el rango de osteoporosis (Wainwright SA, 2005; Siris ES, 2004; Schuit SC, 2004; Cranney A, 2007). Dado que la mayoría de las fracturas ocurren en pacientes con puntuaciones T mayores que $-2,5$, las estrategias de tratamiento

que se basan únicamente en las pruebas de DMO pasarán por alto a muchos pacientes con riesgo de fractura que podrían beneficiarse de las intervenciones para reducir el riesgo de fractura.

Factores de riesgo clínicos

La evaluación de los factores de riesgo clínicos que son independientes de la DMO es importante para la predicción de fracturas. Además de la DMO, la edad avanzada, los antecedentes de fractura por fragilidad, el uso crónico de glucocorticoides, el índice de masa corporal (IMC) bajo, los antecedentes parentales de fractura de cadera, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y los marcadores de recambio óseo son los factores de riesgo que se ha demostrado que son más importantes.

También factores de riesgo que están relacionados con una DMO baja, ya sea debido a una inflamación subyacente, mala absorción, excreción renal de calcio o medicamentos utilizados para tratar las enfermedades, como son: Artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, fibrosis quística, hipertiroidismo previo, diabetes tipo 1 y 2, enfermedad renal, hipogonadismo hipogonadotropo, hiperhomocisteinemia, menopausia precoz, enfermedad de células falciformes, deficiencia de vitamina D, movilidad funcional reducida, caídas recurrentes o uso de ayudas para caminar, fármacos (agentes de privación de andrógenos, inhibidores de la aromataza, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tiazolidinedionas y los anticonvulsivos), demencia, mala salud o fragilidad, fractura previa entre los 20 y 50 años, historia previa de cáncer de mama, hiponatremia asintomática leve, depresión, sedentarismo, deficiencia de vitamina B12, etc... (Kanis JA, 2002; Robbins J, 2007; Liu H, 2008; Kung AW, 2007; Kanis JA, 2001; Cauley JA, 2007; Center JR, 2007; Klotzbuecher CM, 2000; Kanis JA, 2004; Hodsmann AB, 2008; Gehlbach S, 2012; Van Staa TP, 2000; Cummings SR, 1995; Ensrud KE, 1997; Langlois JA, 1998; Green AD, 2004; Ward KD, 2001; Kanis JA, 2005; Berg KM, 2008; Mezuk B, 2008; Gregg EW, 1998).

La densidad mineral ósea (DMO) y los factores de riesgo clínicos pueden combinarse para proporcionar una mejor estimación del riesgo de fractura que la DMO o los factores de riesgo clínico por sí solos.

Calcio y vitamina D

En estudios observacionales, la deficiencia de vitamina D se asocia con osteoporosis, bajo rendimiento físico y un mayor riesgo de fracturas (Diamond T, 1998; Orwoll ES, 1996; Wicherts IS, 2007).

Aunque varios ensayos han informado de un efecto beneficioso del calcio o el calcio más vitamina D sobre la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores, los datos sobre las tasas de fracturas son más variables (Daly RM, 2006; Meier C, 2004; Dawson-Hughes B, 1997; Reid IR, 2008; Peacock M, 2000).

Hiper calciuria

Los pacientes con hiper calciuria pueden tener una DMO más baja de la esperada para la edad, particularmente aquellos en quienes la hiper calciuria persiste a pesar de una dieta baja en calcio (Pacifci R, 1990; Bataille P, 1991; Weisinger JR, 1996; Ghazali A, 1997; Borghi L, 1991; Vezzoli G, 2005).

2.- Etiopatogenia de la osteoporosis

A lo largo de la vida, los osteoclastos reabsorben periódicamente el hueso más viejo y lo reemplazan con hueso nuevo producido por los osteoblastos. Este proceso se conoce como remodelación ósea (Xiong J, 2011).

Un aumento excesivo de osteoclastos en relación con la necesidad de remodelación o una proporción insuficiente de osteoblastos en relación con la necesidad de reparación son los cambios fisiopatológicos basales de la osteoporosis (Manolagas SC, 2002).

El momento del pico de masa ósea no se conoce con certeza, pero probablemente ocurre en la tercera década de la vida en la mayoría de los individuos, con diferencias en el momento debido a variables genéticas, hormonales y ambientales y al sitio esquelético (tipo de hueso) y al método de medición de la densidad mineral ósea (DMO).

El pico de masa ósea bajo probablemente contribuya al desarrollo de osteoporosis más precoz. Sin embargo, la vejez, la deficiencia de esteroides sexuales, la oxidación de lípidos, la disminución de la actividad física, el uso de glucocorticoides y la propensión a las caídas son los determinantes más críticos del aumento del riesgo de fractura.

Una parte de la variación de la DMO entre los seres humanos tiene una base *genética*. Los estudios de todo el genoma han identificado hasta ahora aproximadamente 80 loci genéticos que influyen en la DMO (Duncan EL, 2011; Estrada K, 2012). Hasta la fecha, no hay estudios de asociación de todo el genoma sobre fractura o pérdida de DMO. Por lo tanto, no está claro si los mismos genes que determinan la DMO también afectan la tasa de pérdida ósea con la edad o el riesgo de fracturas.

Un número notable de estos loci están implicados en algún aspecto de la señalización de Wnt/beta-catenina, el receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK)/ligando RANK (RANKL)/eje de osteoprotegerina (OPG), o en la diferenciación de células mesenquimales. En los precursores de los osteoclastos, la activación de RANK inducida por RANKL son esenciales para la activación de los osteoclastos.

La señalización Wnt desvía las células madre mesenquimales a diferenciación de los osteoblastos. Los precursores de los osteoblastos maduros mejoran la resorción ósea al impulsar la osteoclastogénesis inducida por RANKL. La activación de la vía de señalización de Wnt en los osteoblastos maduros regula positivamente la OPG, que bloquea la osteoclastogénesis inducida por RANKL, lo que da como resultado la

inhibición de la resorción ósea (Xiong J, 2011; Kearns AE, 2008; Yasuda H, 1998; Hofbauer LC, 2001; Simonet WS, 1997; Boyle WJ, 2002; Takayanagi H, 2002; Kim MS, 2010).

También existe variación *étnica*: los afroamericanos tienen una DMO más alta y tasas más bajas de fracturas en muchos sitios esqueléticos, incluida la cadera, las vértebras y los miembros superiores e inferiores en comparación con los americanos de raza blanca. Es importante destacar que las diferencias de DMO tienden a reducirse en magnitud o eliminarse si se ajustan a las diferencias de tamaño corporal (Looker AC, 2012)

Los *factores ambientales* influyen en la adquisición de la masa ósea óptima que es en gran medida un reflejo de los aumentos en el tamaño corporal y las cargas esqueléticas. A medida que los niños crecen, aumentan tanto de peso corporal como de masa muscular, con un aumento de la fuerza muscular (Crabtree NJ, 2004).

La *actividad física* durante la niñez aumenta la masa y la densidad ósea, pero la preservación del aumento de la DMO requiere actividad física continua. Por el contrario, las enfermedades crónicas durante la infancia plantean numerosas amenazas para la salud ósea, lo que resulta en fracturas por fragilidad inmediatas o fracturas posteriores en la edad adulta causadas por un pico de masa ósea subóptimo (Wetzsteon RJ, 2011). Los factores de riesgo de acumulación ósea alterada en estos niños incluyen: crecimiento deficiente, maduración retrasada, desnutrición, déficits musculares, disminución de la actividad física, inflamación crónica, fármacos como glucocorticoides, etc...

Los dos factores más importantes para el desarrollo de la osteoporosis tanto en mujeres como en hombres son: *La vejez y la deficiencia de estrógenos*. Sin embargo, se desconoce si los eventos moleculares y celulares responsables del desequilibrio entre la resorción y la formación en la vejez frente a la deficiencia de esteroides sexuales son similares o distintos, o si la deficiencia de esteroides sexuales contribuye a la involución del esqueleto dependiente de la edad y en qué medida. Debido a la disminución más rápida de la función ovárica en la menopausia en las mujeres y a una disminución más lenta de los niveles de andrógenos y estrógenos en los hombres a medida que avanza la edad, las dos condiciones se superponen inevitablemente, lo que hace imposible analizar

su contribución independiente al déficit anatómico acumulativo (Liu W, 2015; Almeida M, 2017; Ucer S, 2017).

Tanto en mujeres como en hombres, el equilibrio entre la formación y resorción ósea se vuelve progresivamente negativo con la edad. La pérdida ósea relacionada con la edad comienza inmediatamente después del pico de masa ósea para ambos sexos, pero la mayor parte de la pérdida ósea ocurre después de los 65 años. Sin embargo, los hombres tienen menos probabilidades de desarrollar osteoporosis que las mujeres por dos razones. Primero, porque ganan más hueso durante la pubertad y segundo, porque pierden menos hueso durante el envejecimiento ya que, a diferencia de las mujeres, los hombres no experimentan una pérdida abrupta de estrógenos.

La mayoría de las fracturas después de los 65 años ocurren en sitios del hueso predominantemente cortical (Zebaze RM, 2010).

La fuerza y la potencia muscular disminuyen entre un 10-20% por década después de los 50 años. Estas disminuciones obviamente influyen en el riesgo de caídas, y quizás la severidad de las caídas, pero también pueden influir en las cargas aplicadas a los cuerpos vertebrales durante las actividades diarias (Moreland B, 2020; Tinetti ME, 1995; Salkeld G, 2000; Johansson H, 2017). En la evaluación de todo paciente diagnosticado de osteoporosis (o de alto riesgo de fractura) cuando se objetiva una pérdida de altura o aumento de la cifosis torácica o ante dolor dorsolumbar de comienzo reciente o sin traumatismo se debe descartar fractura (acuñamiento) vertebral (Adams JE, 2016).

Linfocitos y citoquinas: Un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la médula ósea tanto en el envejecimiento como en la deficiencia de estrógenos se ha asociado con la expansión de los linfocitos T y B, la activación del factor nuclear kappa-B (NF-kB) y el aumento de la producción de citoquinas osteoclastogénicas, que incluyen interleucina IL-1, 6 y 7, el factor de necrosis tumoral (TNF), la prostaglandina E2, el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el receptor activador del ligando NF-kB (RANKL). Por el contrario, los estrógenos o los andrógenos no aromatizables disminuyen la activación de NF-kB y la producción de citoquinas (Almeida M, 2007; Almeida M, 2010)

El *exceso de glucocorticoides* endógenos o farmacológicos es una causa común de osteoporosis. Diferente de la forma posmenopáusica de la enfermedad, pero similar a la osteoporosis de la vejez: la tasa de remodelación es baja y la anomalía predominante

es la disminución de la formación de hueso. Además, reduce la resistencia ósea de forma desproporcionada a su efecto adverso sobre la masa ósea (Van Staa TP, 2003). La osteoporosis inducida por glucocorticoides con frecuencia se presenta con fracturas de la columna, las costillas y la cadera.

Los efectos adversos del exceso de glucocorticoides sobre el hueso son el resultado de efectos directos sobre los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (Jia D, 2006; Weinstein RS, 2002; Weinstein RS, 2000; Weinstein RS, 1998).

De las ideas anteriores, se deriva que los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el hueso son secundarios a los efectos sobre la manipulación del calcio y la producción de hormona paratiroidea (PTH) o esteroides gonadales. De hecho, el exceso de glucocorticoides suprime directamente la osteoblastogénesis, estimula fuerte y rápidamente la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y prolonga la vida útil de los osteoclastos. Pueden contribuir los cambios en la producción de factores de crecimiento locales, incluidos los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y sus proteínas de unión, y la señalización de la catenina Wnt-beta.

La producción de glucocorticoides endógenos y la sensibilidad a los efectos de los glucocorticoides aumentan con la edad, contribuyendo inexorablemente a los efectos de la vejez en el desarrollo de la osteoporosis. Tanto en el envejecimiento como en el hiperglucocorticoidismo farmacológico, el aumento de la apoptosis de los osteocitos puede explicar la pérdida de fuerza ósea que se produce antes de la pérdida de DMO y el desajuste entre la DMO y el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides (Weinstein RS, 2010; Weinstein RS, 2011; Manolagas SC, 2000).

Oxidación lipídica: Los estudios clínicos y epidemiológicos, así como los estudios en animales, indican un vínculo entre la osteoporosis, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares (Mani A, 2007; Parhami F, 2001).

La pérdida ósea y la calcificación vascular progresan en paralelo con el avance de la edad y la calcificación aórtica está inversamente relacionada con la densidad ósea y directamente relacionada con las fracturas en mujeres posmenopáusicas (Schulz E, 2004).

Las mujeres en el cuartil más alto para el aumento de la aterosclerosis exhiben una pérdida ósea anual cuatro veces mayor que las mujeres en el cuartil más bajo. La oxidación de lípidos juega un papel fundamental en el desarrollo de la aterogénesis (Navab M, 2004).

La hiperlipidemia conduce a la aterogénesis al promover la formación de formas oxidadas de colesterol y fosfolípidos de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estos restos modificados por oxidación, a su vez, inducen potentes respuestas inflamatorias en la matriz subendotelial de las arterias, lo que desencadena los cambios patogénicos que son en última instancia responsables de la generación de la lesión aterosclerótica (Steinberg D, 2010).

Los mismos restos oxidados causan inflamación esquelética y atenuación de la señalización de Wnt, la expresión del ligando de Wnt y la formación de hueso, lo que proporciona una explicación mecanicista del vínculo entre la aterosclerosis y la osteoporosis (Liu Y, 2016; Almeida M, 2009; Manolagas SC, 2007).

3.- Clínica

La osteoporosis no tiene manifestaciones clínicas hasta que se produce una fractura. Este es un hecho importante ya que muchos pacientes sin síntomas asumen incorrectamente que no deben tener osteoporosis y, por otro lado, muchos pacientes con dolor de cadera, espalda, pies, etc... asumen que sus molestias se deben a la osteoporosis (Sklarin PM, 2003). No debemos olvidar también que muchas fracturas vertebrales son asintomáticas (hasta dos tercios) y pueden diagnosticarse como un hallazgo incidental en las radiografías de tórax o abdomen. Las manifestaciones clínicas de las fracturas vertebrales sintomáticas incluyen dolor y pérdida de altura.

Como se ha comentado anteriormente las fracturas relacionadas con la osteoporosis se producen en localizaciones típicas, aunque en pacientes de edades avanzadas, casi todas las fracturas que se producen ante mínimos traumatismos se pueden considerar como osteoporóticas, ya que es una enfermedad sistémica que afecta a cualquier hueso (Cooper C, 1993; Sosa M, 1993).

Las fracturas de cadera son también relativamente comunes, afectando hasta al 15% de las mujeres y al 5% de los hombres a los 80 años de edad (Svedbom A, 2013). Estas pueden considerarse las más graves debido a que aumentan la tasa de mortalidad (10-20%) como ya se ha descrito previamente.

Además, pueden producirse fracturas del radio distal (fractura de Colles), estas son más comunes en las mujeres poco después de la menopausia, mientras que el riesgo de fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad.

4.- Diagnóstico

La osteoporosis se caracteriza por baja masa ósea, alteración de la microarquitectura y aumento de la fragilidad ósea. Se puede realizar un diagnóstico clínico de osteoporosis en presencia de:

- 1) Fractura por fragilidad, especialmente en columna, cadera, muñeca, húmero, costillas y pelvis o
- 2) puntuación $T \leq -2,5$ desviaciones estándar (DE) en cualquier sitio según la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) (Cosman F, 2014; Siris ES, 2014; Morin SN, 2014)

Otra opción para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas es la sugerencia de la National Bone Health Alliance de que se puede realizar un diagnóstico clínico de osteoporosis si existe un riesgo claramente elevado de fractura (Siris ES, 2014).

En EE. UU, por ejemplo, se puede realizar un diagnóstico clínico de osteoporosis cuando la probabilidad de fractura osteoporótica >10 años del FRAX es $\geq 20\%$ o la probabilidad de fractura de cadera a 10 años es $\geq 3\%$ (Cosman F, 2014; Siris ES, 2014).

Aplicabilidad de los criterios de la OMS:

Los umbrales de la OMS se eligieron en función del riesgo de fractura en mujeres blancas posmenopáusicas. Los valores umbral de diagnóstico similares para los hombres están menos definidos, aunque para cualquier DMO dada, el riesgo de fractura ajustado por edad es similar en hombres y mujeres (Johnell O, 2005).

Las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) para la aplicación de la clasificación de la OMS en la práctica clínica serían (ISCD, 2019):

- Mujeres posmenopáusicas y hombres ≥ 50 años: la ISCD recomienda que se utilicen los criterios de la OMS en mujeres posmenopáusicas y en hombres de 50 años o más.

- Mujeres premenopáusicas y hombres < 50 años: la ISCD aconseja que los criterios de la OMS no se utilicen en mujeres premenopáusicas ni en hombres menores de 50 años, porque la relación entre la DMO y el riesgo de fractura no es la misma en mujeres y hombres más jóvenes.

- Niños: la clasificación de la OMS no debe usarse en niños (hombres o mujeres menores de 20 años), y no se puede hacer un diagnóstico de osteoporosis en un niño basándose únicamente en criterios densitométricos. Deben usarse puntuaciones Z, no puntuaciones T, ya que no es apropiado comparar la DMO de alguien que aún no ha alcanzado la masa ósea máxima con la de un adulto que sí la ha alcanzado. La osteoporosis se puede diagnosticar en niños en función de la presencia de una fractura por compresión vertebral, o una puntuación $Z < -2$ en combinación con un historial de fractura significativo (ISCD Position-Pediatric, 2019).

Métodos de medición de DMO

La DMO baja se asocia con un mayor riesgo de fractura, independientemente de la técnica utilizada para la medición (Kanis JA, 2005; Stone KL, 2003; Johnell O, 2005; Leslie WD, 2007; Black DM, 1992; Kanis JA, 2000; Cummings SR, 1993; Marshall D, 1996; Bauer DC, 1995; Schott AM, 1995; Khaw KT, 2004; Bauer DC, 1997; Hans D, 1996; Glüer CC, 2004; Stewart A, 1996; Thompson P, 1998; Marín F, 2006; Seeley DG, 1991; Ross PD, 1991; Cummings SR, 1990).

Sin embargo, existen discrepancias en los valores T-score en diferentes sitios esqueléticos y con diferentes tecnologías. El aumento en el riesgo de fractura por disminución de 1 DE en la DMO (gradiente de fractura) varía con la técnica utilizada y el sitio esquelético medido. Por lo tanto, las puntuaciones T derivadas de diferentes sitios esqueléticos con diferentes tecnologías no son intercambiables (Kanis JA, 2002; Picard D, 2004).

En la práctica clínica, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es la única tecnología que se puede usar para la clasificación diagnóstica y es la tecnología más útil para monitorizar los cambios en serie de la DMO. Sin embargo, otras técnicas que miden diferentes sitios esqueléticos han demostrado la capacidad de predecir la probabilidad de fracturas. Por lo tanto, cuando la prueba de DMO por DXA no esté disponible, la evaluación del riesgo de fractura se puede realizar utilizando otras tecnologías (midiendo la columna lumbar, la cadera o los sitios esqueléticos periféricos) en combinación con la consideración de los factores de riesgo clínicos.

Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA): la DXA mide el contenido mineral óseo (BMC, en gramos) y el área ósea (BA, en centímetros cuadrados), luego calcula la BMD "área" (aBMD) en g/cm² dividiendo BMC por BA.

La DXA es el método más utilizado para medir la DMO porque proporciona mediciones muy precisas y exactas en sitios esqueléticos clínicamente relevantes (es decir, aquellos con consecuencias clínicas importantes cuando ocurre una fractura) y puede usarse para clasificación diagnóstica, incluido en el FRAX y, además, monitorizar la respuesta al tratamiento.

Las principales desventajas de DXA son que el instrumento es grande (no portátil); más caro que la mayoría de las tecnologías periféricas; y utiliza radiación ionizante, aunque en dosis muy bajas.

La *puntuación de Hueso Trabecular* (o Trabecular Bone Score: TBS) es un complemento de software disponible para sistemas DXA de última generación que ha sido autorizado por la FDA en EE.UU para su uso como complemento del análisis DXA y el examen clínico para evaluación del riesgo de fractura y el seguimiento de los efectos tratamiento. El TBS (valores bajos) se asocia con riesgo de fractura vertebral, de cadera y osteoporótica mayor en mujeres posmenopáusicas, con riesgo importante de fractura osteoporótica en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, y con riesgo de fractura de cadera y riesgo de fractura osteoporótica mayor en hombres mayores de 50 años (Silva BC, 2015; Shuhart CR, 2019). Puede incluirse en el algoritmo FRAX para estimar el riesgo de fractura (Martineau P, 2017).

DXA periférica (pDXA): los dispositivos pDXA son instrumentos portátiles que utilizan la misma tecnología que la DXA para medir la DMO en sitios periféricos, como el antebrazo, el calcáneo o el dedo. La evaluación de la predicción del riesgo de fractura con estos dispositivos se ve confundida por las diferencias técnicas, la variación en las definiciones de las regiones óseas de interés medidas y la falta de bases de datos de referencia estandarizadas para calcular las puntuaciones T. No obstante, los valores de puntuación T bajos en los sitios esqueléticos periféricos medidos con dispositivos pDXA se asocian con un mayor riesgo de fracturas (Marshall D, 1996; Bauer DC, 1995).

La pDXA periférica no se puede usar para la clasificación diagnóstica ya que los criterios de la OMS para la clasificación de la DMO no se aplican a la DMO en sitios esqueléticos que no sean la columna lumbar y la cadera. A pesar de la buena precisión en

general con pDXA, no es clínicamente útil monitorizar la terapia, ya que los cambios en la DMO en los sitios esqueléticos periféricos en respuesta a la terapia son muy lentos (Binkley N, 2006).

Ecografía cuantitativa (QUS): la QUS parece ser un buen predictor de fracturas en hombres y mujeres (Marín F, 2006), y es al menos tan buena como los factores de riesgo clínicos para identificar a los pacientes con alto riesgo de osteoporosis. Sin embargo, la QUS no se puede utilizar para la clasificación diagnóstica ya que los criterios de la OMS están en relación a los datos obtenidos por DXA. Tampoco se puede usar para monitorizar la respuesta al tratamiento ya que los cambios son demasiado lentos para ser clínicamente útiles.

La ecografía cuantitativa no mide la DMO sino la transmisión del ultrasonido a través de los huesos de las extremidades accesibles. Las ventajas que presenta es el menor costo y la falta de exposición a la radiación; también que las mediciones se realizan en calcáneo (hueso esponjoso similar a la columna). Es un buen predictor del riesgo de fractura osteoporótica (Bauer DC, 1995; Schott AM, 1995; Khaw KT, 2004; Bauer DC, 1997; Hans D, 1996; Glüer CC, 2004; Stewart A, 1996; Thompson P, 1998; Marín F, 2006; Dobnig H, 2007).

Tomografía computarizada cuantitativa o QCT: mide la DMO volumétrica (vBMD) en mg/cm³ en la columna y la cadera. Hay estudios que sugieren que la QCT de la columna puede ser un predictor ligeramente mejor del riesgo de fractura de la columna que la DXA anteroposterior de la columna (Yamada M, 1994; Pacifici R, 1990), quizás debido a la importante contribución del hueso trabecular a la fuerza del cuerpo vertebral (Genant HK, 1996). Sin embargo, otro estudio sugirió que la QCT de la columna no es superior a la DXA de la cadera en la predicción de fracturas no vertebrales (Mackey DC, 2007).

Las puntuaciones T de la cadera derivadas de QCT se han validado para diagnosticar la osteoporosis y la osteopenia con los criterios de la OMS para la clasificación de la DMO (Engelke K, 2015), pero no se recomiendan para su uso en la práctica clínica a menos que no se disponga de DXA, debido al nivel de exposición a radiación y al coste.

Nuevas tecnologías emergentes, algunos ejemplos:

La atenuación trabecular se puede medir en una tomografía computarizada (TC) clínica estándar obtenida para otra indicación clínica dibujando manualmente una región de interés. A modo de ejemplo, en los exámenes de TC abdominal de pacientes ≥ 65 años, la atenuación trabecular medida en L1 es un predictor del riesgo de fractura en cualquier sitio esquelético (Lee SJ, 2018).

La QCT periférica de alta resolución, la resonancia magnética de alta resolución y la microMRI miden las propiedades estructurales del hueso en los sitios periféricos (radio distal, tibia) in vivo. Las alteraciones de la microarquitectura detectadas por estas técnicas se han asociado con un aumento del riesgo de fractura (Link TM, 2012; Boutroy S, 2005).

Los modelos de ingeniería estructural de la cadera integran datos de cadera derivados de DXA con fuerzas aplicadas para estimar el riesgo de fractura de cadera (Yang L, 2009).

El análisis de elementos finitos utiliza modelos informáticos de imágenes y datos de QCT de la columna o la cadera para evaluar la resistencia ósea (Orwoll ES, 2009).

Todas estas tecnologías proporcionan información sobre las propiedades esqueléticas distintas de la DMO que determinan la resistencia ósea pero no se ha definido su papel en la práctica clínica. Estas técnicas se utilizan principalmente en entornos de investigación.

En las mujeres que son candidatas para la medición de DMO, los lugares de medición más adecuadas mediante DXA son columna y cadera ya que las fracturas en estos sitios tienen el mayor impacto en la salud de los pacientes.

La medición de la DMO de cadera también tiene el valor predictivo más alto de fractura de cadera. Además, si se plantea terapia farmacológica, la medición de la DMO de la columna es útil ya que muestra menos variabilidad y puede detectar respuestas a la terapia antes que la DMO de la cadera. Se realiza el diagnóstico de acuerdo con el T-score más bajo medido.

En todos los estudios, el riesgo de la mayoría de las fracturas es inversamente proporcional a la densidad ósea (Ross PD, 1991; De Laet CE, 1998; Genant HK, 1996; Kelly TL, 1988; Yamada M, 1994; Seeley DG, 1991; Hui SL, 1989; Cummings SR, 1993; Cummings SR, 1990).

El cribado de DMO no se recomienda de forma rutinaria para mujeres **premenopáusicas** (ISCD, 2019) salvo en las siguientes circunstancias:

Historia personal de fractura por fragilidad o causas secundarias conocidas de osteoporosis

Aunque actualmente no se recomienda el cribado de DMO de rutina en mujeres pre o perimenopáusicas, algunos estudios han mostrado resultados beneficiosos cuando la prueba de DMO se combina con educación sobre la salud ósea (Jamal SA, 1999; Jones G, 1999). Como ejemplo, en un estudio de 669 mujeres premenopáusicas (3.8% de fracturas), la educación sobre la osteoporosis junto con las pruebas de DMO dio lugar a cambios positivos en el estilo de vida (Jamal SA, 1999).

En mujeres **premenopáusicas** la etiología de la masa ósea baja puede estar relacionada con la imposibilidad de alcanzar la masa ósea máxima esperada, la pérdida ósea previa o la pérdida ósea continua. El objetivo de la evaluación es distinguir entre estos tres grupos, ya que el enfoque de tratamiento es diferente.

La evaluación generalmente comienza con una anamnesis completa, un examen físico y analítico con el objetivo de buscar posibles causas primarias y secundarias. Si esta evaluación inicial no es concluyente, es posible que la paciente tenga una causa primaria desconocida de masa ósea máxima subóptima o que las agresiones óseas ocurrieran en el pasado y ya no estuviesen activas.

Las mujeres premenopáusicas que acuden a consulta en el contexto de una fractura por fragilidad ósea o después de conocer una DMO baja (puntuación $Z \leq -2.0$) deben someterse a una evaluación para identificar posibles causas secundarias. Las mujeres premenopáusicas con una fractura por fragilidad requieren esta evaluación de identificación de causas secundarias incluso en ausencia de una DMO baja. Una causa secundaria de osteoporosis se puede encontrar en una proporción sustancial de mujeres premenopáusicas con osteoporosis (Khosla S, 1994; Khan AA, 2004), y la identificación de una condición contribuyente a menudo ayuda a guiar el manejo de la paciente.

La mayoría de las causas secundarias se pueden descartar con una adecuada historia clínica y examen físico. Las pruebas analíticas pueden ayudar a diagnosticar causas secundarias de osteoporosis, como enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo,

hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing o hipercortisolismo subclínico, menopausia precoz, enfermedad celíaca y otras formas de malabsorción, hipercalciuria idiopática o, en raras ocasiones, trastornos del tejido conectivo.

En **hombres** <50 años la ISCD recomienda que las mediciones de la DMO por sí solas no se utilicen para diagnosticar la osteoporosis (ISCD, 2017). En hombres <50 años con DMO baja ($Z \leq -2,0$), diagnosticaremos osteoporosis si hay antecedentes de fractura por fragilidad y, posiblemente, si existen otros factores de riesgo de osteoporosis (como tratamiento con glucocorticoides, hipogonadismo o hiperparatiroidismo)

Al igual que hemos comentado previamente, en varones, la evaluación inicial debe incluir la anamnesis y el examen físico, que pueden proporcionar una explicación de la masa ósea baja (p. Ej., Hipogonadismo, exceso de glucocorticoides), pruebas analíticas para descartar enfermedad renal o hepática, testosterona sérica, calcio, fosfatasa alcalina, 25-hidroxi-vitamina D y calcio y creatinina en orina de 24 horas. Otras alteraciones analíticas a tener en cuenta serían:

- PTH: para detectar hiperparatiroidismo primario: en general, lo medimos en hombres con hipercalcemia, hipercalciuria o antecedentes de cálculos renales.
- Estradiol: en hombres adultos con hipogonadismo adquirido, la deficiencia de estrógenos puede contribuir más a la pérdida ósea que la deficiencia de andrógenos (Finkelstein JS, 2016).
- Anticuerpos antitransglutaminasa para detectar enfermedad celíaca: por lo general, lo medimos en hombres que tienen un nivel bajo de 25-hidroxivitamina D y/o calcio urinario bajo.
- TSH: en hombres que toman levotiroxina o si hay hallazgos clínicos sospechosos de hipertiroidismo (p. Ej., Palpitaciones, intolerancia al calor, temblores).

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. En los adultos, el hueso se está remodelando constantemente, resorción ósea y formación de hueso. La resorción y reformación del hueso es importante para la reparación de microfracturas y para permitir la modificación de la estructura en respuesta al estrés y otras fuerzas biomecánicas. Las enfermedades óseas ocurren cuando se desajusta la formación y la resorción.

Los marcadores que son específicos para la *formación* de hueso incluyen:

fosfatasa alcalina específica de hueso, osteocalcina y propéptido N-terminal del procolágeno de tipo I (PINP).

Los marcadores específicos para la *resorción* ósea incluyen: telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX), el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX del que se “obtiene” el *betacrosslap*) y los enlaces cruzados de piridinolina.

La medición de los marcadores de remodelado ósea se complica por la gran variabilidad de los pacientes: edad, sexo, índice de masa corporal... (Hlaing TT, 2014; Bell KJ, 2012).

Estos problemas han limitado su uso generalizado en la práctica clínica. Sin embargo, si se utilizan marcadores de remodelado óseo bioquímicos en la práctica clínica (p. ej., para controlar el tratamiento de la osteoporosis), sugerimos utilizar los que se puedan medir con tecnología automatizada y que tengan una variabilidad relativamente pequeña, como por ejemplo el CTX o *betacrosslap*. La fosfatasa alcalina específica de hueso también es una opción en pacientes sin enfermedad hepática grave (González-Calvin JL, 2009).

La medición urinaria de N-telopéptido (NTX) y de C-telopéptido (CTX) en suero son considerados como los marcadores clínicamente más útiles de *resorción* ósea, mientras que la fosfatasa alcalina específica del hueso y el propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I son los marcadores de *formación* ósea clínicamente más útiles (Hannon R, 1998; Fink E, 2000).

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo predicen la tasa de pérdida ósea y, en algunos estudios, el riesgo de fractura (Vasikaran S, 2011). Sin embargo, los marcadores de remodelado óseo no tienen ningún papel en la selección de candidatos para las pruebas de densidad ósea o para el tratamiento de la osteoporosis. La decisión de medir la densidad ósea debe basarse en la edad y la presencia de factores clínicos de riesgo de fractura. De manera similar, la decisión de tratar a los pacientes debe basarse en la evaluación del riesgo de fractura utilizando la densidad mineral ósea (DMO) y los factores de riesgo clínicos.

Varios estudios han demostrado que los marcadores de remodelado óseo pueden ser útiles en la población para predecir las tasas de pérdida ósea (Bonde M, 1995; Bauer DC, 1999; Ross PD, 1998; Ivaska KK, 2008).

Otros estudios (van Daele PL, 1996; Garnero P, 1996; Garnero P, 2000; Gerdhem P, 2004; Delmas PD, 2006; Sornay-Rendu E, 2005; Meier C, 2005; Ivaska KK, 2010),

pero no todos (Bauer DC, 2009; Johnell O, 2004; Melton LJ 3rd, 2003; Crandall CJ, 2018), han demostrado que los marcadores de remodelado óseo elevados se asocian con un mayor riesgo de fractura vertebral y no vertebral en personas mayores, independientemente de la DMO.

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran que los marcadores de remodelado óseo son un factor de riesgo independiente de fractura, para un valor determinado de los marcadores, las tasas individuales de pérdida ósea y fractura son variables, lo que limita la utilidad de los marcadores de remodelado óseo para predecir el riesgo de fractura de un individuo (Burch J, 2014).

Existe interés en el uso de los marcadores de remodelado óseo para determinar si los pacientes deben interrumpir el tratamiento con bifosfonatos y cuándo deben reanudar el tratamiento, aunque no hay datos que respalden este enfoque (Bauer DC, 2019; Bauer DC, 2014).

5.- Tratamiento

Medidas no farmacológicas

Diversos estudios concluyen que mantener unos hábitos de vida saludables forman parte de las primeras medidas para prevenir la osteoporosis y evitar las fracturas (Hallstrom, 2006; Giampietro PF, 2010; Kanis, JA, 2005; Choi M, 2012; Kelley GA, 2012; Goodwin VA, 2014).

Las medidas de estilo de vida incluyen calcio y vitamina D adecuados, ejercicio físico (Howe TE, 2011) adaptado y con refuerzo del equilibrio y control del peso, dejar de fumar, prevención de caídas, evitar el consumo de alcohol, ingesta adecuada de proteínas, frutas, vegetales..., limitar la ingesta de cafeína, exposición solar adecuada... Por el contrario, se desaconsejan los ejercicios de alta fuerza o impacto (Goodwin VA, 2014; Tricco AC, 2017; Ekin, JA, 1993; L WC, 2009).

Calcio y Vitamina D

Una dieta óptima para el tratamiento (o prevención) de la osteoporosis incluye una ingesta adecuada de calorías (para evitar la desnutrición), calcio y vitamina D.

Las mujeres posmenopáusicas que obtienen una cantidad adecuada de calcio sólo con la ingesta dietética (aproximadamente 1000-1200 mg al día) no necesitan tomar suplementos. Las mujeres con una ingesta dietética inadecuada deben tomar calcio elemental suplementario (Eastell R, 1998).

Las mujeres también deben ingerir un total de 800 UI de vitamina D al día. La mayoría de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis requieren suplementos de vitamina D, ya que es difícil lograr los objetivos con la dieta sola. Otros pacientes susceptibles de este tipo de complemento serían personas >65 años con riesgo de fractura, con déficit de vitamina D, con exposición solar limitada o con aporte inadecuado (<800 UI) (Holick MF, 2011; Dawson-Hughes B, 2010; Mezquita Raya P, 2002).

En la osteoporosis premenopáusica o en varones con osteoporosis, generalmente se sugieren 1000 mg de calcio (total de dieta y suplemento) y 600 unidades internacionales de vitamina D al día (Cosman F, 2014).

Existe controversia en torno a los efectos de los suplementos de calcio sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, en concreto, si se excede la dosis máxima

recomendada (Sanders KM, 2010; Lewis JR, 2011; Chung M, 2016). Sin embargo, ni los suplementos de calcio, el aumento de la ingesta dietética de calcio ni los suplementos de vitamina D han demostrado aumentar la mortalidad por todas las causas (Langsetmo L, 2013) o cardiovascular (Chung M, 2016; Kopecky SL, 2016).

En el ensayo WHI (Women's Health Initiative), donde participaron 36,282 mujeres posmenopáusicas de 50 a 69 años (Wallace RB, 2011), no hubo ningún efecto de la suplementación con calcio y vitamina D sobre la ECV (Hsia J, 2007).

Otros efectos secundarios que puede provocar la suplementación son: nefrolitiasis (Heller HJ, 2000) y dispepsia y estreñimiento.

Algunos problemas médicos coexistentes pueden alterar la absorción/disponibilidad de calcio y vitamina D y predisponer a la osteoporosis. Las recomendaciones de suplementos de calcio y vitamina D pueden variar según la afección subyacente.

La evidencia que respalda el beneficio de la suplementación con calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis proviene en gran parte de ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo (Jackson RD, 2006; Daly RM, 2006; Meier C, 2004; Zhu K, 2008; Dawson-Hughes B, 1990; Reid IR, 1993; Dawson-Hughes B, 1997; Peacock M, 2000; Reid IR, 2006; Reid IR, 2008; Taid V, 2015).

Aunque varios ensayos han informado de un efecto beneficioso del calcio o del calcio más vitamina D sobre la densidad ósea en los adultos mayores (Jackson RD, 2006; Daly RM, 2006; Meier C, 2004; Zhu K, 2008; Dawson-Hughes B, 1990; Reid IR, 1993; Dawson-Hughes B, 1997; Peacock M, 2000; Reid IR, 2006; Reid IR, 2008; Tai V, 2005), los datos sobre las tasas de fracturas son más variables. Algunos ensayos han informado de una reducción de las fracturas (Chapuy MC, 1992; Dawson-Hughes B, 1997; Larsen ER, 2004; Cumming RG 1997), pero los ensayos aleatorizados más grandes no han mostrado ninguna reducción en el riesgo de fracturas con calcio más vitamina D (Jackson RD, 2006; Grant AM, 2005; Porthouse J, 2005; Salovaara K, 2010; Zhao JG, 2017; Chung M, 2011).

En el más grande de estos ensayos (Women's Health Initiative: WHI), el análisis de subgrupos reveló que la suplementación con calcio y vitamina D se asoció con una menor incidencia de fracturas en las personas más cumplidoras (Jackson RD, 2006). Es probable que los resultados se deban a diferencias en las poblaciones de pacientes (vivienda vs residencia de ancianos) y el diseño del estudio. Pocos ensayos evalúan los

niveles iniciales de vitamina D. Es poco probable que la suplementación con calcio y vitamina D en individuos que ya tienen una ingesta adecuada de calcio y niveles normales de vitamina D sea beneficiosa (Heaney RP, 2012).

Dieta

Cuando la enfermedad celíaca es un factor importante que contribuye a la osteopenia, una dieta sin gluten puede mejorar la DMO (Bai JC, 1997).

Los datos en la ingesta de proteínas en la densidad ósea son contradictorios. Mientras que algunos estudios sugieren que una mayor ingesta de proteínas puede estar asociada con un menor riesgo de fracturas de cadera (Wengreen HJ, 2004) y pérdida ósea (Schürch MA, 1998; Hannan MT, 2000; Rizzoli R, 2004; Kim J, 2013), otros sugieren que la ingesta alta de proteínas puede aumentar la resorción ósea y la excreción de calcio (Kerstetter JE, 1999). Por lo tanto, no se recomienda modificar la ingesta de proteínas como estrategia para prevenir la pérdida ósea.

Ejercicio

Las mujeres con osteoporosis (o para prevención) deben hacer ejercicio, a ser posible, diario. En estudios de cohortes prospectivas, el ejercicio se asoció con un riesgo reducido de fractura de cadera en mujeres mayores (Gregg EW, 1998; Feskanich D, 2002).

En un metanálisis de 10 ensayos, el ejercicio redujo la aparición de fracturas generales en adultos mayores (4,8% vs 10,9% en el grupo de control), (Kemmler W, 2013); sin embargo, la reducción de las fracturas vertebrales no fue estadísticamente significativa.

El ejercicio también tiene efectos beneficiosos sobre la DMO en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas (Friedlander AL, 1995; Howe TE, 2011).

En general, el efecto beneficioso del ejercicio sobre la DMO es pequeño. Todavía es incierto cómo el ejercicio a largo plazo afecta otras medidas de la arquitectura ósea. Por lo tanto, si el ejercicio reduce el riesgo de fractura, puede estar relacionado con cambios en parámetros distintos de la DMO o con un aumento de la fuerza muscular y una disminución del riesgo de caídas (Gregg EW, 1998; Turner CH, 1998).

Abstención tabáquica

Fumar acelera la pérdida de masa ósea. Un estudio, a modo de ejemplo, evaluó a gemelas que eran discordantes por fumar (Hopper JL, 1994). Fumar un paquete por día durante la vida adulta se asoció con una reducción del 5-10% en la densidad ósea. El tabaquismo también puede anular el efecto beneficioso de la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas (Kiel DP, 1992; Komulainen M, 2000). Esto puede estar mediado en parte por la aceleración del metabolismo de los estrógenos, lo que reduce las concentraciones séricas de estrógenos.

Otros

Existe un interés creciente en otras terapias no farmacológicas para la osteoporosis. En modelos animales, la estimulación mecánica de la vibración produjo efectos anabólicos en el hueso esponjoso y cortical (Rubin C, 2001; Christiansen BA, 2006).

Aunque las plataformas de vibración de cuerpo entero se han propuesto como una terapia no farmacológica para la osteoporosis posmenopáusica, los datos disponibles de ensayos aleatorizados muestran una mejora mínima o nula en la DMO con el uso de plataformas de vibración de cuerpo entero en comparación con la vibración simulada, caminar o ningún tratamiento (Slatkovska L, 2010; Slatkovska L, 2011; von Stengel S, 2011). En la mayoría de los ensayos, los datos se evaluaron por protocolo, en lugar de por intención de tratar. Ninguno de los ensayos evaluó los resultados de las fracturas. Además, la seguridad de la terapia de vibración en pacientes mayores no se ha examinado de forma adecuada. Por tanto, no existen datos suficientes para recomendar esta terapia en mujeres posmenopáusicas.

Medidas farmacológicas

Agentes antirresortivos

Bifosfonatos

El alendronato, el risedronato, el ibandronato y el ácido zoledrónico son eficaces tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis. Estos medicamentos aumentan la masa ósea y reducen la incidencia de fracturas.

Denosumab

No se considera terapia inicial para la mayoría de los pacientes con osteoporosis. Sin embargo, el denosumab podría usarse como terapia inicial en ciertos pacientes con alto riesgo de fractura, como los pacientes de edad avanzada que tienen dificultades con la dosificación de los bifosfonatos orales o que tienen insuficiencia renal. Además, el denosumab es una opción para los pacientes que son intolerantes o no responden a otras terapias (incluidos los bisfosfonatos)

En varios ensayos, se ha demostrado que denosumab mejora la DMO y reduce la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales en mujeres *posmenopáusicas*. Sin embargo, los datos emergentes han suscitado preocupación por un mayor riesgo de fractura vertebral después de la interrupción del tratamiento con denosumab. Si se suspende denosumab, se recomienda administrar una terapia alternativa (generalmente un bisfosfonato) para prevenir la pérdida rápida de hueso y la fractura vertebral (Gonzalez-Rodriguez E, 2020; Lyu H, 2020; Yu EW, 2020; Tsourdi E, 2020).

También se puede administrar teriparatida después de denosumab, aunque según el estudio DATA-Swite es preferible administrar primero teriparatida, seguida de denosumab (Leder BZ, 2015)

Efectos secundarios: En los ensayos clínicos de osteoporosis, en general, fue bien tolerado, sin evidencia de hipocalcemia sintomática, osteonecrosis de mandíbula o fibrilación auricular (Cummings SR, 2009; McClung MR, 2006; Bone HG, 2008; Khosla S, 2009).

Los efectos adversos más comunes (> 5% y más comunes que el placebo) fueron dolor de espalda, extremidades y musculoesquelético; hipercolesterolemia y cistitis. En informes posteriores a la comercialización, se ha notificado dolor osteomuscular y articular desde un día hasta varios meses después de la administración de denosumab (FDA, 2015; Wysolmerski JJ, 2012).

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) e inhibidores de la aromatasas:

Existen consideraciones no esqueléticas con los SERM que pueden desempeñar un papel importante en la selección de mujeres posmenopáusicas para la terapia, incluidos los posibles efectos beneficiosos sobre la reducción del riesgo de cáncer de mama, pero sin olvidar el aumento de los episodios tromboembólicos.

El raloxifeno inhibe la resorción ósea y reduce el riesgo de fractura vertebral, es el SERM de elección porque tiene datos de seguridad y eficacia de más tiempo y también reduce el riesgo de cáncer de mama. El raloxifeno generalmente se elige para la osteoporosis cuando existe una necesidad independiente de profilaxis del cáncer de mama (Cranney A, 2002; Seeman E, 2006).

El tamoxifeno es otro SERM que se utiliza principalmente para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama. Por lo general, no se usa para la osteoporosis, pero las mujeres posmenopáusicas que están en tratamiento con tamoxifeno para el cáncer de mama probablemente estén recibiendo una protección ósea eficaz.

El bazedoxifeno, está disponible en Europa y Japón para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con mayor riesgo de fractura. Aunque tiene una eficacia similar a la del raloxifeno para prevenir y tratar la osteoporosis posmenopáusica, existen pocos datos de seguridad a largo plazo y no se ha estudiado adecuadamente para la prevención del cáncer de mama (Crandall CJ, 2014; Barrett-Connor E, 2006).

Terapia hormonal (TH):

Ya no es un enfoque de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, debido al mayor riesgo de cáncer de mama, accidente cerebrovascular (ACV), tromboembolismo venoso (TEV) y quizás enfermedad coronaria (Rossouw JE, 2002).

Las posibles indicaciones de la TH en mujeres posmenopáusicas incluyen síntomas menopáusicos persistentes y mujeres con indicación de terapia antirresortiva que no pueden tolerar otros fármacos. En la Women's Health Initiative (WHI), tanto el tratamiento combinado de estrógenos/gestágenos como el de estrógenos aislados redujeron el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (Anderson GL, 2004).

Numerosos estudios aleatorizados y controlados con placebo, incluido el ensayo Women's Health Initiative (WHI), el ensayo Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI, 1996) y el HERSS (1998) (Marjoribanks J, 2017), han establecido

que la disminución posmenopáusica de la DMO es disminuída por los estrógenos, lo que reduce el riesgo de fractura (PEPI, 1996; Rossouw JE, 2002; Riis B, 1987; Prince RL, 1991; Aloia JF, 1994; Munk-Jensen N, 1988; Field CS, 1993).

Agentes anabólicos/osteoformadores

Hormona paratiroidea (o su análogo):

Los agentes anabólicos, teriparatida y abaloparatida, no se consideran terapia inicial para la mayoría de los pacientes. Los posibles candidatos para los agentes anabólicos incluyen hombres o mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave (puntuación T de $\leq -3,5$ incluso en ausencia de fracturas, o puntuación T de $\leq -2,5$ más una fractura por fragilidad), pacientes con osteoporosis que no toleran bifosfonatos o que tienen contraindicaciones para los bifosfonatos orales y pacientes que fracasan con otras terapias para la osteoporosis (fractura con pérdida de DMO a pesar del cumplimiento de la terapia).

A diferencia de los agentes antirresortivos, los agentes anabólicos activan la remodelación ósea, aumentando la formación ósea más que la resorción ósea y reduciendo así las fracturas (Rosen CJ, 2001).

La exposición crónica a PTH o PTHrP (como se observa en el hiperparatiroidismo primario o secundario) produce resorción ósea; sin embargo, se ha demostrado que la administración intermitente de PTH o PTHrP estimula la formación de hueso más que la resorción.

Con la introducción de las imágenes de alta resolución, se ha establecido que el tratamiento intermitente con PTH/PTHrP mejora la masa ósea trabecular más que la cortical. En la masa ósea trabecular, la PTH aumenta el grosor, el número y la conectividad (Jerome CP, 2001; Bilezikian JP, 2018). Como contraindicaciones podemos destacar: Hiperparatiroidismo primario o secundario, otros trastornos hipercalcémicos, mayor riesgo inicial de osteosarcoma, como aquellos con enfermedad ósea de Paget o elevación inexplicable de fosfatasa alcalina, metástasis óseas o neoplasias malignas esqueléticas, antecedentes de radioterapia previa que involucre el esqueleto o pacientes pediátricos/adultos jóvenes con epífisis abiertas.

En pacientes con neoplasias malignas no esqueléticas preexistentes, cálculos renales o insuficiencia renal, no se debe considerar el análogo de PTH/PTHrP a menos

que otros medicamentos no hayan evitado las fracturas y los beneficios superen los riesgos potenciales.

En un ensayo comparativo, tanto la teriparatida como la abaloparatida redujeron el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (Miller PD, 2016). En comparación, la teriparatida tiene mayor historial de seguridad, mientras que la experiencia con abaloparatida es limitada y se desconoce la seguridad a largo plazo.

Ambas se administran diariamente por vía subcutánea.

En cuanto a la duración del tratamiento, los ensayos de eficacia de fracturas duraron sólo de 18 a 21 meses. Por ejemplo, TOP (Greenspan SL, 2007), FPT (Neer RM, 2001) y otro ensayo comparador de abaloparatida en criterios de valoración vertebrales (ACTIVE, Miller PD, 2016).

El tratamiento con análogos de PTH/PTHrP debe limitarse a los más gravemente afectados y hasta dos años de duración.

Romozosumab:

Es un agente anabólico aprobado por la (FDA) en 2019 a partir de ensayos que muestran una reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con placebo o alendronato (FDA, 2019).

No se considera terapia inicial. Los posibles candidatos incluyen pacientes con múltiples fracturas por fragilidad, aquellos con alto riesgo de fractura que no pueden tolerar ninguna otra terapia para la osteoporosis o aquellos que fracasan con otras terapias para la osteoporosis (fractura con pérdida de la DMO a pesar de cumplir con la terapia).

Es un anticuerpo monoclonal anti-esclerostina. En los estudios observados, se obtiene una mayor formación de hueso y una masa ósea elevada y se reducen las fracturas.

Se administra vía subcutánea mensualmente durante un año (Kendler D, 2017; Cosman F, 2016; Saag KG, 2017).

En un estudio, más pacientes del grupo de romozosumab sufrieron eventos cardiovasculares graves (infartos miocárdicos y ACVs 0,8% vs 0,3%) (Saag KG, 2017). Se necesita una evaluación adicional para determinar la etiología de los eventos cardiovasculares. Mientras tanto, no se debe ofrecer romozosumab a mujeres con antecedentes previos o con mayor riesgo de infarto o de ACV.

Terapias no recomendadas

En los diversos estudios analizados hasta el momento no se recomienda utilizar la terapia combinada, ya que los beneficios adicionales en la DMO son pequeños y no hay ningún beneficio adicional comprobado en las fracturas.

Calcitonina. Tiene un efecto relativamente débil sobre la DMO y escasa eficacia antifractura en comparación con los bifosfonatos y la PTH (Downs RW Jr, 2000). Existe preocupación por su uso a largo plazo para la osteoporosis y un aumento en las tasas de cáncer.

Ranelato de estroncio: es un agente antirresortivo débil (O'Donnell S, 2006) y existen fármacos para la osteoporosis más eficaces.

Además, en Europa se interrumpió la comercialización y distribución en 2017 (Bolland MJ, 2017; Bolland MJ, 2016).

En 2014, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la restricción de su uso basándose en un análisis que mostraba un mayor riesgo de infarto de miocardio y otros riesgos graves (reacciones cutáneas graves, enfermedad tromboembólica) previamente identificados (O'Donnell S, 2006; EMA, 2014; Jonville-Bera AP, 2011). Sin embargo, en estudios observacionales posteriores (Reino Unido Clinical Practice Research Datalink y un estudio nacional danés), el riesgo de infarto de miocardio con el uso de ranelato de estroncio no aumentó (Cooper C, 2014; Svanström H, 2014).

Tibolona: es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas (Modelska K, 2002), se utiliza para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (Formoso G, 2016) y para el tratamiento de la osteoporosis en algunos países. Mejora la DMO en mujeres posmenopáusicas mayores con osteoporosis establecida y previene la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas tempranas sin osteoporosis (Luckey M, 2004; Gallagher JC, 2001; Bjarnason NH, 1996; Geusens P, 1991). También reduce el riesgo de fracturas vertebrales. El estudio Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT) así lo confirmó, además de en fracturas no vertebrales. Sin embargo, este ensayo se interrumpió antes de tiempo debido a un riesgo excesivo de ACV.

Las mujeres con mayor riesgo de fractura son las que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia farmacológica para la osteoporosis. Por lo tanto, es deseable

la selección de pacientes en función del riesgo de fractura, determinado por una combinación de la DMO y de los factores de riesgo clínicos.

Las recomendaciones de la National Osteoporosis Foundation (NOF) (Cosman F, 2014) son ampliamente aceptadas y los datos de los ensayos clínicos respaldan el uso de **bifosfonatos** para prevenir fracturas en estos pacientes:

- Mujeres posmenopáusicas con antecedentes de fractura por fragilidad o con osteoporosis según la medición de la (DMO) (puntuación $T \leq -2,5$).
- Mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con puntuación T entre -1.0 y -2.5. Calculamos el riesgo de fractura utilizando la herramienta FRAX. Un umbral razonable para definir un riesgo alto es una probabilidad de 10 años de fractura de cadera o fractura osteoporótica mayor combinada de $\geq 3.0\%$ o $\geq 20\%$, respectivamente.

La elección del tratamiento debe basarse en la eficacia, la seguridad, el coste-efectividad, la edad, las comorbilidades y la polimedicación y otros factores relacionados con el paciente (Crandall CJ, 2014; Eastell R, 2019; Barrionuevo P, 2019; Barrionuevo P, 2019; Shoback D, 2020).

El principal objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de las fracturas.

Todos los pacientes tratados con terapia farmacológica deben tener niveles séricos normales de calcio y 25-hidroxivitamina D antes de comenzar la terapia, y deben recibir calcio y vitamina D suplementarios si la ingesta dietética es inadecuada.

Las revisiones sistemáticas de los ensayos publicados entre 2005 y 2018 confirmaron que muchos fármacos previenen las fracturas en comparación con el placebo (Crandall CJ, 2014; Qaseem A, 2017; Viswanathan M, 2018). En un metaanálisis de 2019 de 107 ensayos que evaluaban terapias farmacológicas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, alendronato, ácido zoledrónico, risedronato, denosumab, romosozumab y estrógenos con progesterona redujeron el riesgo de fractura de cadera (Barrionuevo P, 2019).

Alendronato, ácido zoledrónico, risedronato, ibandronato, denosumab, abaloparatida, teriparatida, hormona paratiroidea humana recombinante (PTH 1-84), romosozumab, raloxifeno, bazedoxifeno, estrógenos con progesterona, tibolona y calcitonina redujeron el riesgo de fracturas vertebrales.

Los agentes anabólicos (teriparatida, abaloparatida, romosozumab) y denosumab se asociaron con la eficacia relativa más alta, aunque hay pocos ensayos que comparen directamente los fármacos en la prevención de fracturas.

A la hora de seleccionar un bifosfonato, alendronato y risedronato se mostrarían como primera elección ante su eficacia para reducir las fracturas vertebrales y de cadera; también usamos alendronato con mayor frecuencia, en parte debido a la evidencia directa que muestra un beneficio residual de la fractura en pacientes seleccionados después de completar un ciclo de tratamiento de cinco años (Black DM, 2006).

Contraindicaciones: los bifosfonatos orales **no** deben usarse en los siguientes casos:

- Como terapia inicial en pacientes con trastornos esofágicos (p. Ej., Acalasia, estenosis esofágica, várices esofágicas, esófago de Barrett) o con incapacidad para seguir los requisitos de dosificación (p. Ej., Permanecer erguido).
- Después de ciertos tipos de cirugía bariátrica en los que hay anastomosis quirúrgicas en el tracto gastrointestinal (GI) (p. Ej., Bypass gástrico en Y de Roux).

Los bifosfonatos orales e intravenosos no deben usarse de forma rutinaria en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y una TFGe <30 a 35 ml/min.

También debemos tener en cuenta si el paciente va a ser sometido a un procedimiento dental invasivo (extracciones, implantes) y valorar los factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.

Los bifosfonatos se absorben mal por vía oral (Gertz BJ, 1995) y deben tomarse con el estómago vacío para lograr una absorción máxima.

Para los pacientes que no pueden recibir bisfosfonatos o que son intolerantes a los mismos, la elección de otro fármaco depende del riesgo de fractura (p. Ej., Antecedentes de fracturas por fragilidad previas, puntuaciones T de DMO, comorbilidades), eficacia, efectos adversos y preferencias del paciente.

- Para las mujeres *posmenopáusicas* con un riesgo *muy alto* de fractura (p. Ej., Puntuación T de $\leq -3,0$ en ausencia de fractura por fragilidad, puntuación T de $\leq -2,5$ más una fractura por fragilidad, fracturas vertebrales graves o múltiples), sería conveniente usar un agente

anabólico (teriparatida, abaloparatida, romosozumab). De estos, la teriparatida, debido a la eficacia y los datos de seguridad a más largo plazo.

Si bien el uso de agentes anabólicos generalmente se reserva para personas con un riesgo muy alto de fractura, se pueden usar en pacientes con osteoporosis menos severa (p. ej, puntuación $T \leq -2.5$ sin una fractura por fragilidad) que no pueden tolerar bifosfonatos orales o intravenosos.

- Para pacientes con *alto* riesgo de fractura (p. ej, Osteoporosis por DMO en ausencia de fractura por fragilidad, puntuación $T > -2.5$ con fractura por fragilidad, fractura vertebral única), denosumab sería una buena opción, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

- Los efectos antirresortivos del raloxifeno son menores que los de los bisfosfonatos, el uso de este medicamento es mejor reservarlo para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin antecedentes de fracturas por fragilidad que no pueden tolerar ningún bisfosfonato o denosumab, o que tienen un mayor riesgo de invasión cáncer de mama.

En *Osteoporosis grave* en un ensayo doble ciego controlado con doble placebo que comparó teriparatida con risedronato en 680 mujeres posmenopáusicas (edad media 72,1 años) con osteoporosis grave, hubo menos fracturas vertebrales radiográficas nuevas en el grupo de teriparatida (5,4% vs 12%) y menos fracturas clínicas en todos los sitios (4,8% vs 9,8%) (Kendler DL, 2018). No hubo diferencia en la incidencia de fracturas no vertebrales y la mayoría de las mujeres había recibido al menos un medicamento para la osteoporosis.

Cuando se decide tratar con un agente anabólico, con mayor seguridad se usa teriparatida o abaloparatida. El romosozumab es una alternativa (Shoback D, 2020). La teriparatida tiene un largo historial de seguridad, mientras que hay menos experiencia con el uso a largo plazo de abaloparatida. El romosozumab induce una mayor respuesta en la DMO que la abaloparatida o la teriparatida, pero el tratamiento está indicado solo durante un año porque la experiencia clínica es limitada y los efectos secundarios a largo plazo son inciertos.

Debido a que el tratamiento con teriparatida/abaloparatida se limita a 18-24 meses, y romosozumab a 12 dosis (mensual), los pacientes con osteoporosis grave que se tratan inicialmente con un agente anabólico generalmente se tratan con un agente antirresortivo

(preferiblemente un bisfosfonato) después de la interrupción para preservar las ganancias en DMO logradas con el agente anabólico. Para las mujeres que no pueden tolerar los bisfosfonatos orales o intravenosos, el denosumab o el raloxifeno son alternativas posteriores a los agentes anabólicos. Aún no se ha establecido firmemente una reducción persistente en el riesgo de fracturas con el uso de terapia antirresortiva después de suspender la PTH.

La **duración** de la terapia debe individualizarse según las características del paciente. Este enfoque es en gran medida coherente con el de un grupo de trabajo de la Sociedad Estadounidense de Investigación Ósea y Mineral (Adler RA, 2016).

Para pacientes con *bajo* riesgo de fractura se sugiere suspender el medicamento (después de tres años para ácido zoledrónico, cinco años para alendronato o risedronato), ya que parece haber una DMO residual y un beneficio de fractura.

Para pacientes con *mayor* riesgo de fractura que toman alendronato o risedronato, se sugiere continuar el tratamiento pasado este tiempo, ya que los datos de los ensayos clínicos muestran el mantenimiento de la DMO y los beneficios de las fracturas sin un mayor riesgo de efectos adversos (Bone HG, 2004).

Para mujeres tratadas con ácido zoledrónico, continuaríamos la terapia hasta seis años. El alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico han demostrado su eficacia durante 10, 7 y 6 años, respectivamente (Bone HG, 2004; Mellström DD, 2004; Black DM, 2012; Fink HA, 2019).

Hay pocos datos para orientar sobre las decisiones de la duración del tratamiento (Fink HA, 2019; Siu A, 2019; Izano MA, 2020).

Una revisión sistemática mostró que después de tres a cinco años de tratamiento con bisfosfonatos, la continuación de bisfosfonatos en comparación con la interrupción redujo el riesgo de fractura vertebral radiográfica (ácido zoledrónico) y clínica (alendronato), pero no redujo la fractura no vertebral (Fink HA, 2019).

Se necesitan datos adicionales que examinen el riesgo de fractura después de la interrupción del tratamiento con bifosfonatos para definir mejor la duración del tratamiento para pacientes individuales y para el bifosfonato específico (Siu A, 2019).

Existe el concepto de vacaciones terapéuticas donde, por lo general, reiniciamos los bisfosfonatos dentro de los primeros cinco años de la suspensión del medicamento cuando ocurre cualquiera de las siguientes situaciones:

- Pérdida ósea reproducible (aproximadamente un 5%) en al menos dos mediciones DXA tomadas con al menos dos años de diferencia
- Evidencia de pérdida ósea en una medición de DXA en la columna y la cadera.
- Evidencia de pérdida ósea en una medición de DXA en cualquier sitio y acompañada de CTX por encima del límite superior del rango de referencia premenopáusico.

Como alternativa, los bifosfonatos se pueden reiniciar después de un período de vacaciones de tres a cinco años en mujeres que mostraron una mejoría durante su ciclo inicial de bifosfonatos y no tuvieron una fractura previa.

No hay datos que respalden una estrategia sobre otra para determinar cuándo reiniciar los bifosfonatos después de un período de vacaciones terapéuticas. En la práctica clínica, la decisión de reanudar el fármaco se basa a menudo en una combinación de factores, incluida la duración de las vacaciones, la disminución de la DMO, los factores de riesgo clínico de fractura, una nueva fractura osteoporótica y el aumento de los marcadores de recambio óseo (Adler RA, 2016; Watts NB, 2010; Lewiecki EM, 2011; McClung M, 2013; Adler RA, 2016)

Aunque la evidencia es escasa, los cambios en la DMO y en los marcadores de remodelado óseo podrían ayudar a tomar decisiones (Adler RA, 2016).

Tratamiento tras una fractura:

Un historial de fractura por fragilidad (traumatismo leve) es un factor de riesgo importante para una fractura posterior. Si un paciente aún no ha recibido tratamiento, debe iniciarse tratamiento (típicamente bisfosfonatos) en pacientes con fractura por fragilidad para prevenir una fractura posterior (Conley RB, 2020).

En pacientes con fracturas atípicas de fémur que han estado tomando bifosfonatos, se suspenden los bifosfonatos ya que se ha informado de un retraso en la curación en estos pacientes (Edwards BJ, 2013). Existe la preocupación teórica de que la terapia prolongada con bisfosfonatos pueda conducir a una supresión excesiva del recambio óseo ("hueso congelado") y una mayor fragilidad esquelética, lo que da como resultado una fractura

atípica (en particular, fracturas subtrocantéreas o diafisarias). El riesgo absoluto de una fractura atípica es bajo.

Como se ha comentado previamente, se recomienda la medición de la DMO para **mujeres premenopáusicas** con causas secundarias conocidas de osteoporosis o antecedentes de una fractura por fragilidad. Se recomienda una cantidad adecuada de calcio, vitamina D y ejercicio en todas las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea. En mujeres con una causa secundaria de baja DMO, el tratamiento debe dirigirse a esa causa. Para las mujeres premenopáusicas en edad fértil que toman o inician corticoides y que tienen amenorrea, puede ser conveniente asociar un anticonceptivo oral (si no está contraindicado). Los bifosfonatos son una opción para las mujeres con fracturas por fragilidad o pérdida ósea acelerada mientras reciben corticoides. La teriparatida es una opción alternativa para estas mujeres, siempre que las epífisis estén completamente fusionadas (siempre teniendo en cuenta los efectos secundarios de ambos tratamientos en un posible embarazo).

También como se ha comentado en algunos apartados previamente, el tratamiento de la osteoporosis en los **hombres** incluye medidas de estilo de vida, suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento hormonal o no hormonal.

Las medidas de estilo de vida incluyen ejercicio, dejar de fumar, asesoramiento sobre la prevención de caídas y evitar el consumo excesivo de alcohol.

En **hombres** con osteoporosis, también están indicados los suplementos de calcio y vitamina D. La dosis de calcio y vitamina D puede variar en personas con afecciones médicas coexistentes.

Si la osteoporosis se debe a otra afección, se debe tratar la causa secundaria.

Para hombres con osteoporosis que no tienen hipogonadismo (o en hombres con hipogonadismo que no reciben terapia con testosterona), estaría recomendada la terapia farmacológica no hormonal. En igual medida en hombres >50 años con osteopenia.

Para los hombres con hipogonadismo tratados con testosterona que tienen alto riesgo de fractura, es conveniente añadir tratamiento no hormonal a la terapia con testosterona.

En hombres en los que hay que añadir tratamiento no hormonal, los bisfosfonatos serían de primera línea (alendronato o risedronato) debido a los datos de ensayos clínicos que demuestran la eficacia en hombres con osteoporosis.

Para los hombres con osteoporosis grave y al menos una fractura por fragilidad que no toleran ninguno de los bifosfonatos disponibles se usaría teriparatida (Finkelstein JS, 2003) o denosumab.

Existen varios enfoques en el tratamiento y su *monitorización*, aunque no es así en el seguimiento o monitorización del mismo. En general se realiza una DXA al inicio de tratamiento y se repite a los dos años, si la DMO es estable o mejoró, un control menos frecuente a partir de entonces (Ensrud KE, 2014; Watts NB, 2012; Cosman F, 2014; Amory JK, 2004; Crandall CJ, 2014; Schwarz P, 2011; Papaioannou A, 2010; Qaseem A, 2017; Orwoll E, 2000; Ringe JD, 2009; Nayak S, 2017; Orwoll ES, 2003; Orwoll E, 2012).

En España, una serie de sociedades (SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN) han realizado unas recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19:

Los pacientes que durante esta época han tenido una fractura (fémur, pelvis, vertebral, húmero...) que precisen ingreso, es recomendable la valoración clínica durante el ingreso y posteriormente, al alta, consensuar y establecer conexión con su Médico de Familia para mantener y asegurar el seguimiento y adherencia del tratamiento. El estudio analítico se hará previo al inicio del tratamiento y las pruebas de imagen se restringirán a los casos de sospecha de fractura por fragilidad o que requieran diagnóstico diferencial. Con respecto a la DXO puede posponerse salvo que sea necesaria para realizar el inicio del tratamiento.

Con respecto a las recomendaciones no farmacológicas se recomienda (especialmente durante épocas de confinamiento) realizar ejercicio con carga en casa y medidas para evitar las caídas (Kirwan R, 2021; Izquierdo M, 2019).

Evitar hábitos tóxicos (alcohol, tabaco) y dieta saludable (proteínas y calcio) y exposición solar controlada.

En las recomendaciones farmacológicas, no se debe retrasar el inicio del tratamiento en pacientes de alto riesgo (cautela en los tratamientos con SERM o estrógenos con respecto a la infección por COVID-19) (Terpos E, 2020; Spiezia L, 2020).

Utilizar suplementos de calcio y vitamina D en aquellos pacientes que desde la ingesta dietética no consiguiesen llegar a los niveles adecuados. Además, hay varios estudios que han sugerido que mantener unos niveles de vitamina D adecuados podría ser beneficioso para la infección por COVID-19 (Casado E, 2021; Oristrell J, 2021; Tarazona-Santabalbina FJ, 2021).

Con respecto al resto de tratamientos, la mayor importancia es reforzar una buena adherencia al tratamiento y evitar la discontinuidad (en concreto con denosumab ya que como se ha comentado previamente puede tener efecto “rebote” y en algunos pacientes aumento del riesgo de fracturas vertebrales).

En caso de que las circunstancias sanitarias o del paciente no lo permitiesen, en los casos de denosumab, teriparatida o zolendrónico... una opción sería iniciar bifosfonatos orales.

Las revisiones tras fracturas deben realizarse según las indicaciones de Traumatología y posteriormente iniciar Rehabilitación según el tipo de fractura.

II.- LITIASIS RENAL CALCICA

1.- Concepto, epidemiología y litogénesis

La litiasis renal es un problema de salud global, con una prevalencia creciente (Morales Martínez A, 2021) y que genera una morbilidad importante en los pacientes que se produce y consume muchos recursos sanitarios (Alexander RT, 2021) en Atención Primaria y Especializada. Los Médicos de Atención Primaria tienen que estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de esta patología para evitar posibles complicaciones (Bishop K, 2020). La litiasis renal se caracteriza por la formación de cálculos (*lithos*: en griego significa piedra) que provocan una obstrucción de la vía urinaria y se manifiesta clínicamente como un cólico renal.

En relación a la epidemiología, es una patología muy frecuente y según el estudio NHANES, realizado en Estados Unidos (Scales CD, 2012), muestra una prevalencia global del 8,8%, afectando con mayor frecuencia a varones (10,6%) que a mujeres (7,1%), la implicación de la testosterona y los estrógenos en la formación de la litiasis podría explicar estas diferencias. Sin embargo, las diferencias por sexos no están claras porque estudios recientes muestran un aumento de prevalencia en mujeres (Gillams K, 2021, Crivelli JJ, 2021). Los estudios de prevalencia en nuestro país muestran datos variables, que oscilan entre el 0,1 y el 10% (Romero V, 2010), probablemente los datos se sitúen sobre el 5% (Sánchez-Martín, 2007). En relación a la edad, también se ha mostrado un aumento de la prevalencia en pacientes de mayor edad, según el estudio NHANES antes referido, el 5,1% de los pacientes de 20 a 39 años habían tenido un episodio de litiasis renal y este porcentaje era significativamente superior en los pacientes de más de 80 años (19,1%). La década de los 40 a 60 años es la que presenta una mayor incidencia (Morales Martínez A, 2021). Además, el estudio NHANES mostró que la litiasis es más frecuente en pacientes obesos, con diabetes o de raza blanca en relación a otras razas. Los factores genéticos también son importantes y hasta uno de cada cuatro pacientes presenta antecedentes familiares de litiasis renal. Algunas enfermedades con base genética conocida como la acidosis tubular renal, la cistinuria o xantinuria y la dihidroxiadeniuria se asocian con litiasis renal (Curham GC, 1997). Además, la influencia poligénica de múltiples loci ha sido estudiada recientemente implicándose a transportadores y canales,

iones, aminoácidos, receptores de calcio, o vías metabólicas de vitamina D, oxalato, cistina, purina, ácido úrico... (Howles SA, 2020). El papel de la dieta y la relación con la litiasis también ha sido muy estudiado, la ingesta elevada de líquidos se ha mostrado beneficiosa. Algunos productos como proteínas, exceso de lácteos o sal se asocian con una mayor excreción de ácido úrico, oxalato y calcio que favorece la litogénesis. No se recomienda un consumo superior a 150 g de proteína al día en pacientes con riesgo litiásico. En relación a la ingesta de calcio en la dieta, se recomienda que sea normocálcica, porque dietas muy restrictivas se han relacionado con un aumento del riesgo litiásico. Sí es importante recomendar reducir la ingesta de alimentos ricos en oxalato en aquellos pacientes con hiperoxaluria (acelgas, remolacha, espinacas, trigo, cacao, nueces...). Los cítricos y los zumos son una fuente importante de citrato por lo que serían útiles en pacientes con hipocitraturia. (Siener R, 2021; Ferraro PM, 2020)

La recurrencia de la litiasis es frecuente en los pacientes, siendo del 10 al 30% en los siguientes 3-5 años tras el diagnóstico de una litiasis de oxalato cálcico. El tipo de litiasis, el tratamiento realizado y otros factores individuales influyen en la recurrencia (Borghi L, 2002).

En la litogénesis o formación del cálculo pueden intervenir factores anatómicos, alteraciones físico-químicas o endocrino-metabólicas. La litogénesis es un proceso complejo y dinámico en la que se han implicado diferentes factores provocando un desequilibrio entre sustancias promotoras e inhibidoras de la cristalización. La sobresaturación urinaria de una sustancia determinada influirá en el proceso de cristalización, junto con los promotores de este proceso como el oxalato cálcico monohidrato y dihidrato, fosfatos cálcicos, ácido úrico... que tienen la capacidad de unirse y precipitar. También es importante considerar que una deficiencia en los inhibidores de la cristalización, como citrato, el magnesio, el pirofosfato o el fitato, podría acelerar el proceso litogénico. Al inicio del cálculo se produce una nucleación cristalina, seguida por una fase de crecimiento y de agregación cristalina que determina la formación final (Evan AP, 2010; Grases F, 1992). Los factores anatómicos son importantes y justifican la retención de los cristales en el aparato urinario superior y que no sean adecuadamente expulsados, como la presencia del urotelio dañado o cavidades de bajo flujo. El volumen urinario influye de forma importante en la saturación cristalina al igual que los cambios en el pH urinario que favorecen la precipitación del fosfato cálcico o

ácido úrico. Estudios recientes además han mostrado el papel de la inmunidad y la inflamación en el inicio de la litiasis renal. En la placa de Randall el depósito de cristales de fosfato de calcio y matriz orgánica rica en proteínas produce una activación macrofágica proinflamatoria, activación del inflamosoma y de especies reactivas de oxígeno que contribuyen a la formación del cálculo (Khan RS, 2021, Wigner P, 2021).

La clasificación de las litiasis se puede realizar en relación a la composición del cálculo, siendo la más frecuente la litiasis cálcica (oxalato cálcico o fosfato cálcico) pero otros casos se producen de ácido úrico, fosfato amónico magnésico, cistina y en casos más infrecuentes de compuestos orgánicos o productos farmacológicos (Morales Martínez A, 2021; García M 1993).

Los cálculos de oxalato cálcico son los más frecuentes y se pueden presentar en la forma monohidratada o dihidratada, siendo ésta más inestable y transformándose en la forma monohidrato tras el contacto con la fase líquida. La presencia de normocalciuria y deficiencia de inhibidores de la cristalización favorece la formación de cálculos monohidrato y la hipercalciuria con niveles normales de citrato y elevación de pH los dihidrato (Grases F, 2001). Ambos tipos de cálculos de oxalato cálcico pueden clasificarse en papilares y no papilares.

Los cálculos de fosfato cálcico pueden ser de brushita o hidroxapatita favoreciéndose los primeros en casos de pH inferior a 5 y los segundos cuando es superior a 5. Es importante realizar el análisis de al menos un cálculo en los pacientes además del estudio urinario como se ha puesto de manifiesto recientemente en conferencias de consenso (Williams JC, 2021).

2.- Etiopatogenia y factores de riesgo de litiasis cálcica

Como se ha comentado previamente la litogénesis es un fenómeno complejo en el que intervienen numerosos factores como la deficiencia de los inhibidores de la cristalización (citrato, pirofosfato, magnesio...), el pH, el volumen urinario, aumento de sustancias que favorecen la formación de cálculos (calcio, oxalato, ácido úrico, cistina...) entre otros factores. Se analizan a continuación los principales factores de riesgo metabólico de la litiasis cálcica.

Estudios que analizan las alteraciones urinarias en pacientes con litiasis renal (Levy FL, 1995) muestran que la hipercalciuria (61%) es la más frecuente seguida de la hiperuricosuria (36%), la hipocitraturia (28%) y la hiperoxaluria (8%).

La hipercalciuria se define como una excreción urinaria de calcio superior a 250 mg/día en mujeres y a 300 mg/día en varones. Estos límites pueden ser variables en distintas publicaciones científicas y también se puede referir al peso del paciente, considerándose hipercalciuria cuando es superior a 4 mg/kg/día (Leslie SW, 2021). Es interesante destacar que algunos estudios muestran una relación continua entre niveles más elevados de calciuria y riesgo litiásico, siendo este riesgo de 1,84 cuando los niveles de calcio están entre 200 y 249 mg/día y superior a 4,9 cuando superan los 350 mg/24h (Curhan GC, 2008). Los mecanismos que justifican la hipercalciuria pueden ser variados y destacan por aumento de la absorción intestinal de calcio (absortiva), por aumento de la resorción ósea (resortiva) o por aumento de las pérdidas renales de calcio (renal). La hipercalciuria absortiva se produce por aumento de absorción de calcio intestinal de la dieta y puede ser primaria o asociarse a hipervitaminosis D como ocurre en algunas enfermedades como sarcoidosis, beriliosis, hipotiroidismo... Puede tener una gravedad variable. La hipercalciuria resortiva se asocia con hipercalcemia, siendo el hiperparatiroidismo primario una de las causas más importantes. La hipercalciuria renal se debe a una disminución de la absorción renal de calcio en el contexto de algunas enfermedades como hipoparatiroidismo, exceso de glucocorticoides, acidosis tubular renal, acidosis metabólica, enfermedad de Wilson, diuréticos... La hipercalciuria idiopática, se caracteriza por valores de calcio y PTH normales y parece que leves incrementos de 1-25 vitamina D3 incrementarían la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. Además, estudios genéticos recientes han mostrado una asociación con el

SNP localizado cerca de CYP24A1 que participa en la inactivación de 1-25 vitamina D3 (Ware EB, 2019). En estos pacientes la recomendación de una dieta baja en calcio no se asocia con una reducción de la calciuria y puede aumentar la resorción ósea favoreciendo la osteopenia. Tampoco los suplementos de calcio mejoran su fijación al hueso y podrían incrementar la calciuria por lo que, como se ha comentado previamente, es importante realizar una dieta normocálcica (Bataille P, 1991). En el estudio de la hipercalciuria, resulta fundamental el estudio de la PTH, vitamina D y calcio. La hipercalciuria absorptiva cursa con niveles normales de calcio, niveles normales o bajos de PTH y normales o elevados de vitamina D. En el caso de la renal, los niveles de PTH y vitamina D están elevados con calcio normal y en la resorptiva están elevados los niveles de calcio, PTH y vitamina D.

La relación de la hiperuricosuria con la litiasis renal cálcica es controvertida. Se define como una excreción urinaria superior a 750 mg/día en mujeres y 800 mg/día en varones. Inicialmente se pensaba que la formación de cristales de ácido úrico actuaría como nicho para la precipitación del oxalato cálcico y algunos estudios mostraron que el alopurinol reducía la formación de litiasis cálcica en pacientes con hiperuricosuria (Ettinger B, 1986). Sin embargo, estudios posteriores han mostrado una asociación inversa entre la hiperuricosuria y el riesgo de litiasis cálcica (Curhan GC, 2008).

La hipocitraturia se define por niveles inferiores a 320 mg/día en orina (Curhan GC, 2008) y se ha relacionado de forma importante con la litiasis infantil. El citrato se une al calcio a nivel renal, formando un compuesto soluble que evita la unión al oxalato y la formación de litiasis. Además, es un inhibidor de la cristalización (nucleación y crecimiento de cálculo). Algunas de las causas de hipocitraturia a considerar son la diarrea crónica, la acidosis tubular renal o fármacos (tiazidas) que producen una acidosis metabólica por lo que aumenta su reabsorción proximal. Las dietas ricas en proteínas y bajas en fruta y verduras también se asocian con mayor riesgo de hipocitraturia. La hipomagnesuria que se define como niveles de magnesio inferiores a 35 mg/día, se asocia con frecuencia a la hipocitraturia y suele ocurrir en la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a malabsorción.

La hiperoxaluria favorece la formación de cálculos de oxalato cálcico. La mayoría del oxalato proviene de la producción endógena hepática (80%) y el resto de la dieta

(20%). Se considera hiperoxaluria cuando los valores son superiores a 45 mg/día, aunque el riesgo de litiasis se incrementa con valores superiores a 25 mg/día (Curhan GC, 2008). El riesgo de litiasis aumenta de 2,5 a 3,5 cuando se produce un incremento de la oxaluria de 20mg/día a 40 mg/día (Shah A, 2021). Puede producirse por enfermedades genéticas (primarias) muy graves pero infrecuentes que condicionan un aumento en la producción endógena hepática, por enfermedades que aumentan la permeabilidad de la mucosa del intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, cirugías...), deficiencia de calcio en la dieta, déficit de piridoxina...

El pH urinario es otro factor importante a considerar, cuando es inferior a 5,5 favorece la precipitación del ácido úrico y cuando es superior a 6,5 favorece la litiasis de fosfato cálcico. La dieta, los fármacos y la diarrea crónica pueden provocar un descenso del pH y la acidosis tubular, ciertos fármacos o infecciones un aumento del mismo.

3.- Clínica y diagnóstico de la litiasis renal cálcica

La manifestación clínica más frecuente de la litiasis renal cálcica es el cólico renal y la mayoría de los pacientes acuden a urgencias de Atención Primaria u Hospitalaria (Arrabal Polo MA, 2013). Algunos pacientes pueden presentar litiasis renal de forma asintomática y ser un hallazgo diagnóstico en alguna prueba de imagen abdominal. En esos casos se ha demostrado que en un 70% de los casos permanecen libres de síntomas en periodos superiores a dos años sobre todo cuando no han tenido antecedentes de cólico renal (Li X, 2019). Ante una sospecha de cólico renal es importante recoger algunos datos de la anamnesis como los antecedentes personales o familiares de cólicos renales, la dieta, ingesta de líquidos, ejercicio físico, etc... El síntoma más frecuente es el dolor en fosa renal que se irradia a la región inguinal y genital, acompañado de náuseas y vómitos (Patti L, 2021). El dolor suele ser moderado o intenso, de tipo cólico, recidivante, con una duración de entre 20 y 60 minutos y requiriendo analgesia intravenosa en la mayoría de los casos. La hematuria está presente en dos tercios de los pacientes y puede ser macroscópica o microscópica, su ausencia no descarta un cólico renal. La piuria es frecuente y sobre todo cuando se asocia a nitritos suele indicar una infección concomitante. La disuria y la urgencia miccional son otros síntomas frecuentes de cólico renal. El tamaño de la litiasis renal según trabajos recientes no se relaciona con la presencia o no de síntomas; sin embargo, el riesgo de intervención es mayor en aquellas de >5mm en comparación con las de <5 mm e igualmente sucede para las de más de 10 mm (Lovegrove CE,2021). Algunas de las complicaciones asociadas al cólico renal son: la hidronefrosis, la infección o sepsis, así como el daño renal permanente. El diagnóstico diferencial es amplio y han de considerarse otros procesos renales, digestivos, ginecológicos o cutáneos como por ejemplo: pielonefritis, carcinoma renal, embarazo ectópico, dismenorrea, torsión de quiste ovárico, aneurisma de aorta, obstrucción intestinal, diverticulitis, apendicitis, isquemia mesentérica, herpes zóster...

Las pruebas complementarias que se utilizan para el diagnóstico del cólico renal incluyen el sistemático de orina y las pruebas de imagen como la radiografía simple de abdomen y el TAC abdominal sin contraste que se considera el *gold* estándar para el diagnóstico (Arrabal Polo MA, 2013). En el caso de que no esté disponible se recurrirá a la ecografía renal. Otras pruebas de imagen que se pueden utilizar son la pielografía intravenosa y la resonancia magnética de pelvis.

La identificación de la composición del cálculo es importante y se puede hacer con algunas técnicas como la espectroscopía de infrarrojos y la difracción de rayos X. Además de orientar los estudios metabólicos a realizar es importante porque impacta en decisiones clínicas, por ejemplo, si los cálculos son de oxalato cálcico monohidrato o burshita, al ser muy duros habrá dificultad para romperlos con la litotricia o la alcalinización de la orina es una estrategia útil en caso de cálculos de ácido úrico. El estudio de la composición del cálculo junto con el estudio metabólico permitirá identificar a un 10-20% de pacientes que presentan enfermedades sistémicas que causan un trastorno metabólico responsable de la litiasis renal como la acidosis tubular renal distal, enteropatías, hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, hiperuricemia, hipertiroidismo...

En relación al estudio metabólico, se recomienda un estudio bioquímico básico de sangre y orina porque no es coste efectivo un estudio ampliado (Chandhoke PS, 2002) y en caso de que el paciente presente recurrencias o litiasis múltiple se recomienda realizar las pruebas que se describen en la siguiente tabla (Arrabal Polo MA, 2013):

Estudio ampliado en pacientes con litiasis renal recurrente			
Bioquímica suero	Bioquímica orina ayunas	Bioquímica orina 24 horas	Sospecha de hiperparatiroidismo, hipercalciuria o enfermedad mineral ósea
Calcio	pH	Urea	iPTH
Fosforo	Calcio	Creatinina	TSH
Sodio	Creatinina	Oxalato	Fosfatasa alcalina
Potasio	Oxalato	Citrato	Vitamina D
Cloro	Citrato	Magnesio	Osteocalcina
Magnesio	Sedimento	Volumen de diuresis	Beta-crosslaps
Urea		pH	Densitometría
Creatinina		Densidad urinaria	
Ácido úrico			

Tabla 1. Pruebas recomendadas en el estudio de pacientes con litiasis renales recurrentes.

La relación de la litiasis renal con otras enfermedades como la hipertensión, la resistencia a la insulina, la enfermedad renal crónica o el daño cardiovascular hace necesario que se realice un abordaje multidisciplinar en Atención Primaria y que permita descartar estas enfermedades (Castro Henríquez E, 2021, Lui CJ, 2021).

4.- Tratamiento de la litiasis renal cálcica

El tratamiento inicial del cólico renal agudo se puede realizar desde Atención Primaria y con medidas conservadoras destinadas a mantener la hidratación y el control del dolor. En aquellos casos en los que no se produce un adecuado control del dolor, hay fiebre o dificultad para la toma de líquidos o fármacos se recomienda valorar la hospitalización y seguimiento urológico. El control del dolor se suele realizar con AINEs, paracetamol o fármacos opiáceos. Estudios recientes ponen de manifiesto un mejor control de los síntomas con AINEs que con opiáceos, requiriendo en este caso más analgésicos y mayor probabilidad de vómitos (Holdgate A, 2004). La probabilidad de expulsar la litiasis de forma espontánea depende de diversos factores, siendo el tamaño el más importante. En los casos de litiasis <5mm la probabilidad de expulsarlas es elevada, siendo más improbable en los casos >10 mm (Coll DM, 2002). Los pacientes que presentan litiasis de 5 a 10 mm pueden utilizar la terapia expulsiva médica basada en alfa-bloqueantes como la tamsulosina o los bloqueantes de los canales de calcio como el nifedipino, habiendo mostrado mejores resultados el primero (Wang H, 2016). La utilización de otras estrategias como el tadalafilo, silodosina o corticoides requiere más estudios que confirmen su seguridad y eficacia.

Se recomienda la derivación a Urología a aquellos pacientes con litiasis superior a 10 mm de diámetro o que no han expulsado la litiasis tras 4 semanas de tratamiento conservador incluyendo la terapia expulsiva médica, mal control del dolor o signos de infección. La litotricia, la ureteroscopia con láser, la nefrolitotomía percutánea son las opciones más empleadas. Rara vez se recurre a laparotomía o cirugía abierta (Assimos D, 2016).

En relación a la prevención de las recurrencias se pueden considerar diferentes estrategias (Arrabal Polo MA, 2013). Sobre el consumo de agua debe ser superior a dos litros al día porque reduce la saturación de la orina y disminuye la concentración de sustancias cristalizables. Además, se recomienda el consumo de agua con bajo contenido en sodio y calcio. En relación a las dietas restrictivas en calcio ya no se recomiendan porque aumentan la absorción de oxalato y además favorecerían la osteopenia-osteoporosis, por lo tanto, se recomienda una dieta normo-cálcica (1000 mg/día de calcio) y solo en aquellos casos sin factores de riesgo de pérdida de densidad mineral ósea o hipercalciuria absorptiva tipo 2 se podría reducir esta ingesta. La dieta rica en fibra parece

ser beneficiosa porque reduce la absorción de calcio y oxalato a nivel intestinal, sin embargo, son necesarios más estudios que avalen estas estrategias. Los pacientes que presenta hiperoxaluria se pueden beneficiar de una dieta baja en algunos productos que aumentan el oxalato como el chocolate, el te negro, las espinacas, nueces...y un consumo moderado de vitamina C que favorece la transición de ascorbato a oxalato. También es interesante recomendar una dieta baja en proteínas porque los niveles elevados de las mismas aumentan la calciuria y la oxaluria y además de disminuir el citrato y pH urinario. La sal y las dietas ricas en purinas también se debe restringir por el riesgo de aumentar la uricosuria y favorecer la cristalización.

En la siguiente tabla se identifican otras estrategias farmacológicas que pueden ser útiles para la prevención de la recurrencia de las litiasis (Arrabal Polo MA, 2013):

Estrategia	Justificación
Citrato potásico	Aumenta el pH urinario y los niveles de citrato que es un inhibidor de la cristalización Especialmente útil en pacientes con hipocitraturia e hiperuricosuria con pH ácido Se recomienda monitorizar el pH urinario para evitar una excesiva alcalinización
Alopurinol	Puede ser útiles en caso de litiasis de oxalato cálcico porque reduce la producción endógena de ácido úrico
Fosfato	En pacientes con hipercalciuria absorptiva tipo 3. El déficit de fosfato de estos pacientes aumenta la calciuria
Piridoxina	No hay suficiente evidencia para su recomendación, pero algunos autores consideran que puede tener utilidad en los pacientes con litiasis de oxalato cálcico e hiperoxaluria

Tiazidas	Aumenta la resorción tubular de calcio y por tanto reduce la calciuria. Se recomienda en aquellos pacientes con litiasis asociada a hipercalciuria Puede ser útil además para el tratamiento de litiasis residual tras procedimientos instrumentales
Bifosfonatos	Disminuyen la calciuria en aquellos pacientes con litiasis y disminución de la densidad mineral ósea. La combinación de alendronato con indapamida puede ser útil en pacientes con litiasis y disminución de la densidad mineral ósea.

Tabla 2. Otras estrategias farmacológicas útiles para la prevención de la recurrencia de las litiasis.

III.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

La litiasis renal cálcica tiene un origen multifactorial en el que se han implicado alteraciones del metabolismo fosfocálcico, déficit de inhibidores de la cristalización o factores anatómicos entre otros. Estudios recientes muestran que existe una relación entre la litiasis cálcica renal y la pérdida de densidad mineral ósea, aunque no se ha establecido claramente la relación entre ambas patologías. Se ha demostrado que los pacientes con litiasis presentan disminución de la densidad mineral ósea (Arrabal Polo, 2011). La principal alteración metabólica que presentan los pacientes con litiasis recidivante es la hipercalciuria idiopática que no se relaciona con ninguna patología definida como el hiperparatiroidismo o la acidosis tubular renal por lo que es posible que estos pacientes presenten un recambio óseo acelerado, con aumento de los fenómenos de resorción ósea sobre los de formación y que por tanto participen en el desarrollo de la hipercalciuria.

La litiasis renal cálcica y la enfermedad metabólica ósea (osteopenia/osteoporosis) constituyen dos enfermedades muy prevalentes en Atención Primaria, que suponen un importante gasto sanitario y además generan una gran morbilidad en los pacientes. Conocer los mecanismos fisiopatogénicos que relacionan ambas enfermedades será muy importante para poder establecer un tratamiento preventivo y realizar un diagnóstico precoz en aquellos casos en los que sea posible, por ello se requieren más estudios que analicen los factores litogénicos en aquellos pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis para determinar la presencia de alteraciones bioquímicas precoces en suero u orina y que puedan favorecer el riesgo futuro de litiasis.

IV.- OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de esta tesis doctoral es analizar la prevalencia de factores de riesgo litogénicos en suero y orina, metabolismo fosfocálcico y marcadores de remodelado óseo en pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis renal.

1.- OBJETIVOS PRIMARIOS

1.- Analizar la prevalencia de factores de riesgo litogénico como hipercalciuria (>260 mg/24h), hiperoxaluria (>40 mg/24h), hipocitraturia (<320 mg/24h) e hiperuricosuria (>750 mg/24) en pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis.

2.- Estudiar los marcadores de remodelado óseo que se han asociado con litiasis renal cálcica como osteocalcina, β -crosslaps y cociente β -crosslaps/osteocalcina en pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis.

3.- Estudiar la relación entre la calciuria en ayunas y en orina de 24horas y la pérdida de densidad mineral ósea.

4.- Analizar el metabolismo fosfocálcico y la influencia de la vitamina D en pacientes con litiasis renal cálcica.

2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.-Analizar la presencia de factores de riesgo litogénico en pacientes con osteoporosis en relación a los sujetos con osteopenia.

2.- Estudiar los marcadores de remodelado óseo que se han asociado con litiasis renal cálcica en pacientes con osteoporosis en relación a los sujetos con osteopenia.

3.-Estudiar otros parámetros de actividad litogénica grave en pacientes con osteopenia-osteoporosis como el calcio urinario y el cociente calcio/creatinina en ayunas.

4.-Analizar la prevalencia de hiperparatiroidismo en pacientes con litiasis renal.

V.- SUJETOS Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

En esta tesis doctoral se han incluido pacientes diagnosticados de litiasis renal cálcica, osteopenia y osteoporosis y sujetos control sin patología relevante desde enero de 2014 hasta diciembre de 2014. Los pacientes con litiasis renal pertenecen a la Unidad de Litiasis y Endourología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada que es centro de referencia de Granada, Jaén y Almería. Los pacientes con osteopenia-osteoporosis se han reclutado en el Servicio de Endocrinología del mismo hospital y los sujetos control pertenecen a las consultas de Urología y Dermatología de los Hospitales de Granada que padecían patología banal sin antecedentes de litiasis renal ni osteopenia-osteoporosis. El área de influencia de los pacientes y controles estudiados fue Andalucía Oriental. Los criterios de inclusión y exclusión para cada uno de los grupos de estudio aparecen definidos en la metodología de los distintos trabajos aportados en esta tesis doctoral.

VI.- APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PROPUESTO

El análisis de los factores de riesgo litogénico y marcadores de resorción ósea en pacientes con osteopenia-osteoporosis permitirá conocer mejor la relación fisiopatológica existente entre la litiasis renal cálctica y la enfermedad metabólica ósea. Además, se podrán establecer medidas terapéuticas preventivas en aquellos sujetos en los que se detecte riesgo litogénico, crear planes de seguimiento clínico específicos desde Atención Primaria y permitirá diseñar estudios prospectivos que analicen a largo plazo el riesgo de litiasis renal cálctica en estos pacientes. Los estudios comparativos entre osteopenia y osteoporosis permitirán dilucidar a qué grupo de pacientes es necesario realizar un despistaje de riesgo de litiasis y si existe una relación directa y progresiva entre la pérdida de densidad mineral ósea y la presencia de factores litogénicos. El estudio de la influencia de la vitamina D en la patogenia de la litiasis renal aportará información muy interesante. Numerosas enfermedades metabólicas, inflamatorias y tumorales se han asociado con una deficiencia de vitamina D y los tratamientos con suplementos de la misma han demostrado ser útiles en algunas enfermedades.

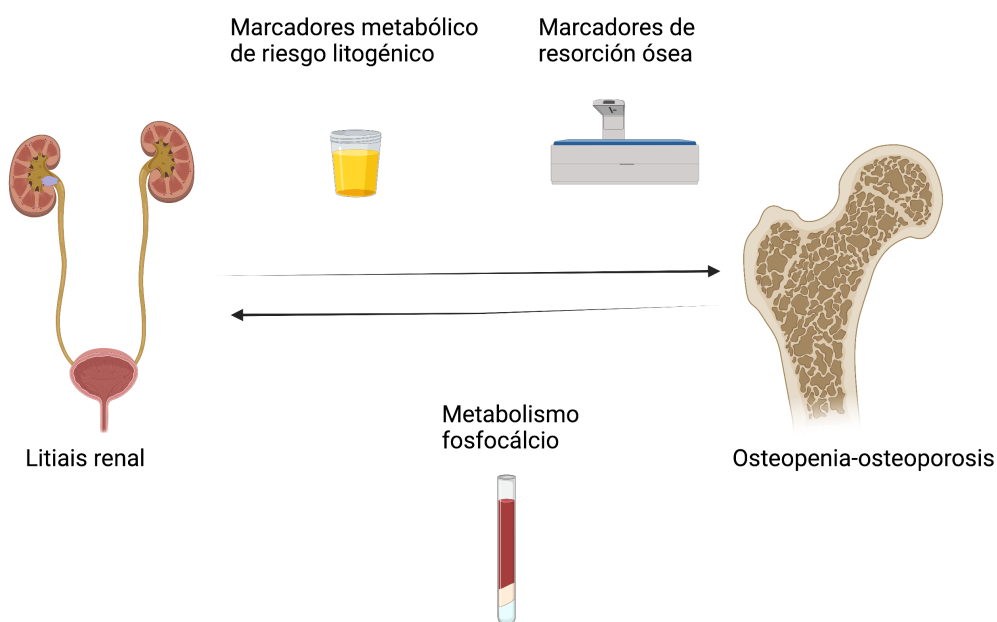


Figura 1. Resumen de la metodología propuesta en esta tesis doctoral.

VII.- PROBLEMAS ÉTICOS

A todos los sujetos incluidos en este estudio se les ha explicado previamente las características del mismo, así como las exploraciones complementarias a las que iban a ser sometidas. Ninguna de estas pruebas presentaba ningún riesgo adicional a las que se hacen habitualmente en la práctica clínica como las analíticas de sangre y orina, la radiografía de abdomen y la densitometría ósea. En relación con la radiación fue mínima en la mayoría de los casos y sin sobrepasar en ningún caso las directrices del Consejo de Seguridad Nuclear. No se realizó ningún tipo de intervención farmacológica. Además, se les proporcionó a los pacientes la información por escrito de las características del estudio y se elaboró un consentimiento informado que fue firmado por todos los participantes. El tratamiento de los datos clínicos quedó recogido en la historia clínica digital de los pacientes y el análisis de los mismo se realizó de forma anónima y codificada. El Comité de Ética e Investigación del Hospital aprobó la realización de este estudio y ha sido financiado por la Fundación Progreso y Salud de la Junta de Andalucía (PI 0766/2013).

VIII.- DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de esta tesis doctoral han sido publicados en revistas de prestigio internacional indexadas en el *Journal Citation Report: Urology, International Urology and Nephrology, Urolithiasis* y Atención Primaria. Además, se han presentado resultados de esta investigación en diversos congresos científicos del ámbito de la Atención Primaria y la Urología.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

A continuación, se exponen los trabajos publicados relacionados con esta tesis doctoral, 5 estudios originales en revistas internacionales y una carta científica en revista nacional.

El **primer trabajo** está publicado en una de las revistas de mayor prestigio del área de Urología, *Urology* (Factor de impacto 2,187; Q2) titulado *Retrospective review of serum and urinary lithogenic risk factors in patients with osteoporosis and osteopenia*. En este trabajo transversal con 203 pacientes (litiasis grave, osteopenia/osteoporosis y controles) se comparan los factores de riesgo litogénico en los tres grupos y se observa que los pacientes con osteopenia/osteoporosis presentan una mayor prevalencia de hipocitraturia y de hipercalciuria en relación con los sujetos control, pero inferior a los individuos con litiasis grave. Los bajos niveles de citrato pueden favorecer un estado latente de acidosis metabólica que active la resorción ósea e incremente el consumo de citrato en estos pacientes. Además, los sujetos con litiasis recidivante presentan alteraciones en el recambio óseo por lo que se apoya la relación patogénica entre ambos procesos.

El **segundo trabajo** publicado en *International Urology and Nephrology* (Factor de impacto: 1,564; Q3) titulado *Bone remodeling markers as lithogenic risk factors in patients with osteopenia-osteoporosis* analiza los marcadores de remodelado óseo en los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis en relación con sujetos sanos. Los pacientes presentan una mayor prevalencia de factores de remodelado óseo asociados con actividad litogénica como son β -crosslaps $>0,311$ ng/ml, osteocalcina $>13,2$ ng/ml, β -

crosslaps/ osteocalcina $>0,024$ lo que indica que en los pacientes con enfermedad metabólica ósea puede ser útil el estudio de estos marcadores para estratificar el riesgo de litiasis renal.

El **tercer trabajo** publicado en la revista *International Urology and Nephrology* (Factor de impacto: 1,292; Q3) titulado *The importance of calciuria as lithogenic factors in patients with osteopenia/osteoporosis* se muestra en la regresión logística binaria que los valores elevados de β -crosslaps y la edad avanzada se asocian con mayor pérdida de densidad mineral ósea y unos valores bajos de calcio en orina de 24 horas se comportan de forma protectora. Además, aquellos pacientes que presentan una densidad mineral ósea por debajo de -1 (T score <-1) y que además tienen litiasis renal presentan unos valores significativamente superiores de la calciuria, sin diferencias en el citrato, oxalato y ácido úrico. Por tanto, el análisis de la calciuria en los pacientes con osteopenia-osteoporosis podría ser interpretado como un posible marcador de riesgo de litiasis.

El **cuarto trabajo** publicado en la revista *Urolithiasis* (Factor de impacto: 2,038; Q2) titulado *The value of hypercalciuria in patients with osteopenia vs osteoporosis* incluye a pacientes que se clasifican en función de la pérdida de densidad mineral ósea en estos dos grupos. Los pacientes con osteoporosis presentaron marcadores de resorción ósea elevados en relación al grupo control (β -crosslaps y osteocalcina) con un incremento significativo del cociente calcio/creatinina tanto en orina de ayunas como en orina de 24h. Además, se observó una correlación lineal significativa entre el β -crosslaps y la calciuria de 24h y el cociente calcio/creatinina de 24 horas. Por tanto, los pacientes con osteoporosis presentan una alteración del metabolismo del calcio que se manifiesta con hipercalciuria que además se asocia con elevación de los marcadores de remodelado óseo. La mayoría de los pacientes con osteoporosis reciben suplementos del calcio por lo que se recomienda un análisis previo de la calciuria en estos pacientes por las posibles implicaciones terapéuticas que pueda tener.

El **quinto trabajo** publicado en la revista *International Urology and Nephrology* (Factor de impacto: 1,564; Q3) titulado *Analysis of vitamin D deficiency in calcium stones forming patients* analiza el porcentaje de hipovitaminosis D en 366 pacientes clasificados según sus antecedentes de litiasis renal cálcica. El riesgo de hipovitaminosis D fue dos veces superior en aquellos pacientes con litiasis renal en relación al grupo control y con

diferencias significativas en los valores medios de vitamina D en ambos grupos. Además, aquellos pacientes con antecedentes de litiasis y deficiencia de vitamina D presentaron niveles significativamente más elevados de iPTH. La deficiencia de vitamina D y los niveles más elevados de iPTH se podría asociar con mayor riesgo de litiasis renal.

Finalmente, el **sexto trabajo**, publicado en la revista Atención Primaria (Factor de impacto: 1,042; Q3) y titulado *Hyperparathyroidism in patients with stones. Influence of deficit 25-OH vitamin* analiza en una serie de 149 pacientes con litiasis renal la prevalencia de hiperparatiroidismo. El 18% de los pacientes presenta datos analíticos de hiperparatiroidismo en dos determinaciones y solamente en el 3,7% presentaba captación anómala en el SPECT y se catalogó como hiperparatiroidismo primario. La deficiencia de vitamina D es frecuente en pacientes con litiasis renal, sin embargo, su papel es controvertido, pudiendo favorecer las litiasis asociado a un efecto mantenido de falta de inhibición de la iPTH y además asociarse a una pérdida de masa ósea.

ARTÍCULO 1. [dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.019](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.019)

RETROSPECTIVE REVIEW OF SERUM AND URINARY LITHOGENIC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA.

Miguel Ángel Arrabal-Polo, María Sierra Girón-Prieto, María del Carmen Cano-García, Antonio Poyatos-Andujar, Miguel Quesada-Charneco, Felix Abad-Menor, Salvador Arias-Santiago, Armando Zuluaga-Gomez, and Miguel Arrabal-Martin

From the Servicio de Urología, Hospital La Inmaculada, Huercal-Overa, Spain; the Centro de Salud de Atarfe, Spain; the Programa de Doctorado de Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, Spain; the Servicio de Analisis Clínicos, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain; the Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain; the Servicio de Urología, Hospital Universitario San Cecilio, IBS Granada, Granada, Spain; and the Departamento de Medicina, Universidad de Granada, Spain

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial interests.

Funding Support: This article and investigation has been funded by Fundación Progreso y Salud, Junta de Andalucía (PI 0766/2013).

This article is part of Doctoral Thesis of María de la Sierra Giron-Prieto.

OBJECTIVE

To analyze differences in bone remodeling markers, lithogenic factors and bone densitometry among the 3 groups of patients (controls, patients with relapsing calcium renal lithiasis, and patients with loss of bone mineral density without lithiasis).

MATERIAL AND METHODS

This is a cross-sectional study including 203 patients who were divided in 3 groups: group 1 (controls), group 2 (patients with relapsing calcium renal lithiasis), and group 3 (patients with osteopenia and/or osteoporosis in the lumbar spine or hip). Bone densitometry, calciumphosphorous and bone metabolism analysis, and analysis of lithogenic risk factors in fasting urine samples and 24-hour urine samples were performed. Statistical analysis was performed with SPSS 17.0. A $P \leq .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patients in group 2 presented greater calcium excretion and a lower citrate excretion in 24-hour urine samples as compared with the other 2 groups. The proportion of hypercalciuria and hypocitraturia was higher in group 2. In addition, patients in group 2 presented a lower loss of bone mineral density as well as altered bone remodeling markers as compared with those in group 1. Patients in group 3 also presented alterations in urine calcium and citrate excretion with respect to the control group, with elevated fasting calcium and citrate levels and calcium-to-citrate ratio.

CONCLUSION

Lithogenic risk factors are altered in patients with osteopenia and/or osteoporosis without renal lithiasis although to a lesser extent than patients with calcium renal lithiasis.

INTRODUCTION

A high proportion of patients with hypercalciuria and relapsing calcium renal lithiasis lose bone mineral density.¹ The loss of bone mineral density in patients with calcium renal lithiasis is associated with different factors such as elevated cytokine levels, especially IL-1, TNF-alpha,^{1,2} which stimulates bone resorption direct or indirectly by the production of prostaglandins.³ In addition, inflammatory and immunologic processes, as well as genetic factors,⁴ may be underlying factors in the association between calcium renal lithiasis and osteoporosis. In fact, these patients may have several common genetic alterations. The hormones controlling calcium-phosphorous metabolism, such as vitamin D and parathyroid hormone, do not seem to play an essential role in patients with calcium

renal lithiasis, hypercalciuria, and idiopathic osteopenia.⁵ However, some authors have detected an increase in vitamin D receptors' sensitivity influencing bone resorption.^{6,7} Another factor to be considered is the effect of diet on lithogenesis and on the loss of bone mineral density. A diet rich in sodium and animal proteins and low in calcium favors the development of calcium lithiasis and the loss of bone mineral density caused by an altered calciumphosphorous metabolism and the appearance of metabolic acidosis.^{3,8} A range of studies have demonstrated that relapsing calcium renal lithiasis is associated with bone demineralization,⁹⁻¹¹ and calcium renal lithiasis is a risk factor for osteoporotic bone fracture.¹² The objective of this study was to examine and analyze differences in bone remodeling markers, lithogenic factors, and bone densitometry among the 3 groups of patients (controls, patients with relapsing calcium renal lithiasis, and patients with loss of bone mineral density without lithiasis).

MATERIALS AND METHODS

Study Groups

A cross-sectional study was performed from January 2013 to December 2013, including 203 patients from Eastern Andalusia, Spain, who were divided in 3 groups:

- Group 1: 61 patients aged 18-70 years without renal lithiasis
- Group 2: a total of 75 patients with a diagnosis of relapsing kidney lithiasis (relapsing lithiasis defined as "2 unrelated episodes of lithiasis) aged 18-70 years.
- Group 3: a total of 67 patients with loss of bone mineral density aged 18-70 years.

Inclusion Criteria. Men and women aged 18-70 years without lithiasis, relapsing calcium lithiasis or osteopenia or osteoporosis.

Exclusion Criteria. Patients aged >70 or <18 years, congenital bone disease, congenital kidney disease, hyperparathyroidism, inflammatory bowel disease, renal tubular acidosis, bisphosphonate treatment, hormone replacement therapy, thiazide therapy, potassium citrate therapy, corticosteroid therapy, or calcium and vitamin D therapy.

Methods

All patients were submitted to medical history, physical examination, and measurement of weight, height, body mass index, and blood pressure. Bone mineral density was assessed by simple abdominal x-ray and/or intravenous urogram and ultrasonography for patient classification purposes. Subsequently, serum and urinary biochemical analyses were performed along with bone densitometry of the hip and lumbar spine.

Blood Tests. Creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone (PTH_i), alkaline phosphatase, osteocalcin (determined by chemiluminescence using the automatic analyzer LIAISON-osteocalcin [DiaSorin]) and b-crosslaps (determined by the chemiluminescence immunoassay “ECLIA” using the automatic analyzer Elecsys MODULAR ANALYTICS E170 [Roche Diagnostics]).

Fasting Urine Tests. Density, pH, calcium, creatinine, oxalate, citrate, uric acid, and calcium/creatinine.

Twenty-four-hour Urine Tests. Volume, creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorus, citrate, oxalate, calcium/creatinine, and calcium/citrate.

Bone Densitometry. Bone densitometry was performed by dual-energy x-ray absorptiometry using Hologic QDR 4500 equipment.

Statistical Analysis

The analysis of variance test (between the 3 groups) and the Student t test were performed for analysis of qualitative quantitative variable, whereas the chi-square test and binary logistic regression were performed for qualitative variable analysis. Results were obtained by odds ratio, with a 95% confidence interval. The Pearson correlation or, if necessary, the Spearman rho coefficient was calculated to examine the lineal relationship between quantitative variables. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to attest the normality of the variables, and variance analysis was performed by the Levene test.

A $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using SPSS 17.0 for Windows.

Ethical Considerations

Informed consent was obtained from all patients. This study was approved by the Ethics Committee of the San Cecilio University Hospital and was performed with the financial support of the Fundación Progreso y Salud (Andalusian Regional Government, Spain).

RESULTS

The mean age was 51.81 ± 10.32 years in group 1, 43.08 ± 11.59 years in group 2, and 51.88 ± 11.27 years in group 3 ($P = .0001$). Men and women were similarly distributed (31 men and 30 women in group 1, 39 men and 36 women in group 2, and 35 men and 32 women in group 3).

Densitometry (Table 1) revealed a greater loss of bone mineral density both in the hip and in the lumbar spine in group 3 as compared with groups 1 and 2. Similarly, group 2 presented greater bone demineralization than group 1. As to the variables related with calcium-phosphorous metabolism measured in blood, we observed statistically significant differences among the 3 groups concerning serum calcium and phosphorous. Although PTHi levels were higher in group 3 than in the other groups, vitaminD levels were similar in the 3 groups. Regarding bone remodeling markers, groups 2 and 3 presented higher osteocalcin levels as compared with group 1. Levels of b-crosslaps were more elevated in group 3 as compared with groups 1 and 2 and in group 2 as compared with group 1. Alkaline phosphatase and the b-crosslaps-to-osteocalcin ratio were higher in group 3 as compared with the other groups (Table 1).

Biochemical analysis of 24-hour urine samples revealed higher urine calcium excretion in group 2 as compared with the other groups (Table 2). Citric acid levels in 24-hour urine samples were lower in groups 2 and 3 as compared with group 1, whereas calcium-to-creatinine and calcium-to-citrate ratios were higher in groups 2 and 3 than in group 1. Biochemical analysis of fasting urine samples revealed higher urine calcium excretion

and calcium-to-creatinine ratio in groups 2 and 3 as compared with group 1, whereas differences were observed among the 3 groups regarding urine citrate excretion (Table 2).

As to biochemical alterations in urine, according to Table 3, a higher proportion of patients in group 2 presented hypercalciuria and hypocitraturia. Multivariate binary logistic regression analysis revealed that after adjustment for age, osteocalcin, b-crosslaps, 24-hour calciuria, and fasting calcium/creatinine, elevated fasting calcium/creatinine levels were independently correlated with calcium lithiasis in patients with lithiasis as compared with patients without calcium lithiasis or osteopenia and osteoporosis (group 1). This analysis also revealed that advanced age and elevated levels of b-crosslaps were independently correlated with bone demineralization (group 3). Finally, a low 24-hour urine calcium excretion proved to be protective against bone demineralization.

Table 1. Densitometric and serum parameters between 3 groups of patients included in the study after the ANOVA test

	Group 1	Group 2	Group 3	P Value
T-score lumbar spine	-0.07 ± 0.85	-0.99 ± 0.96	-2.27 ± 0.72	.0001*
Z-score lumbar spine	0.63 ± 0.85	-0.56 ± 0.93	-1.41 ± 1.05	.0001*
T-score hip	-0.09 ± 0.73	-0.39 ± 0.89	-1.20 ± 0.77	.0001*
Z-score hip	0.46 ± 0.83	-0.08 ± 0.093	-0.46 ± 0.93	.0001*
T-score femoral neck	-0.34 ± 0.72	-0.63 ± 0.80	-1.57 ± 0.72	.0001*
Z-score femoral neck	0.43 ± 0.82	-0.08 ± 0.82	-0.69 ± 0.88	.0001*
S. calcium (mg/dL)	9.27 ± 0.36	9.53 ± 0.52	9.57 ± 0.38	.0001*
S. phosphorus (mg/dL)	3.38 ± 0.55	2.91 ± 0.52	3.30 ± 0.54	.0001*
S. alkaline phosphatase (U/L)	61.90 ± 20.95	63.64 ± 18.73	70.74 ± 18.99	.02 [†]
S. iPTH	45.61 ± 14.97	46.82 ± 20.18	53.81 ± 18.91	.02 [‡]
S. osteocalcin	14.58 ± 5.04	17.34 ± 6.30	18.71 ± 8.75	.003 [‡]
S. β-crosslaps	0.362 ± 0.141	0.452 ± 0.194	0.564 ± 0.205	.0001*
S. β-crosslaps/osteocalcin	0.025 ± 0.008	0.027 ± 0.008	0.032 ± 0.011	.0001 [‡]
S. 25-OH vitamin D	28.08 ± 7.16	27.58 ± 8.87	28.93 ± 10.18	.68

ANOVA, analysis of variance; iPTH, intact parathyroid hormone; S., serum.

* There are significant differences between groups 1 and 2, 2 and 3, and 1 and 3.

[†] There are significant differences between group 3 vs groups 1 and 2 but not between groups 1 and 2.

[‡] There are significant differences between group 1 vs groups 2 and 3 but not between groups 2 and 3.

Table 2. Twenty-four-hour and fasting urine parameters comparing 3 groups with the ANOVA test

	Group 1	Group 2	Group 3	P Value
Creatinine clearance (mL/min)	99.86 ± 32.28	114.18 ± 45.27	102.94 ± 33.80	.06
Calciuria (mg/24 h)	187.34 ± 106.90	269.98 ± 119.49	207.06 ± 98.12	.0001 [‡]
Oxaluria (mg/24 h)	28.21 ± 17.65	29.83 ± 24.41	22.11 ± 16.49	.06
Citraturia (mg/24 h)	1010.75 ± 647.83	537.72 ± 292.64	617.64 ± 315.86	.0001 [‡]
Uricosuria (mg/24 h)	540.76 ± 186.20	587.24 ± 222.20	511.91 ± 167.06	.06
Calcium/creatinine 24 h	0.14 ± 0.06	0.18 ± 0.07	0.17 ± 0.07	.0001 [‡]
Calcium/citrate 24 h	0.22 ± 0.14	0.63 ± 0.46	0.56 ± 1.08	.001 [‡]
Phosphate tubular resorption 24 h	82.72 ± 6.96	81.24 ± 8.53	83.63 ± 4.82	.13
Fasting calcium (mg/dL)	9.58 ± 5.07	16.52 ± 8.76	15.14 ± 7.27	.0001 [‡]
Fasting oxalate (mg/dL)	1.22 ± 0.69	1.48 ± 1.30	1.11 ± 0.68	.07
Fasting citrate (mg/dL)	50.82 ± 20.43	30.09 ± 15.04	42.32 ± 26.39	.0001*
Fasting uric (mg/dL)	36.65 ± 21.81	31.34 ± 12.70	34.57 ± 18.48	.22
Fasting calcium/creatinine	0.09 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.05	.0001 [‡]

Abbreviation as in Table 1.

* There are significant differences between groups 1 and 2, 2 and 3, and 1 and 3.

[†] There are significant differences between group 2 vs groups 1 and 3 but not between groups 1 and 3.

[‡] There are significant differences between group 1 vs groups 2 and 3 but not between groups 2 and 3.

Table 3. The chi-square test to compare percentage of hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia, and hyperuricosuria in 24-hour urine between 3 groups included in the study

	Group 1 (%)	Group 2 (%)	Group 3 (%)	P Value
Hypercalciuria (>260 mg/24 h)	18	50.7	25.4	.0001
Hyperoxaluria (>40 mg/24 h)	19.7	21.3	9	.11
Hypocitraturia (<320 mg/24 h)	1.6	25.3	7.5	.0001
Hyperuricosuria (>750 mg/24 h)	11.5	17.3	12.8	.30

The results are significant in hypercalciuria and hypocitraturia due to group 2.

COMMENT

Patients with relapsing calcium lithiasis present altered bone remodeling marker levels¹³ and a higher incidence of loss of bone mineral density, which is more frequent and severe in patients with fasting hypercalciuria.¹⁴ Up to 70% of patients with renal lithiasis present loss of bone mineral density,⁹ which is expressed in the form of increased bone remodeling factor levels, especially bone resorption markers in blood and urine.^{10,15,16} The bone markers most usually used are osteocalcin (bone formation) and b-crosslaps (bone resorption), which were more elevated in group 3 than in the other groups. However, these markers, especially b-crosslaps, were also elevated in group 2 (patients with calcium lithiasis) as compared with the control group. In other words, bone remodeling marker levels are more elevated in patients with lithiasis than in controls, although such elevation is lower than in patients with osteopenia or osteoporosis.

Something similar occurs regarding loss of bone mineral density as measured by dual-energy x-ray absorptiometry. Group 3 presented lower T-score and Z-score values, although the loss of bone mineral density was statistically significant only in group 2 as compared with group 1. These results corroborate the findings of other studies.^{10,16,17}

As to lithogenic risk factors in 24-hour urine and fasting urine, calciuria and fasting calcium-to-creatinine ratio were altered in patients with calcium renal lithiasis and loss of bone mineral density, which is in agreement with the observations made in previous studies.^{28,19} We observed that calciuria in 24-hour urine was higher in group 2 than in groups 1 and 3, and the fasting calcium-to-creatinine ratio was more elevated (>0.11) in groups 2 and 3 as compared with group 1. This demonstrates that patients in group 3 presented an elevated fasting urine calcium excretion, although they did not have lithiasis

at that moment. It is noteworthy that groups 2 and 3, apart from presenting increased fasting urine calciuria, also showed lower urine citrate excretion and a significantly elevated calcium-to-citrate ratio as compared with group 1. These data confirm the results obtained in previous studies by our research group,²⁰ that is, citrate might play an important role in the relationship between calcium renal lithiasis and the loss of bone mineral density. This might be caused by a latent state of metabolic acidosis, which activates bone resorption and increases citrate consumption as a buffer effect, which reduces urine citrate excretion.

The 2 main metabolic alterations found in urine samples of patients with lithiasis are hypercalciuria and hypocitraturia, which were also present in group 3, although to a lesser extent. We observed that patients with lithiasis (group 2) presented higher calcium excretion in 24-hour and fasting urine samples and lower citrate excretion, irrespective of vitamin D and PTHi excretion rates, which is consistent with the results obtained in previous studies.^{5,21}

On the other hand, patients in group 3 presented more elevated calcium excretion rates in fasting urine and lower urine citrate excretion rates than group 1. However, a lower proportion of patients in group 3 presented hypocitraturia as compared with group 2. It is remarkable that although patients in group 3 did not have lithiasis during the study period, small alterations were observed in fasting and 24-hour urine samples, which might result in the development of lithiasis in the future, although the real risk should be evaluated in a prospective and prolonged follow-up. As a conclusion, patients with relapsing calcium lithiasis have alterations in bone turnover, whereas patients with osteopenia or osteoporosis present lithogenic risk factors, especially in calciuria and citraturia, which should be observed over the years to see if there is potential risk for kidney stone formation after bone mineral density loss.

REFERENCES

1. Ghazali A, Fuentes V, Desaint C, et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium Stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:32-38.

2. Trinchieri A. Bone mineral content in calcium renal stone formers. *Urol Res.* 2005;33:247-253.
3. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:394-402.
4. Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet.* 2009;41:926-932.
5. Krieger NS, Bushinsky DA. The relation between bone and Stone formation. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:374-381.
6. Bilic-Curcic I, Milas-Ahic J, Smolic M, et al. Urolithiasis and osteoporosis: clinical relevance and therapeutic implications. *Coll Antropol.* 2009;33(suppl. 2):189-192.
7. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int.* 2004;72(suppl 1):17-19.
8. Giannini S, Nobile M, Sella S, Dalle Carbonare L. Bone disease in primary hypercalciuria. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42:229-248.
9. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol.* 2003;16:260-266.
10. Arrabal-Polo MA, Arrabal Martín M, De Haro Muñoz T, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* 2011;108:1903-1908.
11. Arrabal-Polo MA, Arrabal Martin M, Arias Santiago S, et al. Metabolic-mineral study in patients with renal calcium lithiasis, severe lithogenic activity and loss of bone mineral density. *Singapore Med J.* 2012;53:808-813.
12. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10:286-295.

13. Kuczera M, Wiecek A, Kokot F. Markers of bone turnover in patients with nephrolithiasis. *Int Urol Nephrol*. 1997;29:523-529.
14. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology*. 2002;59:865-869.
15. Arrabal-Polo MA, Arrabal Martín M, De Haro Muñoz T, et al. Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urology*. 2012;79:48-54.
16. Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Giron Prieto MS, et al. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res*. 2012;40:709-716.
17. Arrabal-Polo MA, Arrabal Martin M, Giron Prieto MS, et al. Association of severe calcium lithogenic activity and bone remodeling markers. *Urology*. 2013;82:16-21.
18. Letavernier E, Traxer O, Daudon M, et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone disease patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1149-1154.
19. Asplin JR, Donahue S, Kinder J, Coe FL. Urine calcium excretion predicts bone loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int*. 2006;70: 1463-1467.
20. Arrabal-Polo MA, Arrabal Martin M, Arias Santiago S, et al. Importance of citrate and the calcium: citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU Int*. 2013;111: 622-627.
21. Tasca A, Dalle Carbonare L, Nigro F, Giannini S. Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology*. 2009;74:22-27.

ARTÍCULO 2. DOI 10.1007/s11255-016-1361-5

BONE REMODELING MARKERS AS LITHOGENIC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH OSTEOPENIA-OSTEOPOROSIS.

María Sierra Girón-Prieto 1 · Salvador Arias-Santiago 2 ·

María del Carmen Cano-García 3,4 · Antonio Poyatos-Andújar 5 ·

Tomás de Haro-Muñoz 6 · Félix Abad-Menor^{3,4} · Miguel Quesada-Charneco 7 ·

Miguel Ángel Arrabal-Polo 3,4 · Miguel Arrabal-Martín 3,4

1 Centro de Salud de Pinos Puente, Programa de Doctorado de Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, Spain.

2 Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain.

3 UGC Urología, Complejo Hospitalario Universitario Granada, Dr Virgili street, 9, bajo C. Huerca Overa, 04600 Granada, Spain.

4 Instituto IBS Granada, Granada, Spain.

5 UGC Analisis Clínicos, Hospital Santa Ana, Motril, Granada, Spain.

6 UGC Analisis Clínicos, Hospital Universitario Granada, Granada, Spain.

7 UGC Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario Granada, Granada, Spain.

Abstract

Introduction: Calcium nephrolithiasis is related to impaired bone remodeling, elevated calciuria, and a high fasting calcium/creatinine ratio. A relationship has been reported between mineral bone density loss and increased risk of calcium lithiasis risk. The objective of this study was to analyze the presence of phosphocalcic metabolism disorders in patients with osteopenia-osteoporosis without nephrolithiasis with respect to a control group.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted in patients with osteopenia-osteoporosis without nephrolithiasis (n=67) in lumbar spine or femur and in a control group (n=61) with no lithiasis or bone disorders. Blood bone markers,

phosphocalcic metabolism, fasting urine, 24-h urine lithogenic risk factors, and densitometry were recorded in both groups. SPSS 20.0 was used for statistical analysis.

Results: In comparison to the controls, significantly higher blood calcium (9.27 ± 0.36 vs. 9.57 ± 0.38 , $p=0.0001$), phosphorus (61.9 ± 20.9 vs. 70.7 ± 18.9 , $p=0.014$), intact parathormone (45.6 ± 14.9 vs. 53.8 ± 18.9 , $p=0.008$), and alkaline phosphatase (61.9 ± 20.9 vs. 70.74 ± 18.9 , $p=0.014$) levels were found in patients with osteopenia-osteoporosis; no significant intergroup difference was observed in Vit. D (28.08 ± 7.1 vs. 28.93 ± 10.18 , $p=0.59$).

In the 24-h urine test, citrate (1010.7 ± 647.8 vs. 617.6 ± 315.8 , $p=0.0001$) and oxalate (28.21 ± 17.65 vs. 22.11 ± 16.49 , $p=0.045$) levels were significant lower in osteopenia-osteoporosis patients than in controls, with no significant difference in calcium (187.3 ± 106.9 vs. 207.06 ± 98.12 , $p=0.27$) or uric acid (540.7 ± 186.2 vs. 511.9 ± 167.06 , $p=0.35$) levels. Patients with osteopenia-osteoporosis had significantly higher levels of lithogenic risk factors associated with bone remodeling, including significantly increased β -crosslaps and osteocalcin values and higher β -crosslaps/osteocalcin (0.025 ± 0.008 vs. 0.032 ± 0.011 , $p<0.0001$) and fasting calcium/creatinine (0.098 ± 0.037 vs. 0.16 ± 0.052 , $p<0.0001$) ratios.

Conclusion: Patients with osteopenia-osteoporosis without nephrolithiasis showed phosphocalcic metabolism disorders as well as lower urinary citrate and higher β -crosslaps/osteocalcin and fasting calcium/creatinine ratios, which would increase the risk of nephrolithiasis. Hence, prospective studies are warranted to evaluate the long-term risks.

INTRODUCTION

Idiopathic calcium nephrolithiasis has been associated with the presence of osteopenia-osteoporosis (1), with an osteopenia prevalence of $>50\%$ and osteoporosis prevalence of 14% in these patients (2). Calcium nephrolithiasis has also been related to a higher prevalence of osteoporotic fractures (3). A recent population study of almost 40,000 patients with osteoporosis reported an OR of 1.69 for the risk of a nephrolithiasis episode

before the osteoporosis diagnosis after adjusting for numerous confounding variables; and this risk was independent of the calculus localization (4). Various genetic, inflammatory, and immunological mechanisms have been proposed to explain the association between these diseases, including an increase in certain proinflammatory cytokines (e.g., IL-1, TNF-alpha, prostaglandins) that stimulate bone resorption in both osteoporotic and lithiasis patients (5).

Among biochemical disorders, fasting hypercalciuria (defined by fasting urinary calcium/creatinine ratio >0.11) has been related to bone mineral density loss and described as a lithogenic risk factor (6). Among bone remodeling markers, β -crosslaps values of >0.31, osteocalcin of >13.2, and a β -crosslaps/osteocalcin ratio of >0.024 in patients with calcium nephrolithiasis have been associated with an increased risk of severe lithogenic activity, with 69% sensitivity and 84% specificity (7).

The relationship between calcium nephrolithiasis and bone mineral density loss is well documented, but few scientific data are available on lithogenic risk factors in patients with osteopenia-osteoporosis. The objective of this cross-sectional study was to compare phosphocalcic metabolism and bone remodeling markers associated with increased lithogenic risk between patients with osteopenia-osteoporosis and healthy individuals with no lithiasis or bone mineral density disorder.

METHODOLOGY

This cross-sectional study included consecutive patients with osteopenia-osteoporosis diagnosed in the San Cecilio University (Granada Hospital Complex, Spain) between January 1 and December 31 2013 and a control group of healthy volunteers without lithiasis or metabolic bone disease. All participants signed informed consent to participate in this study, which was approved by the ethics committee of our hospital.

Inclusion criteria for the patient group were the presence of osteopenia-osteoporosis diagnosed by densitometry, and age of 18-70 yrs. Exclusion criteria were the presence of nephrolithiasis, congenital bone disease, congenital renal disease, hyperparathyroidism, intestinal inflammatory disease, tubular renal acidosis, treatment with bisphosphonates, thiazides, potassium citrate, corticoids, calcium, or Vit. D, and hormone replacement therapy. Exclusion criteria for the control group were the same than for the patients and the presence of osteopenia-osteoporosis.

All participants underwent a detailed anamnesis, and physical examination, recording their systolic and diastolic arterial pressures, weight (kg) and height (m) and calculating their body mass index (BMI) (kg/m^2), Plain abdominal x-ray and/or renal ultrasound studies were conducted to rule out the presence of nephrolithiasis in the all participants. Femur and lumbar spine bone densitometry (dual energy X-ray absorptiometry with Hologic QDR 4500 equipment) was used to establish the degree of osteopenia-osteoporosis.

We determined the following serum parameters: creatinine (mg/dL), urea (mg/dL), uric acid (mg/dL), sodium (mEq/L), potassium (mEq/L), chlorine (mEq/L), calcium (mg/dL), phosphorus (mg/dL), intact parathormone (iPTH) (pg/mL), alkaline phosphatase (U/L); the following bone resorption markers: osteocalcin (ng/mL) by chemiluminescence in automatic analyzer LIAISON-Osteocalcin (DIASORIN), and β -crosslaps (ng/mL) by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) in Elecsys MODULAR ANALYTICS E170 – automatic analyzer (Roche Diagnostic); the following fasting urine parameters: calcium (mg/dL), creatinine (mg/dL), oxalate (mg/dL), citrate (mg/dL), uric acid (mg/dL), and calcium/creatinine; and the following 24-h urine parameters: diuresis (mL), creatinine (mg/dL), urea (mg/dL), uric acid (mg/dL), sodium (mEq/L), potassium (mEq/L), chlorine (mEq/L), calcium (mg/dL), phosphorus (mg/dL), citrate (mg/dL), oxalate (mg/dL), and calcium/creatinine and calcium/citrate ratios.

We analyzed the prevalence of metabolic disorders that have been reported as lithogenic risk factors (with 93% specificity and 67% sensitivity) when they appear in combination: b-crosslaps >0.311 , osteocalcin >13.2 , b-crosslaps/osteocalcin >0.024 , urine calcium >206.6 , and fasting calcium/creatinine >0.105 (7).

After checking the normality of variable distribution with the Kolmogorov-Smirnov test, the Student's t-test was used to compare independent means and the chi-square test to compare qualitative variables. Associations among bone remodeling markers were evaluated by Pearson's correlation analysis. SPSS 17.0 for Windows was used for statistical analysis; $p \leq 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The patient group comprised 67 adults and the control group 61 adults. No significant difference were found between the control group and osteopenia-osteoporosis group in

mean \pm standard deviation age (51.80 ± 10.3 yrs vs. 51.88 ± 12.2 yrs respectively, $p=0.96$), mean BMI (26.1 ± 3.2 vs. 25.2 ± 3.9 ; $p=0.19$), in sex distribution (68.9% females vs. 76.1% females, respectively, $p=0.35$), in arterial pressure between groups (SAP 117.5 vs. 122.8 , $p=0.21$ and DAP 72.4 vs. 72.5 , $p=0.97$) or in serum total cholesterol, LDL, HDL, TG, or glucose. Table 1 lists the T-scores and Z-scores for column, hip, and femoral neck, which were significantly lower in the osteopenia-osteoporosis group.

Significantly higher serum calcium (9.27 ± 0.36 vs. 9.57 ± 0.38 mg/dL, $p=0.0001$), phosphorus (61.9 ± 20.9 vs. 70.7 ± 18.9 mg/dL, $p=0.014$), iPTH (45.6 ± 14.9 vs. 53.8 ± 18.9 , $p=0.008$), and alkaline phosphatase (61.9 ± 20.9 vs. 70.74 ± 18.9 U/L, $p=0.014$) values were found in the patients with osteopenia-osteoporosis in comparison to the controls, while there were no intergroup differences in serum Vit. D (28.08 ± 7.1 vs. 28.93 ± 10.18 , $p=0.59$) or creatinine clearance (99.8 ± 32.2 vs. 102.9 ± 33.8 mL/min, $p=0.60$).

The 24-h urine study showed significantly lower citrate (1010.7 ± 647.8 vs. 617.6 ± 315.8 mg/24, $p=0.0001$) and oxalate (28.21 ± 17.65 vs. 22.11 ± 16.49 mg/24h, $p=0.045$) levels in the osteopenia-osteoporosis group than in the controls, with no significant differences in 24-h urinary calcium (187.3 ± 106.9 vs. 207.06 ± 98.12 mg/24h, $p=0.27$) or uric acid (540.7 ± 186.2 vs. 511.9 ± 167.06 mg/24h, $p=0.35$) levels. However, the groups did not significantly differ in the percentages with 24-h hypercalciuria (>260 mg), 24-h hyperoxaluria (>40 mg), 24-h hypocitraturia (<320 mg), or 24-h hyperuricosuria (>750 mg). The 24-h calcium/creatinine and 24-h calcium/citrate ratios were significantly higher in the osteopenia-osteoporosis group (0.14 ± 0.06 vs. 0.17 ± 0.07 $p=0.09$; 0.22 ± 0.14 vs. 0.56 ± 1.08 , $p=0.014$), whereas there was no significant differences between the groups in tubular phosphate resorption (82.7 ± 6.9 vs. 83.3 ± 4.8 , $p=0.39$).

Among the fasting urine parameters studied (calcium, oxalate, citrate, and uric acid), a significant difference between groups was only found in calcium levels, which were higher in the osteopenia-osteoporosis group (9.5 ± 5 vs. 15.1 ± 7.2 mg/dl, $p<0.0001$).

Table 2 exhibits the mean values for parameters related to a higher risk of lithogenic activity. β -crosslaps, osteocalcin, β -crosslaps/osteocalcin, and fasting calcium/creatinine values were significantly higher in the patients than in controls, while there was no difference in 24-h urinary calcium. Significant positive correlations were observed between β -crosslaps and osteocalcin ($r=0.703$, $p<0.0001$), between β -crosslaps and fasting calcium/creatinine ($r=0.36$, $p<0.0001$), and between osteocalcin and calcium creatinine/fasting ($r=0.21$, $p=0.018$). Table 3 shows the percentage of patients who met the criteria of severe lithogenic activity (see above) in the two groups.

DISCUSSION

In this study, patients with osteopenia-osteoporosis had significantly higher β -crosslaps and osteocalcin levels and fasting β -crosslaps/osteocalcin and calcium/creatinine ratios *versus* healthy controls. Previous studies have associated these markers with an increased risk of severe lithogenic activity (7). β -crosslaps is an octapeptide derived from collagen type 1 detected in serum in situations of bone remodeling, while osteocalcin is preferentially related to osteoblastic activity, although it has also been associated with osteoclastic activity (8,9). The fasting calcium/creatinine ratio is considered a bone resorption marker, given its correlation with densitometry (10), and it was found to be significantly and positively correlated with β -crosslaps and osteocalcin values in the present study.

Hypercalciuria plays a key role in osteopenia-osteoporosis and is one of the most important lithogenic factors (11,12). In comparison to the controls, the patients with osteopenia-osteoporosis had significantly higher fasting urine calcium levels and fasting calcium/creatinine ratios. Fasting hypercalciuria is related to intrinsic bone disorders and may also increase the risk of bone fracture, which is four-fold higher in patients with lithiasis and mineral bone density loss (13). No significant intergroup difference was observed in Vit. D values, but iPTH levels were higher in the osteopenia-osteoporosis group. Previous studies have reported that Vit. D and iPTH levels do not appear to be essential in patients with calcium lithiasis and hypercalciuria with idiopathic osteopenia/osteoporosis (14), although some authors consider that Vit. D receptor sensitivity can be enhanced, influencing the increase bone resorption (15, 16).

With respect to other major lithogenic risk factors, such as hyperoxaluria, hypocitraturia, and hyperuricosuria, patients with osteopenia-osteoporosis only showed significantly lower levels of citrate and higher calcium/citrate ratios. It has been reported that low urine citrate levels are associated with mineral bone density loss and increased lithiasis risk, possibly produced by latent metabolic acidosis that generates citrate consumption as buffer (17).

In conclusion, there is a higher prevalence of lithogenic risk factors associated with the presence of bone resorption in patients with osteopenia-osteoporosis, who therefore

require a close clinical follow-up, although further prospective studies are required to elucidate the risk of developing calcium nephrolithiasis.

REFERENCES

1.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79:393-403.

2.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Bone mass loss in calcium stone disease: Focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol.* 2003; 16: 260-6.

3.- Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone Mineral Density and Fracture Among Prevalent Kidney Stone Cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1893–8.

4.- Keller JJ, Lin CC, Kang JH, Lin HC. Association between osteoporosis and urinary calculus: evidence from a population-based study. *Osteoporos Int.* 2013 Feb;24(2):651-7.

5.- Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15:394–402.

6.- Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P et al. Bone alterations in patients with idiopathic Hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology.* 2002; 59: 865–9.

7.- Arrabal-Polo MÁ, Arrabal-Martín M, Girón-Prieto MS, Orgaz-Molina J, Quesada-Charneco M, López-Ruiz A, et al. Association of severe calcium lithogenic activity and bone remodeling markers. *Urology.* 2013 Jul;82(1):16-21

8.- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. Committee of Scientific advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(suppl 6):2-17.

- 9.- Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bonekey*. 2008; 5:84-102.
- 10.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, et al. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones? *Urol Res*. 2012; 40:243-245.
- 11.- Asplin JR, Bauer KA, Kinder J et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2003; 63: 662-9.
- 12.- Tsuji H, Umekawa T, Kurita T et al. Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. *Int J Urol*. 2005; 12: 335-9.
- 13.- Ryan LE, Ing SW. Idiopathic Hypercalciuria and Bone Health. *CurrOsteoporos Rep*. 2012; 10:286–95.
- 14.- Krieger NS, Bushinsky DA. The relation between bone and stone formation. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93: 374–81.
- 15.- Bilic-Curcic I, Milas-Ahic J, Smolic M et al. Urolithiasis and Osteoporosis: Clinical Relevance and Therapeutic Implications. *Coll. Antropol*. 2009; 33. Suppl. 2: 189–92.
- 16.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Osteoporosis and Urolithiasis. *UrolInt* 2004;72(suppl 1):17–19.
- 17.- Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M, Arias Santiago S et al. Importance of citrate and the calcium: citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU Int*. 2013; 111: 622-7.

TABLES AND FIGURES

	Control group	Osteopenia- Osteoporosis group	P value
T-score spine	-0.078 (0.85)	-2.27 (0.72)	<0.0001
Z-score spine	0.63 (0.85)	-1.41 (1.05)	<0.0001
T-score hip	-0.098 (0.73)	-1.20 (0.77)	<0.0001
Z-score hip	0.46 (0.83)	-0.46 (0.93)	<0.0001
T-score neck	-0.34 (0.72)	-1.57 (0.72)	<0.0001
Z-score neck	0.43 (0.82)	-0.69 (0.88)	<0.0001

Table 1. Spine, hip, and femoral neck T-score and Z-score values in patients with osteopenia-osteoporosis and control group

	Control group	Osteopenia- Osteoporosis group	P value
β -crosslaps (ng/ml)	0.36 \pm 0.14	0.56 \pm 0.20	p<0.0001
Osteocalcin (ng/ml)	14.58 \pm 5.04	18.71 \pm 8.75	p=0.001
β -crosslaps/ Osteocalcin	0.025 \pm 0.008	0.032 \pm 0.11	p=0.0001
Urine calcium (mg/dl)	187.34 \pm 106.90	207.06 \pm 98.12	p=0.27
Fasting Calcium/Creatinine	0.098 \pm 0.037	0.16 \pm 0.52	p<0.0001

Table 2. Parameters associated with severe lithogenic activity in the patients with osteopenia-osteoporosis without nephrolithiasis and the control group

	Control group	Osteopenia- Osteoporosis group	P value
β -crosslaps>0.311 ng/ml	59%	92.5%	p<0.0001
Osteocalcin>13.2 ng/ml	44.3%	71.6%	p=0.002
β -crosslaps/ osteocalcin>0.024	52.5%	77.6%	p=0.003
Urine calcium>206.6 mg/dl	37.7%	44.8%	p=0.41
Fasting calcium/creatinine >0.105	32.8%	94%	p<0.0001

Table 3. Percentage of participants in each group meeting pre-defined criteria of severe lithogenic activity

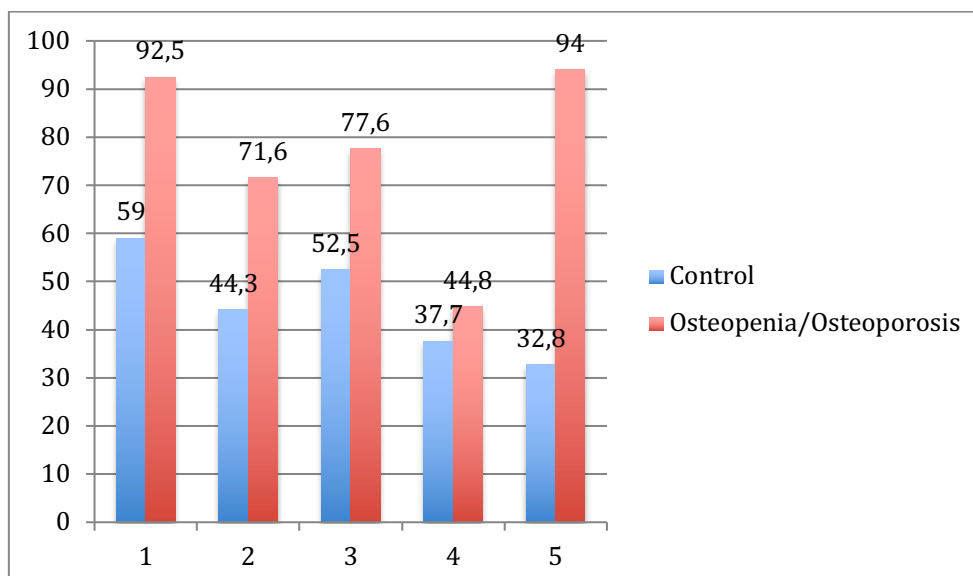


Figure 1. Percentage of participants in each group meeting pre-defined criteria of severe lithogenic activity. 1= β -crosslaps>0.311 ng/ml; 2=Osteocalcin>13.2 ng/ml; 3= β -

crosslaps/osteocalcin>0.024; 4= urine calcium>206.6 mg/dl; 5=Fasting
Calcium/Creatinine>0.105

ARTÍCULO 3.- DOI 10.1007/s11255-015-0918-z

THE IMPORTANCE OF CALCIURIA AS LITHOGENIC FACTORS IN PATIENTS WITH OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS.

Miguel Arrabal-Martin · Antonio Poyatos-Andujar · María del Carmen Cano-García · Miguel Quesada-Charneco · Felix Abad-Menor · María Sierra Girón Prieto · Tomás de Haro Muñoz · Miguel Angel Arrabal-Polo

Authors

M. Arrabal-Martin

UGC Urología, Hospital Universitario San Cecilio, IBS Granada, Granada, Spain

A. Poyatos-Andujar

UGC Análisis Clínicos, Hospital Santa Ana, Granada, Spain

M. del Carmen Cano-García · M. A. Arrabal-Polo (*)

UGC Urología, Hospital La Inmaculada, Huercal Overa, Almeria, Spain

e-mail: arrabalp@ono.com

M. Quesada-Charneco

UGC Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

F. Abad-Menor

UGC Urología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

M. S. Girón Prieto

Programa de doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, Spain

T. de Haro Muñoz

UGC Análisis Clínicos, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

Abstract

Purpose

Recurrent kidney stones are associated with bone mineral density loss, altered bone remodeling markers, hypercalciuria and increased in fasting calcium/creatinine ratio. The objective was to determine biochemical alterations in urine in patients with osteopenia/osteoporosis without calcium kidney stones compared with patients with calcium kidney stones.

Methods

This is a cross-sectional study including 142 patients who were divided in two groups: Group 1 (patients with recurrent calcium kidney stones) and Group 2 (patients with osteopenia/osteoporosis in the lumbar spine or hip). Analyses of bone mineral density, calcium–phosphorous and bone metabolism and lithogenic risk factors in fasting urine samples and 24-h urine samples were performed. Statistical analysis was carried out with SPSS 17.0. A $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients in Group 2 presented greater loss of bone mineral density and more elevated alkaline phosphatase, iPTH, phosphorous and β -crosslaps levels, as compared to patients in Group 1. However, Group 1 presented greater urine calcium, oxalate and uric acid and a higher proportion of hypocitraturia, hypercalciuria and hyperoxaluria, as compared to Group 2. Multivariate analysis revealed that advanced age and β -crosslaps levels are risk factors for bone mineral density loss, while low urinary calcium excretion was protective against bone demineralization.

Conclusion

Patients with osteopenia/osteoporosis without lithiasis present some urinary biochemical alterations. This would explain the lack of lithogenic activity, although low

calcium excretion in 24-h urine samples is a protective factor against the loss of bone mineral density.

Keywords

Calcium lithiasis · Osteopenia · Osteoporosis · Urinary metabolic analysis · Calcium-phosphorous metabolism

Introduction

Idiopathic calcium kidney stones are associated with hypercalciuria and produce bone mineral density loss in a significant proportion of patients [1]. The factor most related with the bone mineral density loss and with alterations in bone remodeling markers is fasting hypercalciuria, defined as a fasting calcium/creatinine ratio greater than 0.11 [2]. Up to 54 % of patients with calcium stones present osteopenia, while 14 % present osteoporosis [3]. The risk of osteoporotic bone fracture is increased with the presence of stones. Therefore, calcium kidney stones can be considered a risk factor for osteoporotic fracture [4]. The diagnosis of bone mineral density loss in patients with lithiasis can measure using dual-energy X-ray absorptiometry that calculate bone density, although bone remodeling marker levels—which can be measured in urine or blood samples—can be used to follow up these patients due to bone densitometry is recommended every 2 years. The bone remodeling markers have been elevated in patients with osteopenia/osteoporosis and stones; however, dual-energy X-ray absorptiometry is the gold standard test to diagnose bone mineral density loss [5–9].

A previous study demonstrated that patients with recurrent kidney stones and severe lithogenic activity presented a high percentage of bone mineral density loss, which can reach 50 % of osteopenia in the hip and up to 70 % in the lumbar spine [10]. The bone resorption marker, β -crosslaps and fasting calcium/creatinine ratio are generally elevated in these patients [9, 11]. We observed in other study that a high proportion of patients with lithiasis and osteopenia/osteoporosis presented hypercalciuria and an elevated fasting calcium/creatinine ratio [10]. This is consistent with previous

studies that indicated a fasting calcium/creatinine ratio above 0.25 represents a 3.8-fold increase in the risk of bone mineral density loss in patients with kidney stones [7].

Therefore, it seems to be a clear relationship between recurrent calcium kidney stones and bone mineral density loss. However, patients with bone mineral density loss do not necessarily develop stones, which led us to analyze and compare the essential biochemical differences between a group of patients with calcium kidney stones versus a group of patients with osteopenia/osteoporosis in the lumbar spine or hip.

The objective was to determine biochemical alterations in urine in patients with osteopenia/osteoporosis without calcium kidney stones compared with patients with calcium kidney stones.

Materials and methods

Study groups

A cross-sectional study was performed from January 2013 to December 2013 including 142 patients from Eastern Andalusia, Spain, who were divided in two groups:

Group 1: A total of 75 patients with a diagnosis of recurrent kidney stones aged 18–70 years.

Group 2: A total of 67 patients with a diagnosis of osteopenia/osteoporosis aged 18–70 years.

Inclusion criteria: Men and women aged 18–70 years (calcium stones is more frequent in this range of age) with recurrent calcium lithiasis or osteopenia/osteoporosis. Recurrent calcium stones are related to bone mineral density loss and with bone metabolic disorders. Recurrent calcium stones are considered patients with two or more episode of calcium stones in different period of time.

Exclusion criteria: Patients aged <18 or >70 years, congenital bone disease, congenital kidney disease, hyperparathyroidism, inflammatory bowel disease, renal tubular acidosis, biphosphonate treatment, hormone replacement therapy, thiazide therapy, potassium citrate therapy, corticosteroid therapy and calcium and Vitamin D therapy or

any possible situation which may interfere calcium metabolism (e.g., immobilization syndrome).

Methods

All patients were submitted to anamnesis, physical examination and measurement of weight, height, BMI and blood pressure. Bone mineral density was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry.

Subsequently, serum and urinary biochemical analyses were performed along with bone densitometry of the femur and lumbar spine.

- Blood tests: Creatinine, uric acid, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorous, intact parathyroid hormone (PTHi), alkaline phosphatase, osteocalcin¹ and β -crosslaps².
- Fasting urine tests: Density, pH, calcium, creatinine, oxalate, citrate, uric acid, calcium/creatinine.
- 24-h urine tests: Diuresis volume, creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorous, citrate, oxalate, calcium/creatinine, calcium/citrate. Hypercalciuria defined as urinary excretion of more than 260 mg per day; hypocitraturia defined as urinary excretion of less than 320 mg per day; hyperoxaluria defined as urinary excretion of more than 40 mg per day; and hyperuricosuria defined as urinary excretion of more than 750 mg per day.
- Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry using Hologic QDR 4500 equipment.

Statistical analysis

Student's t test was performed for qualitative–quantitative variable analysis. Chi-square test and binary logistic regression were performed for qualitative variable analysis.

Results were obtained by OR, with a 95 % confidence interval. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to attest the normality of the variables; variance analysis was performed by Levene's test. A $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using SPSS 17.0 for Windows.

Ethical considerations

Informed consent was obtained from all patients. This study was approved by the Ethics Committee of the San Cecilio University Hospital, Granada, Spain, and was performed with the financial support of the Fundación Progreso y Salud (Andalusian Regional Government, Spain).

Results

The mean age was 43.08 ± 11.59 in Group 1 and 51.88 ± 11.27 in Group 2 ($p = 0.0001$). Men and women were similarly distributed (39 men/36 women in Group 1 and 35 men/32 women in Group 2).

Bone densitometry (see Table 1) revealed a greater loss of bone mineral density either in the femur or in the lumbar spine in Group 2 versus Group 1. In relation to serum calcium–phosphorous metabolism, we observed that patients in Group 2 presented higher alkaline phosphatase, PTHi, β -crosslaps levels and phosphorous levels, compared with Group 1 (Table 1).

In the 24-h urine samples, a higher urine calcium, oxalate and uric acid excretion in Group 1 versus Group 2 was observed (Table 2). In fasting urine samples, higher urine oxalate excretion and lower citrate excretion in Group 1 versus Group 2 were observed (Table 2).

In relation to biochemical alterations in urine, according to Table 3, Group 1 presented a higher percentage of hypercalciuria, hyperoxaluria and hypocitraturia than Group 2 (Fig. 1).

A sub-analysis was performed in group 1 dividing patients according to the presence or not of osteopenia/osteoporosis (T score < -1), noting that patients with osteopenia/osteoporosis with kidney stones have higher urinary calcium levels versus patients with kidney stones without osteopenia/osteoporosis (283.3 ± 112.3 vs. 224.5 ± 127.3 , respectively; $p = 0.04$). There have been no statistically significant differences in levels of citrate, oxalate and urinary uric.

Multivariate binary logistic regression analysis revealed that increased β -crosslap levels and an advanced age are independently related with the bone mineral density loss, while a low 24-h urine calcium excretion is protective against bone demineralization.

Discussion

Recurrent calcium kidney stones are associated with bone mineral density loss [1], altered bone remodeling markers, hypercalciuria [12], hypocitraturia and an increased calcium/creatinine ratio in 24-h urine samples [13]. Some studies [6] indicate that there is a statistically significant negative correlation between urine calcium excretion and Z score densitometry changes in the femoral neck after a 3-year follow-up. This confirms that hypercalciuria might be a predictive factor of bone mineral density loss in the femoral neck. This is consistent with the results obtained in our study due to multivariate analysis revealed that a low urine calcium excretion is a protective factor against the bone mineral density loss.

Therefore, calciuria plays an essential role in the pathogenesis of osteopenia/osteoporosis and should be considered in the diagnosis of patients although they have no calcium kidney stones. It is evident that the presence of osteopenia/osteoporosis—which is present in a significant proportion of recurrent calcium stones patients with hypercalciuria [14]—does not determine lithogenesis by itself. In this study, patients in Group 2 presented a lower proportion of alterations in lithogenic urinary factors, versus Group 1. Hypercalciuria was found in 50.4 % of patients in Group 1, while it was present in 25 % of patients in Group 2, and it was the most frequent lithogenic risk factor presented. It is notable that we are talking about fasting hypercalciuria, due to the increased fasting calcium/creatinine ratio in both groups. This is associated in most cases with an intrinsic bone disorder that may represent a fourfold increase in the risk of fracture in patients with hypercalciuria and lithiasis [15]. Consequently, hypercalciuria is the most important lithogenic factor, and it is associated with the bone mineral density loss when it is not related with diet [16,17]. In agreement with previous studies performed by our research group [1, 18], we did not observe a clear and direct influence of iPTH and Vitamin D on calcium stones or bone mineral density. Nevertheless, iPTH was slightly higher in Group 2, but within normal limits. However, bone remodeling markers—especially the

resorption marker β -crosslaps—were increased in both groups above the threshold (0.311 ng/ml) established in other studies [19]. So, although we found no alterations in Vitamin D levels, we cannot deny that there might be an increase in Vitamin D receptors' sensitivity, as other studies indicate [20–22]. This sensitivity would condition the loss of bone mineral density due to increased bone resorption. Hypocitraturia is another risk factor that affects 25 % of patients with calcium kidney stones. However, it is only found in 7.5 % of patients with osteopenia/osteoporosis. We have observed in other studies [13] that low urine citrate levels are an important determinant of bone mineral density loss and lithiasis. This is probably due to a latent state of metabolic acidosis that produces citrate consumption as a buffer effect. Hyperoxaluria is the third most frequent metabolic alteration in urine in Group 1 patients, where it is increased in 21 % of patients, versus 9% in Group 2 patients. Finally, we observed that patients in Group 2 presented fewer alterations in the urine metabolic analysis, with a low percentage of hypercalciuria and hyperoxaluria, and a very low percentage of hypocitraturia. This means that we found no important urinary alterations that conditioned the presence of stones. However, multivariate analysis revealed that low urine calcium excretion is a protective factor against bone mineral density loss; therefore, it should be considered at diagnosis, due to increased calciuria, and its ratios (calcium/creatinine and calcium/citrate) may produce the appearance of stones and the gradual bone mineral density loss. This study revealed the importance of calciuria in patients with osteopenia/osteoporosis without stones, because, probably the hypercalciuria was the first phenomenon previously to appear the calcium stones. However, is necessary to perform a prolonged follow-up to determine exactly whether osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria and later stones are the correct order about the physiopathology of calcium stones related to bone mineral density loss.

Conclusion

Patients with osteopenia/osteoporosis without lithiasis present some urinary biochemical alterations. This would explain the lack of lithogenic activity, although low calcium excretion in 24-h urine samples is a protective factor against the loss of bone mineral density.

Table 1 Serum (S.) variables and bone densitometry score (*T* score and *Z* score) comparing both groups (Student's *t* test)

	Group 1	Group 2	<i>p</i>
<i>T</i> score lumbar spine	-0.99 ± 0.96	-2.27 ± 0.72	0.0001
<i>Z</i> score lumbar spine	-0.56 ± 0.93	-1.41 ± 1.05	0.0001
<i>T</i> score hip	-0.39 ± 0.89	-1.2 ± 0.77	0.0001
<i>Z</i> score hip	-0.08 ± 0.93	-0.46 ± 0.93	0.027
<i>T</i> score femoral neck	-0.63 ± 0.80	-1.57 ± 0.72	0.0001
<i>Z</i> score femoral neck	-0.08 ± 0.82	-0.69 ± 0.88	0.0001
S. Alkaline phosphatase (U/l)	63.64 ± 18.73	70.74 ± 18.99	0.027
S. calcium (mg/dl)	9.53 ± 0.52	9.57 ± 0.38	0.664
S. phosphorus (mg/dl)	2.91 ± 0.52	3.30 ± 0.54	0.0001
S. iPTH (pg/ml)	46.82 ± 20.18	53.81 ± 18.91	0.036
S. osteocalcine (ng/ml)	17.34 ± 6.30	18.71 ± 8.75	0.280
S. β-crosslaps (ng/ml)	0.45 ± 0.19	0.56 ± 0.20	0.001
S. 25-OH vitamin D (ng/ml)	27.58 ± 8.87	28.93 ± 10.18	0.415
S. β-crosslaps/osteocalcine	0.027 ± 0.008	0.032 ± 0.011	0.0001

Table 2 24-h and fasting urine lithogenic factors comparing both groups (Student's *t* test)

	Group 1	Group 2	<i>p</i>
Creatinine clearance (ml/min)	114.18 ± 45.27	102.94 ± 33.80	0.099
Calcium/creatinine 24 h	0.18 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.169
Phosphate tubular resorption 24 h (%)	81.24 ± 8.53	83.63 ± 4.82	0.050
Fasting calcium (mg/dl)	16.52 ± 8.76	15.14 ± 7.27	0.321
Fasting calcium/creatinine	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.05	0.955
Fasting oxalate (mg/dl)	1.48 ± 1.30	1.11 ± 0.68	0.044
Fasting citrate (mg/dl)	30.09 ± 15.04	42.32 ± 26.39	0.001
Fasting uric (mg/dl)	31.34 ± 12.70	34.57 ± 18.48	0.20
Calciuria mg 24 h	269.98 ± 119.49	207.06 ± 98.12	0.001
Oxaluria mg 24 h	29.83 ± 24.41	22.11 ± 16.49	0.031
Citraturia mg 24 h	537.72 ± 292.64	617.64 ± 315.86	0.121
Uricosuria mg 24 h	587.24 ± 222.20	511.91 ± 167.06	0.025
Calcium/citrate 24 h	0.63 ± 0.46	0.56 ± 1.08	0.585

Table 3 Percentage of patients of both groups having hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypocitraturia (Chi-square test)

	Group 1 (%)	Group 2 (%)	<i>p</i>
Hypercalciuria (>260 mg 24 h)	50.7	25.4	0.002
Hyperoxaluria (>40 mg 24 h)	21.3	9	0.04
Hypocitraturia (<320 mg 24 h)	25.3	7.5	0.005
Hyperuricosuria (>750 mg 24 h)	17.3	12.8	0.14

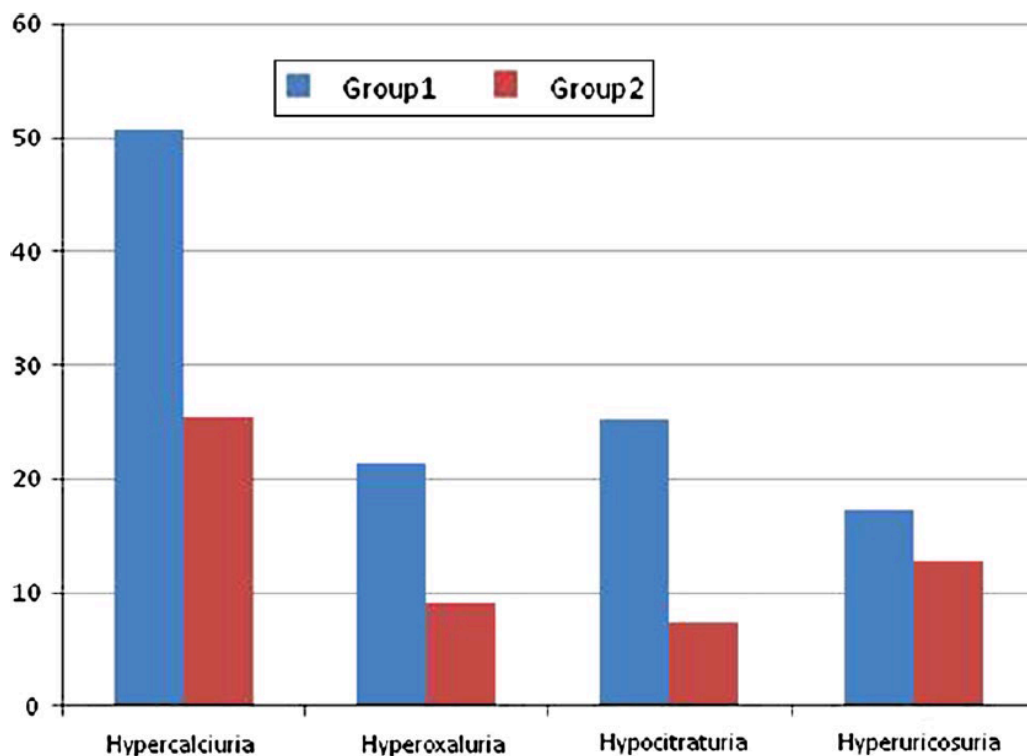


Fig. 1 Percentage of patients in both groups with hypercalciuria (>260 mg/24 h), hypocitraturia (<320 mg/24 h), hyperuricosuria (>750 mg/24 h) and hyperoxaluria (>40 mg/24 h)

¹ Determined by chemiluminescence using the automatic analyzer LIAISON-Osteocalcin (DIASORIN).

² Determined by chemiluminescence immunoassay “ECLIA” using the automatic analyzer Elecsys MODULAR ANALYTICS E170—(Roche Diagnostic).

Acknowledgments

This article is part of Doctoral Thesis of María de la Sierra Giron-Prieto. This article and investigation has been funded by Fundación Progreso y Salud. Junta de Andalucía. PI 0766/2013.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, De Haro Muñoz T et al (2011) Mineral density and bone remodeling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int* 108:1903–1908
2. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P et al (2002) Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 59:865–869
3. Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al (2003) Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 16:260–266
4. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M et al (2001) Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 16:1893–1898
5. Kuczera M, Wiecek A, Kokot F (1997) Markers of bone turnover in patients with nephrolithiasis. *Int Urol Nephrol* 29:523–529
6. Asplin JR, Donahue S, Kinder J et al (2006) Urine calcium excretion predicts bone loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 70:1463–1467
7. Letavernier E, Traxer O, Daudon M et al (2011) Determinants of osteopenia in male renal-stone–disease patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1149–1154
8. Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, De Haro Muñoz T et al (2012) Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urology* 79:48–54
9. Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Poyatos Andujar A et al (2012) Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones? *Urol Res* 40:243–245

10. Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Giron Prieto MS et al (2012) Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 40:709–716
11. Arrabal Polo MA, Arias Santiago S, Arrabal Martín M (2012) What is the value of bone remodeling markers in patients with calcium stones? *Urol Res* 40:803
12. Arrabal-Polo MÁ, Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molina J et al (2013) Calcium renal lithiasis and bone mineral density. Importance of bone metabolism in urinary lithiasis. *Actas Urol Esp* 37:362–367
13. Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M, Arias Santiago S et al (2013) Importance of citrate and the calcium: citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU Int* 111:622–627
14. Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al (2004) Osteoporosis and Urolithiasis. *Urol Int* 72(suppl 1):17–19
15. Ryan LE, Ing SW (2012) Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep* 10:286–295
16. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J et al (2003) Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int* 63:662–669
17. Tsuji H, Umekawa T, Kurita T et al (2005) Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. *Int J Urol* 12:335–339
18. Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M, Arias Santiago S et al (2012) Metabolic-mineral study in patients with renal calcium lithiasis, severe lithogenic activity and loss of bone mineral density. *Singap Med J* 53:808–813
19. Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M, Giron Prieto MS et al (2013) Association of severe calcium lithogenic activity and bone remodeling markers. *Urology* 82:16–21

20. Moyano MJ, Gómez de Tejada MJ, García Lozano R et al (2007) Alteraciones en el metabolismo mineral óseo en pacientes con urolitiasis de repetición y polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D. Resultados preliminares. *Nefrologia* 27:694–703
21. Bilic-Curcic I, Milas-Ahic J, Smolic M et al (2009) Urolithiasis and osteoporosis: clinical relevance and therapeutic implications. *Coll Antropol* 33(2):189–192
22. Krieger NS, Bushinsky DA (2013) The relation between bone and stone formation. *Calcif Tissue Int* 93:374–381

ARTÍCULO 4. DOI 10.1007/s00240-016-0909-2

THE VALUE OF HYPERCALCIURIA IN PATIENTS WITH OSTEOPENIA VERSUS OSTEOPOROSIS.

AUTHORS:

María Sierra Girón-Prieto¹, María del Carmen Cano-García², Antonio Poyatos-Andújar³, Salvador Arias-Santiago⁴, Tomás de Haro-Muñoz⁵, Miguel Arrabal-Martín⁶, Miguel Ángel Arrabal-Polo²

¹ Atención Primaria. Granada. Universidad de Granada. Programa de doctorado de medicina clínica y salud pública. Spain

² UGC Urología intercentros. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería. Spain

³ UGC Análisis Clínicos. Hospital Santa Ana. Motril. Granada. Spain

⁴ Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Spain

⁵ UGC Análisis Clínicos intercentros. Hospital Universitario Granada. Spain

⁶ UGC Urología intercentros. Hospital Universitario Granada. Spain

The authors have no conflicts of interest to report

RUNNING TITLE: Hypercalciuria in osteopenia versus osteoporosis

This article is a part of the doctoral thesis by Maria Sierra Giron-Prieto. This investigation has been funded by Fundación Progreso y Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Pi 0766/2013.

ABSTRACT

Objective

The aim of this study was to analyze the presence of lithogenic metabolic factors in the blood and urine of patients with osteopenia versus osteoporosis.

Material and Methods

A cross-sectional study including sixty-seven patients were divided into two groups according to the presence of either osteopenia or osteoporosis as measured by bone densitometry: group 1: 40 patients with osteopenia (22 men and 18 women) and group 2: 27 patients with osteoporosis (13 men and 14 women). Metabolic studies were

performed on the blood and urine; statistical analysis was performed comparing means and conducting linear correlation and multivariate analyses with SPSS. Statistical significance was considered to be $p \leq 0.05$.

Results

The mean age of patients in group 1 was 52.9 ± 12.8 years versus 50.3 ± 11.4 in group 2; the difference was not statistically significant. In group 2, higher levels of osteocalcin, β -crosslaps, urinary calcium, fasting urine calcium / creatinine, 24 h urine calcium / creatinine and 24 h oxaluria were observed compared to group 1. In the multivariate analysis, only the β -crosslaps and urinary calcium were independently associated with osteoporosis.

Conclusions

It would be advisable to determine the urinary calcium levels in patients with osteoporosis since altered levels may necessitate modifying the diagnostic and therapeutic approach to osteoporosis.

Keywords: Osteopenia; osteoporosis; bone markers; calciuria

INTRODUCTION

Osteoporosis is a primary or secondary progressive bone disease associated with many factors. Its incidence and prevalence have been increasing, and there are different risk factors that can be attributed to this increase. Osteoporosis is diagnosed based on the T-score [<-2.5 standard deviation (SD)] from measuring the bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry. Although it affects more women since estrogen is an important risk factor, osteoporosis has become more common in men in recent years [1, 2]. In secondary osteoporosis, the presence of idiopathic hypercalciuria is striking, which is also the most common metabolic abnormality in patients with calcium nephrolithiasis [3, 6]. Hypercalciuria, which is urine calcium excretion higher than 260 mg in 24 h, is now subcategorized as absorptive hypercalciuria and fasting hypercalciuria, since the previous classification suggested by Pak is controversial [7]. The presence of fasting hypercalciuria has been observed in a significant percentage of patients with bone mineral density loss and calcium stones [8], which must be taken into account not only in this particular group of patients, but also in patients without lithiasis. In children, hypercalciuria has been observed to be an important factor determining bone growth and development [9,11]. Taken together, it appears that hypercalciuria may be present in a significant percentage of patients with bone mineral density loss. It is unclear, however, whether hypercalciuria together with other factors may favor the development of kidney calcium stones. The objective of this study was to analyze in a group of patients with bone mineral density loss, the differences in metabolic parameters in the blood and urine based on whether osteopenia (-1 to -2.5 standard deviation) or osteoporosis ($<- 2.5$ standard deviation) was present.

MATERIAL AND METHODS

a) Study Group

We conducted a cross-sectional study from January 1, 2013 to December 31, 2013 that included a total of 67 patients between ages 18-70 years with loss of bone mineral density and without a history of nephrolithiasis, who were treated in the Endocrinology and Rheumatology department. This group of patients was a part of a larger study that included patients with recurrent calcium nephrolithiasis and those without nephrolithiasis

or loss of bone mineral density. In the current study, a subanalysis was performed in the group of patients with only the loss of bone mineral density.

- Inclusion criteria: Men and women between ages 18 and 70 years with bone mineral density loss and without calcium stones.

- Exclusion criteria: Patients with ages under 18 years or over 70 years, congenital bone disease, congenital renal disease, hyperparathyroidism, inflammatory bowel disease, renal tubular acidosis, treatment with bisphosphonates, hormone replacement therapy, treatment with thiazides, treatment with potassium citrate, treatment with corticosteroids or treatment with calcium and vitamin D.

The group of 67 patients with bone mineral density loss was divided into either the osteopenic or osteoporotic group:

- Group 1: 40 patients (22 men and 18 women) with osteopenia (T-score between -1 and -2.5 SD).

- Group 2: 27 patients (13 men and 14 women) with osteoporosis (T-score <-2.5 SD).

*Menopause was defined as the absence of menstruation after 12 months of amenorrhea.

b) Methodology

In all patients, medical history and physical examination were performed, and weight, height and body mass index were determined. At baseline, plain abdominal radiography and/or intravenous urography and renal ultrasound were done to rule out kidney stones.

Biochemical analysis of blood and urine along with measurement of the bone density of the hip and lumbar spine were also performed but at a later time point.

- Parameters measured in blood: creatinine, uric acid, calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase, osteocalcin** and β -crosslaps***.

**Determined by chemiluminescence assay in an automatic analyzer using LIAISON-Osteocalcin (DIASORIN) (Roche Diagnostic).

***Determined by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) using Elecsys in a MODULAR ANALYTICS E170 automatic analyzer.

- Parameters measured in fasting urine: calcium, creatinine, oxalate, citrate, uric and calcium / creatinine ratio. After 8 hours of nocturnal fasting, low intake of protein (0.8-1 g/weight kg/day) and salt (3-5 g/day) was recommended.

- Parameters measured in 24 h urine: diuresis, creatinine, uric acid, calcium, citrate, oxalate and calcium / creatinine ratio.

- Bone density: measured by dual energy X-ray absorptiometry (Hologic QDR 4500).

c) Statistical Analysis

Statistical analysis of the results was conducted using Student's *t* test for qualitative-quantitative variables, Chi-square test for qualitative variables, odds ratio for analysis of binary logistic regression results, and using a confidence interval of 95% for multivariate analysis. Pearson correlation test or failing Spearman rho test was used for linear correlation analysis between quantitative variables. Normality of the variables was checked using Kolmogorov-Smirnov test and analysis of variance with Levene test. We considered results to be statistically significant if $p \leq 0.05$. Analyses were conducted with SPSS 17.0 for Windows.

d) Ethical Considerations

All patients read and signed the informed consent to participate in the study. This study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital San Cecilio and funded by the Fundación Progreso y Salud (Junta de Andalucía - Spain).

RESULTS

The mean age of the patients included in the study was 52.9 ± 12.8 years in group 1 versus 50.3 ± 11.4 in group 2 without any statistically significant difference. No statistically significant difference was observed regarding sex between groups. There were 32 women out of the total 67 patients. Among the 32 women, 16 had menopause with osteopenia and 11 had menopause with osteoporosis, and the difference was not statistically significant ($p=0.43$). When the different parameters studied from the blood and urine of patients in the two groups were evaluated, we observed that patients with osteoporosis had higher levels of osteocalcin and β -crosslaps compared to the osteopenia group, and this was statistically significant (see Table 1). Urine analysis of patients in group 2 showed increased excretion of calcium and oxalate in the 24 h urine samples compared to group 1, which were statistically significant, and the 24 h calcium / creatinine and fasting calcium / creatinine ratios were higher compared to group 1 (see Table 2). Calcium excretion in urine had a positive linear correlation with levels of sodium ($R=0.710$; $p=0.0001$) and urea ($R=0.778$; $p=0.0001$) in the urine.

Multivariate analysis of the following variables was performed: osteocalcin, β -crosslaps, fasting urine calcium / creatinine ratio, 24 h urine calcium / creatinine ratio, 24 h urinary calcium and 24 h oxaluria. The two variables independently associated with the

occurrence of osteoporosis were fasting urine calcium / creatinine ratio ($p = 0.03$) and β -crosslaps levels ($p = 0.03$).

In the Pearson linear correlation analysis, the calcium excretion in 24 h urine was positively related with the levels of β -crosslaps ($R = 0.258$; $p = 0.03$); and the 24 h urine calcium / creatinine and fasting urine calcium / creatinine ratios showed positive linear correlation with the levels of β -crosslaps ($R = 0.279$; $p = 0.02$ and $R = 0.282$; $p = 0.02$ respectively).

DISCUSSION

Calcium is an important and vital component for mineralization of the skeleton, and intrinsic or extrinsic alterations in bone metabolism can affect the blood and urine levels; therefore, it is critical to understand the role of hypercalciuria in bone health [12]. Furthermore, the determination of calcium in urine in patients with bone mineral density loss may have implications on medical treatment and monitoring: resulting in changes in management depending on the presence or absence of hypercalciuria [13]. As previously mentioned, while it is clear that the diagnosis of osteopenia or osteoporosis is made by bone densitometry, it may be useful to identify and measure different markers in the blood and urine of these patients. In a study by Ryan et al. [14], they noted that a group of patients with osteoporosis, hypercalciuria was also present. Studies by Cerdá et al. [15] and Peris et al. [16] detected alterations in iPTH or other markers of bone resorption. In our study, we observed that patients with osteoporosis showed higher levels of markers of bone turnover compared to patients with osteopenia; however, iPTH levels were not different between the two groups. Hence, the loss of bone density does not appear to have a direct relationship with this particular hormone in our group of patients. Other authors have analyzed the presence of hypercalciuria in women with osteoporosis, noting that about 40% have hypercalciuria [17] and recommend testing for hypercalciuria as a part of a routine evaluation of patients with osteoporosis [18]. In the study presented here, the mean calcium excretion in 24 h urine was much higher in patients with osteoporosis versus patients with osteopenia. Also, urinary calcium and β -crosslaps (bone resorption marker) were each an independent factor associated with osteoporosis after multivariate analysis. In addition to these findings, higher fasting and 24 h urine calcium / creatinine ratios were observed in patients with osteoporosis compared to patients with osteopenia.

Some studies have postulated that there may be an increase in intestinal calcium absorption in women with osteoporosis and hypercalciuria [19], but this has not been confirmed. It seems clear that calcium metabolism is altered in patients with osteoporosis since increased levels of calcium is observed in the urine and has a positive linear relationship with levels of β -crosslaps, suggesting that with more bone resorption, calciuria is greater. This increase in urinary calcium has not produced an increase in the incidence of kidney stones. However, since hypercalciuria is a lithogenic risk factor [6], it may be important to determine the presence hypercalciuria in patients with osteoporosis. The main limitation of this study was the low number of patients. Another limitation was not taking into account the potential effects of food intake in the study group. However, our findings corroborate with the existing data in the literature in regards to the independent association of urinary calcium with osteoporosis. Calciuria could be altered in patients with incipient osteoporosis, independent of iPTH and vitamin D, probably in relation with bone intrinsic metabolism and in correlation with bone mineral density resorption markers, such as β -crosslaps. Usually, the treatment of osteoporosis is based on increasing oral calcium intake and vitamin D. This could lead to increase in calciuria in patients with previously unknown hypercalciuria. Hence, we recommend the evaluation and analysis of calciuria and fasting and 24 h urine calcium / creatinine ratios in patients with osteoporosis, as it may have possible therapeutic implications. Lastly, low diet calcium intake results in increased bone mineral density loss and hypercalciuria, so we recommend a normal daily calcium intake (1000-1200 mg at day with natural sources).

Ethical statement: It is a low ethically responsible study in which the patients gave their informed consent after reading the Patient Information Sheet. The study was approved by the Hospital Ethics Committee.

ACKNOWLEDGEMENTS: This article is a part of doctoral thesis by Maria Sierra Girón-Prieto in the Doctorado of Medicina Clinica and Salud Publica. Granada University.

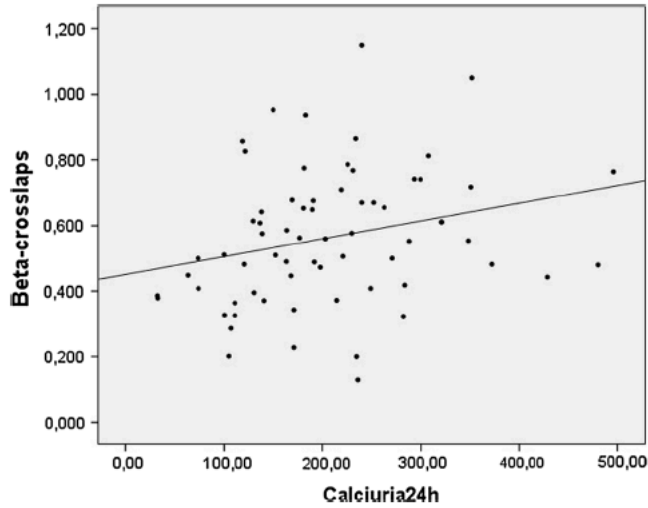


Fig. 1 Points diagram in which we observe the positive, linear and significant relation between levels of beta-crosslaps and calciuria 24 h

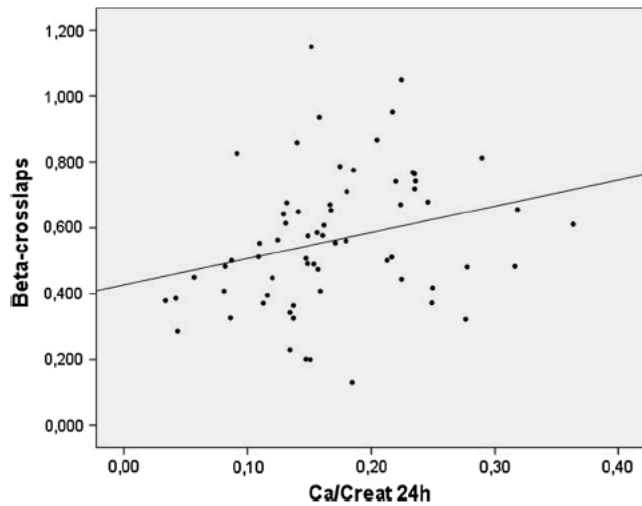


Fig. 2 Points diagram in which we observe the positive, linear and significant relation between levels of beta-crosslaps and calcium/creatinine 24 h

FIGURE LEGEND

Figure 1: Points diagram in which we observe the positive, linear and significant relation between levels of beta-crosslaps and calciuria 24 h.

Figure 2: Points diagram in which we observe the positive, linear and significant relation between levels of beta-crosslaps and calcium/creatinine 24 h.

Table 1 Value of the parameters in the studied variables in blood between two groups of patients (Group 1: osteopenia; Group 2: osteoporosis)

	Group 1	Group 2	<i>p</i>
Age (years)	52.9 ± 12.8	50.3 ± 11.4	n.s
BMI (kg/m ²)	25.5 ± 4.3	24.7 ± 3.3	n.s
Glucose (mg/dl)	95.5 ± 17.1	88.8 ± 11.3	n.s
Creatinine (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	n.s
Uric acid (mg/dl)	4.9 ± 1.1	4.3 ± 1.4	n.s
Alkaline phosphatase (U/L)	68.3 ± 19.3	74.2 ± 18.2	n.s
Calcium (mg/dl)	9.5 ± 0.4	9.5 ± 0.4	n.s
Phosphorus (mg/dl)	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.6	n.s
iPTH (pg/ml)	54.5 ± 18.9	52.7 ± 19.1	n.s
Osteocalcin (ng/ml)	15.9 ± 7.2	22.8 ± 9.3	0.001
β-Crosslaps (ng/ml)	0.50 ± 0.18	0.66 ± 0.19	0.001
25-OH-Vitamin D (ng/ml)	30.1 ± 9.8	27.1 ± 10.6	n.s
β-Crosslaps/osteocalcin	0.033 ± 0.013	0.031 ± 0.009	n.s

n.s. not significant

Table 2 Urinary values in fasting and 24 h in the two groups studied

	Group 1	Group 2	<i>p</i>
Diuresis (ml)	1744.7 ± 711.3	1750 ± 651.6	n.s
Creatinine clearance (ml/min)	99.1 ± 31.7	108.5 ± 36.4	n.s
24 h Calcium/creatinine	0.15 ± 0.07	0.19 ± 0.06	0.04
Fasting calcium/creatinine	0.14 ± 0.04	0.18 ± 0.06	0.007
Fasting oxalate (mg/dl)	0.9 ± 0.6	1.3 ± 0.7	n.s
Fasting citrate (mg/dl)	38.2 ± 21.3	47.7 ± 31.5	n.s
Fasting uric acid (mg/dl)	35 ± 19	33.9 ± 18.1	n.s
Calciuria (mg/24 h)	180.6 ± 82.6	246.1 ± 107.4	0.006
Oxaluria (mg/24 h)	18.8 ± 12.7	26.9 ± 20.1	0.04
Sodium (mEq/24 h)	98.9 ± 51.8	104.1 ± 58.6	n.s
Urea (mg/24 h)	1388.9 ± 629.7	1354.4 ± 702.7	n.s
Citraturia (mg/24 h)	591.3 ± 316.3	655.5 ± 317.2	n.s
Uricosuria (mg/24 h)	498.2 ± 155.3	532.2 ± 184.2	n.s

n.s. not significant

REFERENCES

- 1.- Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA, Harris SP, Hodsmann AB, Kendler D, McClung MR, Miller PD, Yuen CK (2004).

Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther.* 26: 15-28.

2.- Gielen E, Vanderschueren D, Callewaert F, Boonen S (2011). Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25: 321-335.

3.- Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM (2006). Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 12: 436-445.

4.- Hudec SM, Camacho PM (2013). Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 19: 120-128.

5.- Polymeris A, Michalakis K, Sarantopoulou V (2013). Secondary osteoporosis - an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms. *Endocr Regul.* 47: 137-148.

6.- Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A (2006). Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. *Arch Esp Urol.* 59: 583-594.

7.- Audran M, Legrand E (2000). Hypercalciuria. *Joint Bone Spine.* 67: 509-515.

8.- Arrabal-Polo MA, del Carmen Cano-García M, Canales BK, Arrabal-Martín M (2014). Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol.* 24 :633-638.

9.- Zerwekh JE (2010). Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol.* 25: 395-401.

10.- Skalova S, Palicka V, Kutilek S (2005). Bone mineral density and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology (Carlton).* 10: 99-102.

- 11.- Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF (2003). Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 18: 133-139.
- 12.- Ryan LE, Ing SW (2012). Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep.* 10: 286-295.
- 13.- Bilić-Curčić I, Milas-Ahić J, Smolić M, Smolić R, Mihaljević I, Tucak-Zorić S (2009). Urolithiasis and osteoporosis: clinical relevance and therapeutic implications. *Coll Antropol.* 33 Suppl 2:189-192.
- 14.- Ryan CS, Petkov VI, Adler RA (2011). Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int.* 22: 1845-1853.
- 15.- Cerdà D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez de Osaba MJ, Surís X, Guañabens N (2011). Increase of PTH in post-menopausal osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 211: 338-343.
- 16.- Peris P, Ruiz-Esquide V, Monegal A, Alvarez L, Martínez de Osaba MJ, Martínez-Ferrer A, Reyes R, Guañabens N (2008). Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Clinical characteristics and bone remodelling abnormalities. *Clin Exp Rheumatol.* 26: 986-991.
- 17.- Odabasi E, Turan M, Tekbas F, Kutlu M (2009). Evaluation of secondary causes that may lead to bone loss in women with osteoporosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 279: 863-867.
- 18.- Carvalho M, Kulak CA, Borba VZ (2012). Prevalence of hypercalciuria in postmenopausal women with osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 56: 1-5.
- 19.- Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD, Zerwekh JE, Pak CY (2008). Intestinal hyperabsorption of calcium and low bone turnover in hypercalciuric postmenopausal osteoporosis. *Urol Res.* 36: 233-239.

ARTÍCULO 5. DOI 10.1007/s11255-016-1290-3

ANALYSIS OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CALCIUM STONES FORMING PATIENTS.

María Sierra Girón-Prieto 1. María del Carmen Cano-García 2. Miguel Ángel Arrabal-Polo 2. Antonio Poyatos-Andújar 3. Miguel Quesada-Charneco 4. Tomás de Haro-Muñoz 5. Salvador Arias-Santiago 6. Miguel Arrabal-Martín 7

1 Primary Care, Health Centre of Pinos Puente, Programa de Doctorado de Medicina Clínica y Salud Pública, Granada University, Granada, Spain

2 Institute IBS Granada, Plaza Ciudad de los Cármenes, No. 4, Granada, Spain

3 Biochemical Department, Santa Ana Hospital, Granada, Spain

4 Endocrinology Department, Granada University Hospital, Granada, Spain

5 Biochemical Department, Granada University Hospital, Granada, Spain

6 Medicine Department, Granada University, Granada, Spain

7 Surgery Department, Institute IBS Granada, Granada University, Granada, Spain

Abstract

Purpose

The aim of this study is to analyse the percentage of hypovitaminosis D, as well as its relationship with the various parameters of calcium-phosphate metabolism.

Methods

A case control study was conducted on 366 patients, divided into two groups: Group 1: 127 non-stoneforming patients, and Group 2: 239 calcium stone forming. A study was performed on calcium-phosphate metabolism and urinary lithogenic factors. The percentage of vitamin D deficiency (25-OH-vitamin D levels <20 ng/ml) between the groups was analysed and compared. The SPSS 20.0 statistics program was used for the analysis, with a $p \leq .05$ being considered significant.

Results

The mean age of Group 1 was 52.1 years compared to 49.6 years in Group 2, with no significant differences ($p = .07$). Vitamin D levels were lower in Group 2 compared to Group 1 (25.7 vs. 28.4 ng/ml, $p = .02$).

A vitamin D deficiency was observed in 28 % of the Group 2 stone-forming patients versus 15.7 % in Group 1 ($p = .009$), with an odds ratio (OR) of 2.09 (95 % CI; 1.19–3.63). In the stone-forming patients with a vitamin D deficiency, the only difference observed was the higher levels of iPTH compared to those stone-formers with a normal vitamin D (56.9 vs. 45.5 pg/ml, respectively; $p = .0001$).

Conclusion

Calcium stone-forming patients have lower mean levels of vitamin D and a higher percentage of hipovitaminosis D than in non-stone-forming patients. This was only related to increased iPTH levels, with urine calcium and other lithogenic parameters having no obvious effect.

Keywords

Calcium stones · Vitamin D deficiency · Calcium · Phosphorus · Metabolism

Introduction

Urinary lithiasis (stone forming) is a multifactorial disease, in which a regular study of calcium-phosphate metabolism is recommended, with the aim of detecting changes that would help in establishing therapeutic measures to decrease the risk of recurrent stones. Recently, it has been observed that there is an increased prevalence of hipovitaminosis D in patients with kidney stones, although the biological effect of this vitamin D deficiency is not fully known [1]. The vitamin D deficiency could be related to a decrease in its consumption in the diet, a decrease in the exposure to ultraviolet radiation, and liver and kidney changes that prevent the formation of 1,25-OH-vitamin D (its active form) [2].

We know that vitamin D deficiency not only has a negative effect on bone formation, with the appearance of bone defects, but is also present and associated with other diseases, such as diabetes mellitus, different cancer types, chronic kidney disease, and cardiovascular diseases [2]. Vitamin D in recurrent stone-forming patients leads to a secondary increase in parathormone in order to maintain stable serum calcium levels [3]; however, it still cannot be established if this deficiency in itself is a disease or may be a consequence of other pathophysiological mechanisms [4]. There is evidence that maintaining 25-OH-vitamin D levels within a range of between 20 and 100 ng/ml does not lead to an increase in lithiasis incidence [5]; however, to have levels lower than 20 ng/ml is associated with a high risk of suffering from kidney stones [6]. It seems that the administration of vitamin D in patients with a deficiency does not alter the urinary excretion of calcium in the short term and may not reduce the risk of suffering from kidney stones [7, 8]. However, there are no studies that analyse in detail if there would be a higher risk of lithiasis on administering vitamin D in patients with levels below 20 ng/ml and kidney stones. Thus, although this study is not new, the presence of vitamin D deficiency in patients with kidney stones should be confirmed and better studied in order to enable new future investigations into the effect of the administration of vitamin D in this type of patient.

The aim of this case–control study is to analyse the percentage of kidney stone-forming patients with a vitamin D deficiency and its relationship with other lithogenic factors, as well as to establish lithiasis risk in this patient population.

Methods

A case–control study that includes 366 patients divided into two groups:

- Group 1: 127 controls with no history of kidney stones
- Group 2: 239 patients with a history of calcium kidney stones

The inclusion criteria to participate are the presence of calcium kidney stones in males and females >18 and <70 years old. The exclusion criteria are the ingestion of lithogenic drugs and the presence of congenital/acquired endocrine-metabolic diseases that predispose to the formation of stones. The kidney stone-forming patients were from

the Urolithiasis Clinic. The controls are patients from the General Urology Clinic and have no history of kidney stones.

The variables measured were: age (years); in blood: creatinine (mg/dl), sodium (mEq/l), potassium mEq/l, chloride (mEq/l), uric acid (mg/dl), calcium (mg/dl), phosphorous (mg/dl), intact parathormone (iPTH) (pg/ml), 25-OH-vitamin D (ng/ml); in a fasting urine specimen: pH, calcium/creatinine ratio; in a 24-h urine: volume (ml), creatinine clearance (ml/min), calcium (mg), uric acid (mg), phosphate (mg), sodium (mEq), citrate (mg), and oxalate (mg).

Statistical analysis

The results of the study were statistically evaluated using Student's t test for qualitative–quantitative variable analysis and the Chi-square test for qualitative variable analysis, calculating the risk by applying an OR with a confidence interval of 95 %. Normality of variables was confirmed by the Kolmogorov–Smirnov test, and analysis of variance was performed using the Levene test. Statistical significance was assumed with $p < .05$. The data are presented as the mean and standard deviation. The analysis was performed using SPSS, version 17.0 for Windows.

Limitations of the study

Case–control studies have some fundamental limitations due to some selection bias that could occur in the design of cohort studies. However, when the latency period may be long, the development of a cohort study is complex and excessively costly; therefore, although the number of patients in our study is not high and it has been designed as a case–control with the obvious biases that they may incur, we believe that it is useful in order to obtain results and to provide assessment of the risk of vitamin D deficiency in calcium kidney stone-forming patients.

Results

The patients included in Group 1 had a mean age of 52.09 ± 11.02 years versus 49.61 ± 13.64 years in Group 2, with no statistically significant difference ($p = .07$).

As regards the variables measured in blood, and on comparing both groups, we observe higher serum calcium levels in Group 2 compared to Group 1 (9.58 ± 0.42 vs. 9.43 ± 0.41 , respectively; $p = .001$) and uric acid (5.11 ± 1.34 vs. 4.76 ± 1.27 ; $p = .01$), and lower levels of phosphorous (3.03 ± 0.51 vs. 3.35 ± 0.54 ; $p = .0001$), chloride (103.74 ± 2.76 vs. 102.37 ± 2.9 ; $p = .001$), and 25-OH-vitamin D (25.71 ± 10.18 vs. 28.48 ± 9.49 ; $p = .02$) compared to Group 1. There were no significant differences in the rest of the blood parameters analysed.

In urine are highlighted an increase in sodium excretion in the Group 2 patients compared to those of Group 1 (186.51 ± 76.92 vs. 165.42 ± 76.03 ; $p = .03$) and a decrease in citrate (547.33 ± 270.13 vs. 805.79 ± 573.41 ; $p = .0001$). There were no significant differences in the rest of the urine parameters analysed (Table 1).

After studying the percentage of patients with a 25-OHvitamin D deficiency (<20 ng/ml) between the two groups, it is observed that the percentage deficiency is higher in Group 2 versus Group 1, with statistically significant differences [28% ($n = 67$) vs. 15.7% ($n = 20$), respectively; $p = .009$], achieving an odds ratio (OR) of 2.09 (95% CI; 1.19–3.63).

On comparing the differences in Group 2 between patients with 25-OH-vitamin D deficiency against those with normal levels, we observed that the patients with 25-OH-vitamin D deficiency had higher levels of iPTH (56.91 ± 24.06 vs. 45.58 ± 20.64 ; $p = .0001$), with no significant differences being observed in the rest of the blood and urine parameters analysed. On analysing the variables between patients with 25-OH-vitamin D deficiency in both groups, we only observed a decrease in urine citrate excretion in Group 2 versus Group 1 (544.37 ± 258.28 vs. 719.07 ± 480.84 ; $p = .04$).

When dividing the patients of Group 2 according to the 24-h urinary calcium levels, and considering hypercalciuria as an excretion >260 mg, we observed that the patients with hypercalciuria had higher levels of 25-OH-vitamin D compared to those with a normal urinary calcium (27.73 ± 10.73 vs. 24.56 ± 9.71 , respectively; $p = .02$)

Discussion

Vitamin D is a hormone, which together with iPTH is responsible for the regulation of calcium-phosphate homeostasis. Vitamin D deficiency leads to defects in bone mineralisation and, among other problems, can lead to the appearance of osteomalacia [9]. But as well as bone defects, vitamin D deficiency is also associated with many other diseases [10], although its exact involvement is not well known [11]. Renal lithiasis is among the pathologies that are associated with Vitamin D. Although some studies insist that elevated levels of this hormone induce an increase in urinary calcium excretion that could increase the risk of forming stones [12–14] and could be related to hypercalciuria in stone-formers [15], it has been seen that levels between 20 and 100 ng/ml have not been associated with lithogenic activity [5, 16]. On the other hand, vitamin D deficiency is very often (between 30 and 50 % of cases) present in kidney stone-forming patients, with a secondary increase in iPTH, but with no effects on the urine calcium [6, 17]. In this study, we observed that low vitamin D was present in 28 % of patients presenting with kidney

stones, which was higher than the control group, but not as high as in other studies [6, 18, 19]. The differences in the percentages of patients with vitamin D deficiency, and the variability as regards this observed in other studies, may be due to dietary changes and sun exposure, although it has not been well studied. We observed that patients with lithiasis and a vitamin D deficiency have higher levels of iPTH compared to those with normal vitamin D levels, that is to say, a secondary hyperparathyroidism is produced due to a 25-OH-vitamin D deficiency, coinciding with the results obtained by other authors [17, 19]. However, these have not been confirmed in the study by Ketha et al. [20].

Although we have observed an increase in iPTH in these stone-forming patients with 25-OH-vitamin D deficiency, this finding has not been associated with an increase in urinary calcium excretion, but more to the contrary, hypercalciuria is associated with an increase in vitamin D levels.

These results are similar to those obtained by other authors [12, 13, 17], who observed that higher levels of vitamin D induced a higher excretion of calcium in urine. However, this observation has not been corroborated in other studies, where no relationship was found between vitamin D levels and urine calcium [6, 18, 21]. We coincide with Ticinesi et al. [6] in that 25-OH-vitamin D deficiency in patients with kidney stones increases the risk of suffering from the disease. In our study, the OR was 2.09 compared to 2.29 in the Ticinesi [6] study, that is to say, the risk of suffering from lithiasis is at least two times greater in patients that have 25-OH-vitamin

D levels below 20 ng/ml. Although this risk is known and corroborated in different studies [6, 17, 19], the pathophysiological mechanisms that lead to having a higher risk of stone formation are not sufficiently known, as there appears no correlation with urine calcium, only with a higher production of iPTH, provoking an incipient secondary hyperparathyroidism. This secondary hyperparathyroidism could be the cause of the decrease in bone mineral density observed in another study of patients with vitamin D deficiency, increasing the risk of hip fracture [22]. Currently, with the studies we have available, we can state that vitamin D deficiency is present in a significant percentage of patients with kidney stones and that it is a risk factor for suffering from this disease. However, we do not know the pathophysiological mechanism by which vitamin D deficiency leads to stone formation. It would be of interest to plan long-term prospective studies to be able to better define the role of vitamin D in patients with kidney stones and to study whether replacement treatment with vitamin D deficiency in these patients prevents the appearance of stones.

As a conclusion, patients with 25-OH-vitamin D deficiency have a higher risk of suffering from kidney stones, with a secondary increase in iPTH, but without increasing the renal excretion of calcium.

Acknowledgments To Programa de Doctorado de Medicina Clínica y Salud Pública. Trabajo de tesis doctoral de María Sierra Girón Prieto dirigido por Miguel Ángel Arrabapolo y Salvador Arias Santiago.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Ethical statement

It is a low ethically responsible study in which the patients gave their informed consent after reading the Patient Information Sheet. The study was approved by the Hospital Ethics Committee.

Table 1 Baseline characteristics between two groups of patients analysed

	Group 1	Group 2	<i>p</i>
<i>Serum parameters</i>			
Creatinine	0.85 ± 0.15	0.87 ± 0.23	n.s.
Sodium	141.81 ± 2.07	141.58 ± 2.24	n.s.
Potassium	4.45 ± 0.41	4.52 ± 0.41	n.s.
Chloride	103.74 ± 2.61	102.37 ± 2.97	0.0001
Uric acid	4.76 ± 1.27	5.11 ± 1.34	0.01
Calcium	9.43 ± 0.41	9.58 ± 0.42	0.001
Phosphorus	3.35 ± 0.54	3.03 ± 0.51	0.0001
iPTH	50.21 ± 17.68	48.78 ± 22.21	n.s.
25-OH-vitamin D	28.48 ± 9.49	25.71 ± 10.18	0.02
<i>24-h urine parameters</i>			
Uric acid	526.03 ± 175.02	558.91 ± 214.16	n.s.
Calcium	197.01 ± 106.99	218.46 ± 116.35	n.s.
Phosphate	793.98 ± 270.63	821.03 ± 324.08	n.s.
Sodium	165.42 ± 76.03	186.51 ± 76.92	0.03
Citrate	805.79 ± 573.41	547.33 ± 270.13	0.0001
Oxalate	25.52 ± 17.39	27.78 ± 17.05	n.s.
<i>Fasting urine</i>			
Calcium/creatinine	0.14 ± 0.07	0.14 ± 0.08	n.s.
pH	5.98 ± 0.77	5.91 ± 0.72	n.s.

n.s. non-significant

References

1. Tang J, Chonchol MB (2013) Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 22:383–389

2. Guessous I (2015) Role of Vitamin D deficiency in extraskeletal complications: predictor of health outcome or marker of health status? *Biomed Res Int* 2015:563403. doi:10.1155/2015/563403
3. Pipili C, Sekecioglu N, Oreopoulos DG (2012) Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: a disease entity or vitamin D deficiency? *Clin Nephrol* 77:352–357
4. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Engelke JA, Shafer MM (2008) Vitamin D insufficiency: disease or no disease? *J Bone Miner Res* 23:1052–1060
5. Nguyen S, Baggerly L, French C, Heaney RP, Gorham ED, Garland CF (2014) 25-Hydroxyvitamin D in the range of 20 to 100 ng/mL and incidence of kidney stones. *Am J Public Health* 104:1783–1787
6. Ticinesi A, Nouvenne A, Ferraro PM, Folesani G, Lauretani F, Allegri F, Guerra A, Cerundolo N, Aloe R, Lippi G, Maggio M, Gambaro G, Borghi L, Meschi T (2015) Idiopathic calcium nephrolithiasis and hypovitaminosis D: a case-control study. *Urology*. doi:10.1016/j.urology.2015.10.009
7. Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, Hansen KE (2009) Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int* 104:1512–1516
8. Haghghi A, Samimagham H, Gohardehi G (2013) Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis* 7:210–213
9. Blann A (2015) An update on vitamin D deficiency and at risk groups. *J Fam Health* 25:16–19
10. Kalra S, Aggarwal S (2015) Vitamin D deficiency: diagnosis and patient centred management. *J Pak Med Assoc* 65:569–573

11. Wierzbicka J, Piotrowska A, Z' mijewski MA (2014) The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol* 61:679–686
12. Fallahzadeh MH, Zare J, Al-Hashemi GH, Derakhshan A, Basiratnia M, Arasteh MM, Fallahzadeh MA, Fallahzadeh MK (2012) Elevated serum levels of Vitamin D in infants with urolithiasis. *Iran J Kidney Dis* 6:186–191
13. Shakhssalim N, Gilani KR, Parvin M, Torbati PM, Kashi AH, Azadvari M, Golestan B, Basiri A (2011) An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. *Urol Res* 39:1–7
14. Adams JS (1996) Regulation and actions of vitamin D. In: Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G (eds) *Kidney stones. Medical and surgical management*. Lippincott-Raven, Philadelphia
15. Sakhaee K, Maalouf N, Kumar R et al (2011) Nephrolithiasis associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 79:393–403
16. Tang J, McFann K, Chonchol M (2012) Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–94. *Nephrol Dial Transpl* 27:4385–4389
17. Pipili C, Oreopoulos DG (2012) Vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *Nephron Clin Pract* 122:134–138
18. Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S, Haleblan G, Pareek G (2012) Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology* 80:1007–1010
19. Elkoushy MA, Sabbagh R, Unikowsky B, Andonian S (2012) Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. *Urology* 79:781–785

20. Ketha H, Singh RJ, Grebe SK, Bergstralh EJ, Rule AD, Lieske JC, Kumar R (2015) Altered calcium and vitamin D homeostasis in first-time calcium kidney stone-formers. *PLoS One* 10:e0137350

21. Leaf DE, Korets R, Taylor EN, Tang J, Asplin JR, Goldfarb DS, Gupta M, Curhan GC (2012) Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:829–834

22. Elkoushy MA, Jundi M, Lee TT, Andonian S (2014) Bone mineral density status in urolithiasis patients with vitamin D inadequacy followed at a tertiary stone centre. *Can Urol Assoc J* 8:323–328

HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH STONES. INFLUENCE OF DEFICIT 25-OH VITAMIN.

Autores

Miguel Ángel Arrabal-Polo a, María del Carmen Cano-García a, María Sierra Girón-Prieto b y Miguel Arrabal-Martín c

a Unidad de Gestión Clínica de Urología, Hospital La Inmaculada, Huércal-Overa, Almería, España

b Atención Primaria, Distrito Granada, Granada, España

c Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS) de Granada, Granada, España

Sr. Editor:

Los pacientes con litiasis urinaria presentan en un porcentaje no muy elevado hiperparatiroidismo primario¹, que puede ser la causa de la formación de cálculos cálcicos. Sin embargo, la presencia de hiperparatiroidismo secundario² puede ser más elevada por la existencia de diferentes causas que la desencadenan, como la insuficiencia renal crónica, el déficit en la ingesta de calcio, la alteración en los receptores de vitamina D, el déficit en los niveles de vitamina D y la hiperfosforemia, entre otras³.

Nos planteamos estudiar el porcentaje de hiperparatiroidismo presente en una cohorte de 149 pacientes con litiasis renal. Un total de 27 casos (18,1%) presentan niveles séricos de PTHi superiores a 65 pg/ml (punto de corte establecido para hiperparatiroidismo) en al menos 2 controles analíticos separados un mes. Se realiza estudio con SPECT de paratiroides, observando captación anómala en un paciente (3,7%) siendo catalogado el hiperparatiroidismo como primario.

En el estudio de las alteraciones metabólicas relacionadas con el hiperparatiroidismo, se detecta hipovitaminosis D (niveles de 25-OH vitamina D menores a 20 ng/ml) en 16 pacientes (59,3%), hipercalcemia (niveles mayores a 10 mg/dl) en 4 pacientes (14,8%), hiperfosforemia (niveles mayores a 4,5 mg/dl) en un paciente (3,7%) e insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor a 70 ml/min) en 6 pacientes (22,2%).

Los bajos niveles de vitamina D son la alteración metabólica más importante en los mismos. El déficit de vitamina D tiene una elevada prevalencia en pacientes con litiasis renal⁴, aunque su verdadero papel en la fisiopatología de la litiasis continúa siendo controvertido. Está claro que un exceso de vitamina D en sangre puede inducir hipercalcemia por el aumento de absorción intestinal de calcio⁵; sin embargo, el déficit de vitamina D se postula como favorecedor también de la aparición de litiasis por la falta de inhibición de la PTHrP, que estimulando de forma continuada la resorción ósea podría aumentar la calciuria, aunque este extremo continúa siendo confuso. En nuestra serie de pacientes con hiperparatiroidismo, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la excreción de calcio en orina entre los casos con déficit de vitamina D, y los pacientes con niveles normales de vitamina D ($152,4 \pm 91,5$ frente a $196,1 \pm 111,5$ mg en 24 h; $p = 0,3$).

Tampoco observamos diferencias significativas en los niveles séricos de calcio, fósforo ni en la excreción urinaria de otros factores metabólicos como uricosuria, citraturia, oxaluria o magnesuria.

Así pues, el déficit de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo no condiciona una mayor excreción de calciuria ni otras alteraciones metabólicas diferentes a pacientes con niveles normales de vitamina D. Sin embargo, es posible que el efecto continuado de la PTHrP pueda inducir en el futuro una mayor excreción de calciuria junto con pérdida de densidad mineral ósea.

Es importante detectar este tipo de alteraciones en pacientes con litiasis desde atención primaria.

El hiperparatiroidismo producido por un déficit de vitamina D o un déficit en la ingesta de calcio puede ser corregido mediante cambios dietéticos, con el objetivo de frenar la acción de la PTHrP y prevenir en el futuro la aparición de más eventos litiasicos. No obstante, el papel real de la vitamina D en la litiasis renal continúa siendo controvertido y confuso.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Spivacow FR, del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. *Urolithiasis*. 2015;43:323---30.
2. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:823---31.
3. Rodríguez-García M, Santamaría I, Cannata-Andía JB. Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario: Importancia de un manejo precoz para evitar el fracaso terapéutico y cambios moleculares irreversibles. *Rev Port Nefrol Hipert*. 2004;18 Supl 1:S11---5.
4. Tang J, Chonchol MB. Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:383---9.
5. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *Nephron Clin Pract*. 2012;122:134---8.

IX.- DISCUSIÓN

Factores de riesgo litogénico metabólico en pacientes con osteopenia-osteoporosis

La litiasis renal cálcica y la osteoporosis constituyen dos problemas de salud muy frecuentes en Atención Primaria (Bishop K, 2020), un diagnóstico y tratamiento adecuado de estas patologías permite mejorar la calidad de los pacientes y además prevenir futuras complicaciones asociadas. Estudios previos por nuestro grupo de investigación han mostrado que los pacientes con litiasis urinaria presentan en un porcentaje muy elevado (70%) de disminución de la densidad mineral ósea y aumento de marcadores de resorción ósea en sangre y orina (Caudarella R, 2003; Arrabal-Polo MA, 2011). Un estudio reciente que analizaba 531431 pacientes americanos con litiasis renal presentaban, además, diagnóstico de osteoporosis o fractura osteoporótica en el 23,6%. Además, en aquellos pacientes que presentaron litiasis y se realizó un estudio de la densidad mineral ósea, se hallaron datos de osteoporosis en el 20% de los mismos (Ganesan C, 2021). Otras enfermedades óseas como la enfermedad de Paget también se han asociado con mayor riesgo de nefrolitiasis y de hiperparatiroidismo primario (Rendina D, 2020). La espondilitis anquilosante también se ha asociado con mayor riesgo litiásico y aunque no está claro el mecanismo causal, la relación con otros factores de riesgo metabólico podría explicarla (Shih MT, 2016).

En relación a los factores de riesgo metabólico en los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis hemos comprobado que estos pacientes presentan niveles superiores a los controles de calciuria en ayunas y de 24 horas, así como un cociente calcio/creatinina elevado (Arrabal-Polo MA, 2015). Si esta elevación del calcio urinario incrementa el riesgo de futuras litiasis que deberá ser demostrados en estudios prospectivos. En un estudio longitudinal retrospectivo realizado en Italia que incluyó a 12165 mujeres a las que se le había realizado una densitometría sin historia previa de litiasis, se observó un riesgo de 1,33 de desarrollar litiasis renal cuando presentaban osteoporosis. El seguimiento medio de este estudio fue de 19,5 meses (Rendina D, 2020). Otro hallazgo relevante de nuestro estudio fue los niveles de citrato inferiores en los pacientes con osteopenia-osteoporosis en relación a los controles, que favorece la formación de litiasis. La hipocitraturia puede ser debida a un estado latente de acidosis metabólica que aumentaría el consumo de citrato y, por tanto, reduciendo su excreción

urinaria y por otro lado activaría la resorción ósea, lo que justificaría su relación con la osteopenia-osteoporosis (Arrabal-Polo MA, 2015). En una serie de 20 mujeres postmenopáusicas con osteopenia y sin historia previa de nefrolitiasis se observaron algunos factores de riesgo litogénico asociados a un bajo grado de acidosis (Granchi D, 2016).

Es interesante destacar que los pacientes con litiasis renal presentaron mayor prevalencia de hipercalciuria e hipocitraturia que los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis y a su vez estos pacientes presentaron mayor prevalencia de hipercalciuria e hipocitraturia que el grupo control. Por tanto, los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis presentan alteraciones metabólicas más frecuente que en la población general, pero sin llegar a ser equivalentes a aquellos pacientes que han presentado un episodio litiásico. Estos pacientes podrían beneficiarse de algunas recomendaciones preventivas como el consumo abundante líquidos, la realización de ejercicio físico, las dietas normocalcémicas, baja en proteínas y también se ha propuesto la utilidad de las tiazidas que mejoran la resorción tubular de calcio, aumentan el calcio sérico, disminuyen los factores de riesgo litogénicos y mejoran la densidad mineral ósea (O'Neills S, 2004). Se puede combinar con citrato potásico, que además de prevenir la hipopotasemia, incrementa la excreción urinaria de citrato que es un inhibidor de la cristalización. Un estudio prospectivo de 7 años de seguimiento en pacientes con hipercalciuria mostró que el tratamiento con tiazidas, citrato potásico e indapamida mejoró la densidad mineral ósea lumbar y femoral (Pak CY 2003). Algunos estudios han evaluado el papel de los bifosfonatos pero con resultados poco claros, por lo que actualmente no se recomiendan en sujetos con hipercalciuria (Ryan LE, 2018).

La nefrolitiasis y la osteopenia-osteoporosis se caracterizan por compartir una serie de factores de riesgo modificables y no modificables (Rendina D, 2020). En relación a los factores modificables que incrementan el riesgo de ambas patologías destacan el consumo elevado de proteínas, sal, baja adherencia a la dieta mediterránea, ingesta no adecuada de calcio, tabaquismo, factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico y sedentarismo. El consumo elevado de sal se asocia con aumento de la excreción urinaria de calcio (disminución de la absorción de calcio asociado a la hipervolemia) que es un factor de riesgo de litiasis y alteración de la densidad mineral ósea (Timio F, 2003). Las dietas de elevado contenido proteico y sal al inducir una acidosis subclínica provocan un

aumento de la excreción de citrato (Frings-Meuthen P, 2008) que como se ha comentado previamente la hipocitraturia es un factor de riesgo para el desarrollo de litiasis. El ejercicio físico moderado y constante ha demostrado reducir el riesgo de litiasis renal, reduciendo el peso, el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y mejorando la densidad mineral ósea a través de la activación de los mecanosensores del citoesqueleto de los osteocitos (Qin L, 2020). El tabaquismo además se ha asociado con mayor riesgo de nefrolitiasis y de osteoporosis alterando el sistema RANK-osteoprotegerina. Además, la litiasis renal y la osteoporosis comparten algunos factores de riesgo no modificables de tipo genético, algunos polimorfismos de receptores de calcio y vitamina D, fosfatasa alcalina, osteopontina, hidrolasas... se han asociado a ambas enfermedades (Rendina D, 2020)

Cada vez tienden a considerarse ambas enfermedades como una posible expresión única de un síndrome clínico (Rendina D, 2020) y se requiere un manejo holístico de estos pacientes. En este sentido y desde un punto de vista práctico sería útil determinar en pacientes con osteopenia-osteoporosis un estudio en orina de 24 horas de calcio, fosfato, citrato, magnesio y úrico y ecografía renal para detectar posibles litiasis. Además, en los pacientes con nefrolitiasis se debería ampliar el estudio metabólico e incluir una densitometría ósea o un estudio del riesgo de osteopenia-osteoporosis.

Marcadores de remodelado óseo asociado a litiasis renal cálcica en pacientes con osteopenia-osteoporosis

Algunos marcadores de remodelado óseo como la osteocalcina, β -crosslaps y cociente β -crosslaps/osteocalcina se han relacionado con la actividad litogénica en pacientes con litiasis renal y se propusieron unos puntos de corte para estos marcadores que incrementaban el riesgo de recurrencia litiásica. Pacientes con β -crosslaps > 0.311 , osteocalcina >13.2 , β -crosslaps/osteocalcina >0.024 , calcio en orina >206.6 , y calcio en ayunas/creatinina >0.105 presentaban una OR de 10,8 para la recurrencia de litiasis renal con una especificidad del 93% (Arrabal-Polo 2013). En los pacientes analizados en esta tesis doctoral, observamos que aquellos con osteopenia-osteoporosis sin litiasis presentaban valores significativamente superiores de osteocalcina, β -crosslaps y cociente β -crosslaps/osteocalcina en relación con el grupo de sujetos sin litiasis ni osteopenia-osteoporosis (Girón-Prieto MS, 2016). El β -crosslaps es un octapeptido derivado del colágeno tipo 1 que se detecta en el suero en situaciones de remodelado óseo y la

osteocalcina se relaciona con la actividad osteoblástica aunque también se ha asociado con actividad osteoclástica (Delmas DP, 2000). El cociente calcio en ayunas/creatinina también se han considerado un marcador de actividad resorptiva y se ha correlacionado con los valores alterados de la densitometría (Arrabal-Polo MA, 2012). En nuestro estudio (Girón-Prieto MS, 2016) hemos observado valores significativamente superiores de este cociente en los pacientes con osteopenia-osteoporosis y además se han correlacionado positivamente con los valores de β -crosslaps.

En un estudio prospectivo realizado en Taiwan, se observó en una cohorte de 1634 sujetos seguidos durante 5 años, que los pacientes con osteoporosis tenían un riesgo ajustado de 1,38 de desarrollar litiasis renal en relación al grupo de sujetos sin litiasis. La diabetes, la hipertensión y la dislipemia también fueron significativamente superiores en el grupo de sujetos con osteoporosis. Como se ha comentado previamente la hipercalciuria en ayunas se ha considerado como un factor clave para explicar esta relación además de los citados factores genéticos. (Chou PS, 2014; Rendina D, 2020). Los pacientes con osteopenia-osteoporosis presentaban niveles significativamente superiores de calciuria (Girón-Prieto MS, 2016) en ayunas lo que podría justificar este incremento del riesgo litíásico evidenciado en otros estudios. Un estudio reciente, realizado en 100 adolescentes sin litiasis mostró una relación inversa y significativa entre la calciuria y los niveles de osteocalcina y β -crosslaps que podrían ser explicados por una tendencia a los valores elevados de estos marcadores en este grupo etario (Bacchetta J, 2019).

Cuando se comparan los marcadores de resorción ósea en pacientes osteopenia-osteoporosis en relación a los pacientes con litiasis se observamos que los primeros presentan valores de β -crosslaps y cociente β -crosslaps/osteocalcina significativamente superiores a los segundos sin diferencias en la osteocalcina (Arrabal-Martín, 2015). En este trabajo observamos además que los niveles de β -crosslaps aumentaban con la edad de forma independiente a los niveles de densidad mineral ósea. Los niveles de este marcador como se ha comentado previamente parecen estar influenciados por la edad (Bacchetta J, 2019). Además, los niveles bajos de excreción urinaria de calcio de 24h se mostraron protectores de pérdida de densidad mineral ósea (Arrabal-Martín, 2015). Estudios previos había mostrado que la hipercalciuria se correlacionaba con menor densidad ósea sobre todo en pacientes con litiasis renal (Asplin JR, 2003). La

hipercalciuria es el principal factor de riesgo de litiasis renal y además aparece en un porcentaje importante de paciente con osteopenia-osteoporosis. La nefrolitiasis se ha asociado con mayor riesgo de fractura ósea (Rull MA, 2015). El estudio de la hipercalciuria en pacientes con osteopenia-osteoporosis puede ser interesante para evaluar el riesgo litiásico de estos pacientes, porque puede ser un primer fenómeno metabólico antes de que aparezca la litiasis renal (Arrabal-Martín, 2015).

En relación a los marcadores de resorción ósea que se han considerado indicadores de riesgo de recidiva litiásica en pacientes que han tenido antecedentes de litiasis renal e incluso se han establecido unos puntos de corte que incrementan el riesgo (Arrabal-Polo 2013), sería interesante analizar el papel predictor de futuras litiasis en pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis en estudios prospectivos además de considerar el valor de la hipercalciuria.

Factores de riesgo metabólico litogénico y marcadores de remodelado óseo en pacientes con osteopenia en relación a osteoporosis

Los pacientes con osteopenia osteoporosis muestran alteraciones metabólicas de riesgo litiásico significativamente superiores al grupo control y en relación los marcadores de remodelado óseo son significativamente superiores a los pacientes con litiasis renal y el grupo control. El siguiente objetivo planteado de esta tesis doctoral era evaluar las diferencias entre los factores de riesgo metabólico litogénico y de marcadores de remodelado óseo en los pacientes con osteopenia en relación a la osteoporosis (Girón-Prieto MS, 2017). Los pacientes con osteoporosis presentaron niveles de calcio y oxalato en orina de 24h significativamente superiores a los pacientes con osteopenia. Además, los ratios de calcio 24h/creatinina y calcio en ayunas/creatinina también fueron significativamente superiores en el grupo de osteoporosis. No hubo diferencias significativas en relación a los niveles de citrato entre los dos grupos.

En relación a los marcadores de resorción ósea los pacientes con osteoporosis presentaron niveles significativamente superiores de osteocalcina y β -crosslaps. La excreción urinaria de calcio se correlacionó de forma significativa y positiva con los niveles de β -crosslaps. Los factores asociados de forma independiente con la osteoporosis

en el análisis multivariante fueron los niveles de β -crosslaps y el ratio calcio urinario ayunas/creatinina (Girón-Prieto MS, 2017).

Estos resultados sugieren que el estudio metabólico de la hipercalciuria en pacientes con enfermedad mineral ósea puede aportar más información en aquellos pacientes con una osteoporosis establecida en relación a los pacientes con osteopenia. Algunos autores proponen incluir de rutina el estudio de la hipercalciuria en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (Carvalho M, 2012). La correlación entre β -crosslaps y el calcio urinario sugiere que la hipercalciuria que se produce en los pacientes con osteoporosis es posiblemente resorptiva y como se ha comentado previamente son necesarios más estudios prospectivos que evalúen el riesgo de litiasis en estos pacientes. Además, se ha comentado la importancia de establecer medidas preventivas para evitar la formación de litiasis en estos pacientes. La base del tratamiento de la osteoporosis es el calcio y la vitamina D que podría aumentar el riesgo de litiasis de estos pacientes, por lo que recomendamos una dieta normocálcica a partir de fuentes naturales (1000–1200 mg/día) (Girón-Prieto MS, 2017).

Metabolismo fósfo-calcio, vitamina D e hiperparatiroidismo en pacientes con litiasis renal cálcica

Los pacientes con osteopenia-osteoporosis presenta niveles superiores de iPTH en relación a los pacientes con litiasis renal y los controles, aunque no parece tener un papel relevante en la hipercalciuria ni la densidad mineral ósea (Arrabal Martin 2015). Otro de los objetivos planteados en esta tesis doctoral versaba sobre el análisis de la deficiencia de vitamina D en pacientes con litiasis renal en relación con un grupo control. En este trabajo que incluyó a un número muy elevado de pacientes (366) divididos en dos grupos (239 pacientes con litiasis y 127 controles) se demostró que los pacientes con litiasis presentaron niveles significativamente inferiores de 25-OH vitamina D en relación al grupo control, así como una prevalencia superior de deficiencia de vitamina D (Girón-Prieto MS, 2016). No se observaron diferencias en estos dos grupos en relación a los niveles de iPTH. Sin embargo, aquellos pacientes con litiasis renal y deficiencia de vitamina D si mostraron niveles superiores de iPTH aunque no se identificaron alteraciones en el estudio metabólico urinario. Un análisis más detallado de nuestra

cohorte de 149 pacientes con litiasis renal en la que se estudio la prevalencia de hiperparatiroidismo mostró que un 18,1% de los pacientes mostraba cifras de iPTH superiores a 65 pg/ml consideradas diagnóstico de hiperparatiroidismo y solo el 3,7% de los pacientes mostró captación anómala en el SPECT compatible con hiperparatiroidismo primario.

La PTH y la vitamina D son dos hormonas que tienen una influencia muy importante en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico. La deficiencia de la vitamina D se relación con alteraciones en la mineralización y osteomalacia (Blann A, 2015) y además se ha relacionado con muchas enfermedades (Navarro Triviño FJ, 2019). La deficiencia de vitamina D en pacientes con litiasis es frecuente como hemos observado en nuestro estudio y aunque pueda inducir un hiperparatiroidismo, no hemos observado que eso se relacione con marcadores metabólicos de riesgo litogénico coincidiendo con otros estudios (Ticinesi A, 2016). Sin embargo, se ha observado que niveles superiores de vitamina D se asocian con hipercalciuria (Girón-Prieto MS, 2016; Shakhssalim N, 2011) Estas diferencias podrían estar influenciadas por diferencias en la dieta y la exposición solar que no han sido consideradas en nuestro estudio. Parece claro que la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de litiasis renal, aunque el mecanismo que explica esta relación no está completamente elucidado porque el hiperparatiroidismo secundario que se produce no parece relacionarse con hipercalciuria ni otros factores de riesgo metabólico importantes. El efecto continuado de la PTH podría inducir en el futuro una hipercalciuria y pérdida de masa ósea (Arrabal-Polo 2016) y podría explicar la alteración metabólica ósea (osteoporosis y riesgo de fractura ósea) que presentan los pacientes con litiasis renal (Rull MA, 2015). Un estudio reciente que incluía a 33 pacientes con historia de litiasis y deficiencia de vitamina D se indicaron suplementos de colecalciferol con una dieta normocálcica. Tras la suplementación con vitamina D se apreció un descenso de la PTH, pero un aumento de la calciuria de forma significativa sin modificarse el calcio sérico. Por tanto, los suplementos de vitamina D en este grupo de pacientes podrían incrementar el riesgo de nuevas litiasis renales (Vitale C, 2021). Otros estudios también sugieren que los suplementos de vitamina D en pacientes predispuestos podrían provocar hipercalciuria y por tanto mayor riesgo de litiasis renal sin que este confirmado (Letavernier E, 2018). Una revisión sistemática que analiza el beneficio del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas en sujetos sin evidencia de osteoporosis, fractura previa o hipovitaminosis D no se mostró útil y además podría

aumentar el riesgo de litiasis (Kahwati LC, 2018). Un meta-análisis que analiza la hipercalciuria en sujetos que toman suplementos de vitamina D confirma que se produce una hipercalciuria sin relacionarse con un incremento de la litiasis renal, por tanto, son necesarios más estudios prospectivos y ensayos clínicos que analicen este aspecto tan relevante para los pacientes con antecedentes de litiasis renal e hipovitaminosis D (Malihi Z, 2016).

X.- LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

Las limitaciones relacionadas con los estudios planteados tienen que ver con la propia naturaleza transversal de los trabajos presentados que impide establecer relaciones de causalidad. Además, en alguno de los estudios el tamaño muestral ha sido reducido debido a que el reclutamiento ha sido unicéntrico. También en los trabajos relacionados con la deficiencia de vitamina D hubiese sido interesante recoger información sobre la dieta y la exposición solar que pueden modificar los niveles de la misma.

Esta tesis doctoral plantea interesantes perspectivas de futuros estudios, en primer lugar, sería necesario plantear estudios prospectivos que evalúen el riesgo de litiasis renal en pacientes con osteopenia-osteoporosis y el posible papel predictor de esta litiasis que podrían tener los marcadores de riesgo metabólico y los marcadores de resorción ósea. Además, sería interesante realizar estudios prospectivos que analicen el papel de la deficiencia de la vitamina D en pacientes con litiasis renal y si los suplementos de la misma pueden tener un papel beneficioso o por el contrario podrían aumentar el riesgo de litiasis mediante ensayos clínicos aleatorizados.

XI.- CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis presentan factores de riesgo litogénico metabólico como son la hiper calciuria (calciuria de ayunas y de 24 horas, cociente calcio/creatinina elevado) y la hipocitraturia.
- 2.- Los marcadores de resorción ósea (osteocalcina, β -crosslaps, cociente β -crosslaps/osteocalcina y calcio en ayunas/creatinina) son significativamente superiores en los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis que en el grupo control.
- 3.- Los pacientes con osteoporosis presentan niveles de calcio y oxalato en orina de 24h, ratios de calcio orina 24h/creatinina y calcio en ayunas/creatinina y marcadores de resorción ósea (osteocalcina y β -crosslaps) significativamente superiores a los pacientes con osteopenia.
- 4.- Los pacientes con osteopenia-osteoporosis sin litiasis que presentan hiper calciuria o marcadores de resorción ósea elevados se podrían beneficiar de algunas medidas preventivas de la litiasis renal (dieta normocálcica y baja en proteínas, ingesta adecuada de líquidos y de algunos fármacos que redujesen el riesgo de litiasis renal como las tiazidas y el citrato potásico) aunque son necesarios más estudios prospectivos que evalúen el riesgo de litiasis futura en estos pacientes.
- 5.- Los pacientes con litiasis renal cálcica presentan una mayor prevalencia en la deficiencia de vitamina D que se relacionó con niveles superiores de iPTH pero no se identificaron alteraciones metabólicas en el estudio urinario. La utilidad preventiva de los suplementos de vitamina D en pacientes con litiasis renal cálcica es controvertida por el posible riesgo de hiper calciuria y por tanto de litiasis renal por lo que son necesarios ensayos clínicos que analicen este aspecto.
- 6.- La osteopenia-osteoporosis y la litiasis renal cálcica presentan alteraciones metabólicas comunes por lo que es necesario un manejo holístico en integral de ambos procesos en Atención Primaria y Especializada

XII.- BIBLIOGRAFÍA

Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):806-13. doi: 10.4065/mcp.2010.0082.

Adams JE. Opportunistic Identification of Vertebral Fractures. *J Clin Densitom.* 2016;19(1):54-62

Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10):1910.

Adler RA. Duration of anti-resorptive therapy for osteoporosis. *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):222-4. doi: 10.1007/s12020-015-0748-x.

Alexander RT, Fuster DG, Dimke H. Mechanisms Underlying Calcium Nephrolithiasis. *Annu Rev Physiol.* 2021 Oct 26. doi: 10.1146/annurev-physiol-052521-121822.

Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017 Jan;97(1):135-187. doi: 10.1152/physrev.00033.2015.

Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem.* 2007 Sep 14;282(37):27285-27297. doi: 10.1074/jbc.M702810200.

Almeida M, Han L, Ambrogini E, Bartell SM, Manolagas SC. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF-kappaB in osteoblastic cells via a PKCbeta/p66shc signaling

cascade: counter regulation by estrogens or androgens. *Mol Endocrinol*. 2010 Oct;24(10):2030-7. doi: 10.1210/me.2010-0189.

Almeida M, Ambrogini E, Han L, Manolagas SC, Jilka RL. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *J Biol Chem*. 2009 Oct 2;284(40):27438-48. doi: 10.1074/jbc.M109.023572.

Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 15;120(2):97-103. doi: 10.7326/0003-4819-120-2-199401150-00001.

Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):503-10. doi: 10.1210/jc.2003-031110.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12. doi: 10.1001/jama.291.14.1701.

Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, Cano-García Mdel C, Quesada-Charneco M, Abad-Menor F, Girón Prieto MS, et al. The importance of calciuria as lithogenic factors in patients with osteopenia/osteoporosis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Mar;47(3):445-9. doi: 10.1007/s11255-015-0918-z.

Arrabal-Polo MA, Arrabal Martín M, De Haro Muñoz T, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int*. 2011;108:1903-1908.

Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, Cardenas-Grande E, Merino-Salas S, Zuluaga-Gomez A. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in

patients with calcium renal stones? *Urol Res.* 2012 Jun;40(3):243-5. doi: 10.1007/s00240-011-0441-3.

Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Garrido-Gomez J. Calcium renal lithiasis: metabolic diagnosis and medical treatment. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(1):46-53. doi: 10.1590/s1516-31802013000100008.

Arrabal-Polo MÁ, Arrabal-Martín M, Girón-Prieto MS, Orgaz-Molina J, Quesada-Charneco M, López-Ruiz A, et al. Association of severe calcium lithogenic activity and bone remodeling markers. *Urology.* 2013 Jul;82(1):16-21. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.035.

Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cano-García MdelC, Poyatos-Andujar A, Quesada-Charneco M, Abad-Menor F, et al. Retrospective review of serum and urinary lithogenic risk factors in patients with osteoporosis and osteopenia. *Urology.* 2015 Apr;85(4):782-5. doi: 10.1016/j.urology.2015.01.019.

Arrabal-Polo MÁ, Cano-García MdelC, Girón-Prieto MS, Arrabal-Martín M. Hiperparatiroidismo en pacientes con litiasis. Influencia del déficit de 25-OH vitamina D [Hyperparathyroidism in patients with stones. Influence of deficit 25-OH vitamin D]. *Aten Primaria.* 2016 May;48(5):340. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2015.09.004.

Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Müller G, Coe BJ, Parks JH, et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2003 Feb;63(2):662-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00763.x.

Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol.* 2016 Oct;196(4):1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.

Bacchetta J, Ginhoux T, Bernoux D, Dubourg L, Ranchin B, Roger C. Assessment of mineral and bone biomarkers highlights a high frequency of hypercalciuria in asymptomatic healthy teenagers. *Acta Paediatr.* 2019 Dec;108(12):2253-2260. doi: 10.1111/apa.14907.

Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Feb;11(1):157-64. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.112283000.x.

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13;355(2):125-37. doi: 10.1056/NEJMoa062462.

Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1494.

Barrionuevo P, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A, Zeballos-Palacios C, Bora P, Mohammed K, et al. Women's Values and Preferences Regarding Osteoporosis Treatments: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1631-1636. doi: 10.1210/jc.2019-00193.

Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, el Esper N, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991 Jun;39(6):1193-205. doi: 10.1038/ki.1991.151.

Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res.* 1995 Mar;10(3):353-8. doi: 10.1002/jbmr.5650100304.

Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, 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 Mar 24;157(6):629-34.

Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1999 Aug;14(8):1404-10. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1404.

Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, Cauley JA, Eastell R, Ensrud KE, et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res.* 2009 Dec;24(12):2032-8. doi: 10.1359/jbmr.090526.

Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1126-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1232.

Bauer DC. Clinical Use of Bone Turnover Markers. *JAMA.* 2019 Aug 13;322(6):569-570. doi: 10.1001/jama.2019.9372.

Bell KJ, Hayen A, Irwig L, Hochberg MC, Ensrud KE, Cummings SR, et al. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):195-201. doi: 10.1002/jbmr.525.

Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008 May;121(5):406-18. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.12.012.

Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM; et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2006 Jan-Mar;9(1):4-14. doi: 10.1016/j.jocd.2006.05.002. Epub 2006 May 12.

Bishop K, Momah T, Ricks J. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2020 Dec;47(4):661-671. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.005.

Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul;81(7):2419-22. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675554.

Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res.* 1992 Jun;7(6):633-8. doi: 10.1002/jbmr.5650070607.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.

Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2012 Dec;27(12):2612.

Blann A. An update on vitamin D deficiency and at risk groups. *J Fam Health.* 2015 May-Jun;25(3):16-9.

Bolland MJ, Grey A. Cessation of strontium ranelate supply. *BMJ.* 2017 May 26;357:j2580. doi: 10.1136/bmj.j2580.

Bolland MJ, Grey A. Ten years too long: strontium ranelate, cardiac events, and the European Medicines Agency. *BMJ.* 2016 Sep 30;354:i5109. doi: 10.1136/bmj.i5109.

Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Mar;80(3):864-8. doi: 10.1210/jcem.80.3.7883844.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa030897.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2149-57. doi: 10.1210/jc.2007-2814. Epub 2008 Apr 1.

Borghi L, Meschi T, Guerra A, Maninetti L, Pedrazzoni M, Marcato A, et al. Vertebral mineral content in diet-dependent and diet-independent hypercalciuria. *J Urol*. 1991 Nov;146(5):1334-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38083-7.

Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):77-84. doi: 10.1056/NEJMoa010369.

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 Dec;90(12):6508-15. doi: 10.1210/jc.2005-1258. Epub 2005 Sep 27.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):337-42. doi: 10.1038/nature01658.

Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess*. 2014;18(11):1-180.

Carvalho M, Kulak CA, Borba VZ. Prevalência de hipercalciúria em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Prevalence of hypercalciuria in postmenopausal women with osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Feb;56(1):1-5.. doi: 10.1590/s0004-27302012000100001.

Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, J.dar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021; 13(2): 84-97.

Castro Henríquez E. Estudio metabólico en nefrolitiasis: una herramienta subutilizada y cómo implementarla en la práctica clínica [Metabolic Stone assessment: Underused tool and how to implement it on daily practice.]. *Arch Esp Urol.* 2021 Nov;74(9):823-834.

Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol.* 2003;16:260-266.

Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA.* 2007 Dec 19;298(23):2761-7. doi: 10.1001/jama.298.23.2761.

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):878-82. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09075-8.

Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007 Jan 24;297(4):387-94. doi: 10.1001/jama.297.4.387.

Chandhoke PS. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J Urol.* 2002 Sep;168(3):937-40. doi: 10.1097/01.ju.0000024921.93877.fl.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1637-42. doi: 10.1056/NEJM199212033272305.

Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(2):188.e113-121.

Chou PS, Kuo CN, Hung KS, Chang WC, Liao YC, Chi YC, et al. Osteoporosis and the risk of symptomatic nephrolithiasis: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *Calcif Tissue Int.* 2014 Oct;95(4):317-22. doi: 10.1007/s00223-014-9895-y.

Christiansen BA, Silva MJ. The effect of varying magnitudes of whole-body vibration on several skeletal sites in mice. *Ann Biomed Eng.* 2006 Jul;34(7):1149-56. doi: 10.1007/s10439-006-9133-5. Epub 2006 Jun 20.

Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011 Dec 20;155(12):827-38. doi: 10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2014 Oct 21;161(8):615-6.

Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(12):856-866.

Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis, *British Medical Bulletin*, Volume 133, Issue 1, March 2020, Pages 105–117.

Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):101-3. doi: 10.2214/ajr.178.1.1780101.

Cooper C, O'Neill T, Silman A on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The epidemiology of vertebral fractures. *Bone.* 1993; 14: 589-597.

Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int.* 2014 Feb;25(2):737-45. doi: 10.1007/s00198-013-2582-4. Epub 2013 Dec 10.

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Epub 2014 Aug 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):2045-7.

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18.

Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, Banks LM, Muntoni F, Chinn D, et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone*. 2004 Oct;35(4):965-72. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.009.

Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 18;161(10):711-23. doi: 10.7326/M14-0317.

Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A, LeBoff MS, Cauley JA, Robbins JA, et al. Bone Turnover Markers Are Not Associated With Hip Fracture Risk: A Case-Control Study in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1199-1208. doi: 10.1002/jbmr.3471. Epub 2018 Jun 19.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):524-8. doi: 10.1210/er.2001-4002.

Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007 Sep 11;177(6):575-80. doi: 10.1503/cmaj.070234.

Crivelli JJ, Maalouf NM, Paiste HJ, Wood KD, Hughes AE, Oates GR, et al. Disparities in Kidney Stone Disease: A Scoping Review. *J Urol*. 2021 Sep;206(3):517-525. doi: 10.1097/JU.0000000000001846.

Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1997 Sep;12(9):1321-9. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.9.1321.

Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359: 1761-1767.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1993 Jan 9;341(8837):72-5. doi: 10.1016/0140-6736(93)92555-8.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995 Mar 23;332(12):767-73. doi:10.1056/NEJM199503233321202.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA*. 1990 Feb 2;263(5):665-8.

Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017 Jan;32(1):3-10. doi: 10.1002/jbmr.3039. Epub 2016 Dec 27.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914.

Curhan GC, Willet WC, Rimm EB et al. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1568-1573

Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008 Feb;73(4):489-96. doi: 10.1038/sj.ki.5002708.

Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone.* 2016 Jun;87:19-26. doi: 10.1016/j.bone.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.

Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar;21(3):397-405. doi: 10.1359/JBMR.051206. Epub 2005 Dec 19.

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1990 Sep 27;323(13):878-83. doi: 10.1056/NEJM199009273231305.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):670-6. doi: 10.1056/NEJM199709043371003.

Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151-1154.

De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res.* 1998 Oct;13(10):1587-93. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.10.1587.

Delmas PD, Licata AA, Reginster JY, Crans GG, Chen P, Misurski DA, et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone*. 2006 Aug;39(2):237-43. doi: 10.1016/j.bone.2006.02.003. Epub 2006 Mar 24.

Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2000;11 Suppl 6:S2-17. doi: 10.1007/s001980070002.

Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust*. 1998 Aug 3;169(3):138-41. doi: 10.5694/j.1326-5377.1998.tb116014.x.

Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, et al. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1678-86. doi: 10.1210/jc.2006-2079. Epub 2007 Feb 20.

Duncan EL, Danoy P, Kemp JP, Leo PJ, McCloskey E, Nicholson GC, et al. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet*. 2011 Apr;7(4):e1001372. doi: 10.1371/journal.pgen.1001372. Epub 2011 Apr 21.

Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998 Mar 12;338(11):736-46. doi: 10.1056/NEJM199803123381107.

Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.

Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 20;95(4):297-307. doi: 10.2106/JBJS.K.01181.

Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1389-96.

Ekin JA, Sinaki M. Vertebral compression fractures sustained during golfing: report of three cases. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(6):566-570.

Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom*. 2015 Jul-Sep;18(3):338-58. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.012.

Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2017 Aug 1;167(3):ITC17-ITC32. doi: 10.7326/AITC201708010.

Ensrud KE, Taylor BC, Peters KW, Gourlay ML, Donaldson MG, Leslie WD, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Implications of expanding indications for drug treatment to prevent fracture in older men in United States: cross sectional and longitudinal analysis of prospective cohort study. *BMJ*. 2014 Jul 3;349:g4120. doi: 10.1136/bmj.g4120.

Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1997 Apr 28;157(8):857-63.

Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures

Research Group. *Am J Med.* 1997 Oct;103(4):274-80. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00025-9.

European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002 Apr;17(4):716-24. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716.

Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, Hsu YH, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012 Apr 15;44(5):491-501. doi: 10.1038/ng.2249.

Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med.* 1986 Nov 27;315(22):1386-9. doi: 10.1056/NEJM198611273152204.

Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 831-841.

Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health.* 1984 Dec;74(12):1374-80. doi: 10.2105/ajph.74.12.1374.

Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 13;163(18):2165-72. doi: 10.1001/archinte.163.18.2165.

Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gambaro G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets. *Nutrients.* 2020 Mar 15;12(3):779. doi: 10.3390/nu12030779.

Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2002 Nov 13;288(18):2300-6. doi: 10.1001/jama.288.18.2300.

Field CS, Ory SJ, Wahner HW, Herrmann RR, Judd HL, Riggs BL. Preventive effects of transdermal 17 beta-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):114-21. doi: 10.1016/s0002-9378(12)90897-2.

Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):295-303. doi: 10.1007/PL00004183.

Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2019 Jul 2;171(1):37-50. doi: 10.7326/M19-0533. Epub 2019 Apr 23.

Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, Burnett-Bowie SA, Goldstein DW, Hahn CW, et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1114-25. doi: 10.1172/JCI84137. Epub 2016 Feb 22.

Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1216-26. doi: 10.1056/NEJMoa035725. Epub 2003 Sep 20.

Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD008536. DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub3. Accessed 28 November 2021.

Friedlander AL, Genant HK, Sadowsky S, Byl NN, Glüer CC. A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Miner Res.* 1995 Apr;10(4):574-85. doi: 10.1002/jbmr.5650100410.

Frings-Meuthen P, Baecker N, Heer M. Low-grade metabolic acidosis may be the cause of sodium chloride-induced exaggerated bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2008 Apr;23(4):517-24. doi: 10.1359/jbmr.071118.

Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4717-26. doi: 10.1210/jcem.86.10.7937.

Ganesan C, Thomas IC, Romero R, Song S, Conti S, Elliott C, et al. Osteoporosis, Fractures, and Bone Mineral Density Screening in Veterans With Kidney Stone Disease. *J Bone Miner Res.* 2021 May;36(5):872-878. doi: 10.1002/jbmr.4260.

García M, Arrabal M, Campoy P. Litiasis: Epidemiología, litogénesis y clasificación. En: Jiménez JF, Rioja LA. *Tratado de Urología*. Tomo I. J.R. Prous Editores. Barcelona, España, 1993. Capítulo 46, pp 723-740.

Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8. doi: 10.1002/jbmr.5650111021.

Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000 Aug;15(8):1526-36. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1526.

Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Sep;58(3):288-98. doi: 10.1016/0009-9236(95)90245-7.

Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LP. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas*. 1991 Jun;13(2):155-62. doi: 10.1016/0378-5122(91)90099-c.

Ghazali A, Fuentès V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M, et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan;82(1):32-8. doi: 10.1210/jcem.82.1.3649.

Giampietro PF, McCarty C, Mukesh B, McKiernan F, Wilson D, Shuldiner A, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):467-477

Gillams K, Juliebø-Jones P, Juliebø SØ, Somani BK. Gender Differences in Kidney Stone Disease (KSD): Findings from a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2021 Oct 8;22(10):50. doi: 10.1007/s11934-021-01066-6.

Girón-Prieto MS, Arias-Santiago S, Del Carmen Cano-García M, Poyatos-Andújar A, de Haro-Muñoz T, Abad-Menor F, et al. Bone remodeling markers as lithogenic risk factors in patients with osteopenia-osteoporosis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Nov;48(11):1777-1781. doi: 10.1007/s11255-016-1361-5.

Girón-Prieto MS, Del Carmen Cano-García M, Arrabal-Polo MÁ, Poyatos-Andujar A, Quesada-Charneco M, de Haro-Muñoz T, et al. Analysis of vitamin D deficiency in calcium stone-forming patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Aug;48(8):1243-1246. doi: 10.1007/s11255-016-1290-3.

Girón-Prieto MS, Del Carmen Cano-García M, Poyatos-Andújar A, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, Arrabal-Martín M, et al. The value of hypercalciuria in patients with osteopenia versus osteoporosis. *Urolithiasis*. 2017 Jun;45(3):279-283. doi: 10.1007/s00240-016-0909-2.

Granchi D, Caudarella R, Ripamonti C, Spinnato P, Bazzocchi A, Torreggiani E, et al. Association between markers of bone loss and urinary lithogenic risk factors in osteopenic postmenopausal women. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Oct-Dec;30(4 Suppl 1):145-151.

Grases F, Masarova L, Söhnel O et al. Agglomeration of calcium oxalate monohydrate in synthetic urine. *BJU Int*. 1992; 70: 240

Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A et al. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. *Arch Esp Urol*. 2001; 54: 861-871

Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*. 2012 Mar;27(3):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476.

Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*. 1996 Jun;11(6):707-30. doi: 10.1002/jbmr.5650110602.

Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):386-93. doi: 10.1359/JBMR.0301244. Epub 2003 Dec 22.

Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, 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 May;19(5):782-93. doi: 10.1359/JBMR.040304. Epub 2004 Mar 1.

Goodwin VA, Abbott RA, Whear R, Bethel A, Ukoumunne OC, Thompson-Coon J, et al. Multiple component interventions for preventing falls and fall-related injuries among older people: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2014;14:15.

González-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, Abadia AC, Martín-Ibañez JJ. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4844-50. doi: 10.1210/jc.2009-0835. Epub 2009 Nov 6.

Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(1):153-159. doi: 10.1007/s10549-019-05458-8. Epub 2019 Oct 9.

Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Oct;15(10):2011-8. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.10.2011.

Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1621-8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63013-9.

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 Jul 15;129(2):81-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00002.

Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA.* 2004 Dec 15;292(23):2890-900. doi: 10.1001/jama.292.23.2890.

Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 6;146(5):326-39. doi: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00005.

Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 16;152(6):380-90. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008.

Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1055-1064

Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000 Dec;15(12):2504-12. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.12.2504.

Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *J Bone Miner Res.* 1998 Jul;13(7):1124-33. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.7.1124.

Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996 Aug 24;348(9026):511-4. doi: 10.1016/s0140-6736(95)11456-4.

Heaney RP. Vitamin D--baseline status and effective dose. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):77-8. doi: 10.1056/NEJMe1206858.

Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014 Mar;51(Pt 2):189-202. doi: 10.1177/0004563213515190. Epub 2014 Jan 7.

Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF, Gamble GD. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an

analysis from the Manitoba Bone Density Program. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 10;168(20):2261-7. doi: 10.1001/archinte.168.20.2261.

Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet.* 2001 Jul 28;358(9278):257-9. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05494-0.

Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ.* 2004 Jun 12;328(7453):1401. doi: 10.1136/bmj.38119.581991.55.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.

Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med.* 1994 Feb 10;330(6):387-92. doi: 10.1056/NEJM199402103300603.

Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.

Howles SA, Thakker RV. Genetics of kidney stone disease. *Nat Rev Urol.* 2020 Jul;17(7):407-421. doi: 10.1038/s41585-020-0332-x.

Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):846-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491. Erratum in: *Circulation.* 2007 May 15;115(19):e466.

Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med.* 1989 Sep 1;111(5):355-61. doi: 10.7326/0003-4819-111-5-355.

Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*. 2009 Sep 1;181(5):265-71. doi: 10.1503/cmaj.081720. Epub 2009 Aug 4.

[Internet]. ISCD. 2019 [citado 8 julio 2019]. Disponible en: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>

Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, Akesson K, Väänänen HK, Obrant KJ. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2622-32. doi: 10.1210/jc.2007-1508. Epub 2008 May 6.

Ivaska KK, Gerdhem P, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res*. 2010 Feb;25(2):393-403. doi: 10.1359/jbmr.091006.

Izano MA, Lo JC, Adams AL, Ettinger B, Ott SM, Chandra M, et al. Bisphosphonate Treatment Beyond 5 Years and Hip Fracture Risk in Older Women. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2025190. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25190.

Izquierdo M. Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como modelo. *Nutr Hosp* 2019; 36 (2): 50-56.

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):669-83. doi: 10.1056/NEJMoa055218. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1102.

Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA. Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 1999 Dec;14(12):2143-9. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.12.2143.

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 Dec;147(12):5592-9. doi: 10.1210/en.2006-0459. Epub 2006 Aug 24.

Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):775-780. doi: 10.1007/s00198-016-3868-0. Epub 2016 Dec 27.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185-94. doi: 10.1359/JBMR.050304. Epub 2005 Mar 7. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2007 May;22(5):774.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4. Epub 2006 Sep 16.

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res*. 2004 May;19(5):764-72. doi: 10.1359/JBMR.040211. Epub 2004 Feb 16.

Jones G, Scott F. Low bone mass in premenopausal parous women: identification and the effect of an information and bone density feedback program. *J Clin Densitom*. 1999 Summer;2(2):109-15. doi: 10.1385/jcd:2:2:109.

Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®): effets indésirables rapportés en France [Adverse drug reactions of strontium ranelate(Protelos(®) in France]. *Presse Med*. 2011 Oct;40(10):e453-62. French. doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.010. Epub 2011 Aug 31.

Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of

Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1600-1612. doi: 10.1001/jama.2017.21640.

Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2000;11(3):192-202. doi: 10.1007/s001980050281.

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 Dec;12(12):989-95. doi: 10.1007/s001980170006.

Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007 Aug;18(8):1033-46. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y. Epub 2007 Feb 24.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Feb;16(2):155-62. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3. Epub 2004 Jun 3.

Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):737-42. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y. Epub 2004 Sep 29.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):581-9. doi: 10.1007/s00198-004-1780-5. Epub 2004 Dec 23.

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 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22.

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1929-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5.

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.

Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82. Published 2021 Jun 2. doi:10.1007/s11657-020-00871-9.

Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Jun;17(6):417-433. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1.

Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008 Apr;29(2):155-92. doi: 10.1210/er.2007-0014. Epub 2007 Dec 5.

Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:177.

Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Oct;67(4):839-44. doi: 10.1210/jcem-67-4-839.

Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013 Jul;24(7):1937-50. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7. Epub 2013 Jan 10.

Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised

controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: *Lancet*. 2017 Nov 30;: Erratum in: *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2352.

Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, Caseria DM, Ellison AF, Carpenter TO, et al. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):1052-5. doi: 10.1210/jcem.84.3.5552.

Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet*. 2004 Jan 17;363(9404):197-202. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15325-1.

Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):818-20. doi: 10.1056/NEJMe0905480. Epub 2009 Aug 11.

Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2217-22. doi: 10.1001/archinte.162.19.2217.

Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, Hannan MT, Felson DT. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med*. 1992 May 1;116(9):716-21. doi: 10.7326/0003-4819-116-9-716.

Kim MS, Yang YM, Son A, Tian YS, Lee SI, et al. RANKL-mediated reactive oxygen species pathway that induces long lasting Ca²⁺ oscillations essential for osteoclastogenesis. *J Biol Chem*. 2010 Mar 5;285(10):6913-21. doi: 10.1074/jbc.M109.051557. Epub 2010 Jan 4.

Kim J, Kim B, Lee H, Choi H, Won C. The Relationship between Prevalence of Osteoporosis and Proportion of Daily Protein Intake. *Korean J Fam Med*. 2013 Jan;34(1):43-8. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.1.43. Epub 2013 Jan 28.

Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 2020; 42 (6): 1547-78. doi:10.1007/s11357-020-00272-3.

Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):721-39. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721.

Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, et al. Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med*. 2016 Dec 20;165(12):867-868. doi: 10.7326/M16-1743. Epub 2016 Oct 25.

Kung AW, Lee KK, Ho AY, Tang G, Luk KD. Ten-year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T-scores: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2007 Jul;22(7):1080-7. doi: 10.1359/jbmr.070320.

Langlois JA, Visser M, Davidovic LS, Maggi S, Li G, Harris TB. Hip fracture risk in older white men is associated with change in body weight from age 50 years to old age. *Arch Intern Med*. 1998 May 11;158(9):990-6. doi: 10.1001/archinte.158.9.990.

Langsetmo L, Berger C, Kreiger N, Kovacs CS, Hanley DA, Jamal SA, et al. Calcium and vitamin D intake and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):3010-8. doi: 10.1210/jc.2013-1516. Epub 2013 May 23.

Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):370-8. doi: 10.1359/JBMR.0301240. Epub 2003 Dec 22.

Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1147-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5. Epub 2015 Jul 2.

Lee SJ, Graffy PM, Zea RD, Ziemlewicz TJ, Pickhardt PJ. Future Osteoporotic Fracture Risk Related to Lumbar Vertebral Trabecular Attenuation Measured at Routine Body CT. *J Bone Miner Res*. 2018 May;33(5):860-867. doi: 10.1002/jbmr.3383. Epub 2018 Feb 5.

Leib ES, Saag KG, Adachi JD, Geusens PP, Binkley N, McCloskey EV, et al; FRAX(®) Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). *J Clin Densitom*. 2011 Jul-Sep;14(3):212-9. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.014.

Leslie SW, Sajjad H. Hypercalciuria. 2021 Sep 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—.

Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM; Manitoba Bone Density Program. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):77-81. doi: 10.1210/jc.2006-1415. Epub 2006 Oct 10.

Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):75-85. doi: 10.1007/s00198-011-1747-2. Epub 2011 Aug 18.

Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones. *Nutrients*. 2018 Mar 17;10(3):366. doi: 10.3390/nu10030366.

Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med.* 1995 Jan;98(1):50-9. doi: 10.1016/S0002-9343(99)80080-1

Lewiecki EM, Bilezikian JP, Khosla S, Marcus R, McClung MR, Miller PD, et al. Osteoporosis update from the 2010 santa fe bone symposium. *J Clin Densitom.* 2011 Jan-Mar;14(1):1-21. doi: 10.1016/j.jocd.2010.12.001.

Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):35-41

Li WC, Chen YC, Yang RS, Tsao JY. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2009;23(10):888-896.

Li X, Zhu W, Lam W, Yue Y, Duan H, Zeng G. Outcomes of long-term follow-up of asymptomatic renal stones and prediction of stone-related events. *BJU Int.* 2019 Mar;123(3):485-492. doi: 10.1111/bju.14565.

Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology.* 2012 Apr;263(1):3-17. doi: 10.1148/radiol.2631201201.

Liu CJ, Cheng CW, Tsai YS, Huang HS. Crosstalk between Renal and Vascular Calcium Signaling: The Link between Nephrolithiasis and Vascular Calcification. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 30;22(7):3590. doi: 10.3390/ijms22073590.

Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttorp MJ, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med.* 2008 May 6;148(9):685-701. doi: 10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00009.

Liu W, Qi M, Konermann A, Zhang L, Jin F, Jin Y. The p53/miR-17/Smurf1 pathway mediates skeletal deformities in an age-related model via inhibiting the function of

mesenchymal stem cells. *Aging* (Albany NY). 2015 Mar;7(3):205-18. doi: 10.18632/aging.100728.

Looker AC, Melton LJ 3rd, Borrud LG, Shepherd JA. Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status. *Osteoporos Int*. 2012 Apr;23(4):1351-60. doi: 10.1007/s00198-011-1693-z. Epub 2011 Jul 1.

Lovegrove CE, Geraghty RM, Yang B, Brain E, Howles S, Turney B, et al. Natural history of small asymptomatic kidney and residual stones over a long-term follow-up: systematic review over 25 years. *BJU Int*. 2021 Jun 22. doi: 10.1111/bju.15522.

Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RD, Simon J, et al. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause*. 2004 Jul-Aug;11(4):405-15. doi: 10.1097/01.gme.0000119981.77837.1f.

Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, Wei J, Zeng C, Tedeschi SK, et al. Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):516-526. doi: 10.7326/M20-0882. Epub 2020 Jul 28.

Mackey DC, Eby JG, Harris F, Taaffe DR, Cauley JA, Tylavsky FA, et al; Health, Aging, and Body Composition Study Group. Prediction of clinical non-spine fractures in older black and white men and women with volumetric BMD of the spine and areal BMD of the hip: the Health, Aging, and Body Composition Study*. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22(12):1862-8. doi: 10.1359/jbmr.070807.

McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013 Jan;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023. Epub 2012 Nov 20.

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low

bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):821-31. doi: 10.1056/NEJMoa044459.

Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016 Oct;104(4):1039-1051. doi: 10.3945/ajcn.116.134981.

Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, Carew KS, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science.* 2007 Mar 2;315(5816):1278-82. doi: 10.1126/science.1136370. Erratum in: *Science.* 2013 Aug 30;341(6149):959.

Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol.* 2007 Nov;21(11):2605-14. doi: 10.1210/me.2007-0259. Epub 2007 Jul 10.

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):115-37. doi: 10.1210/edrv.21.2.0395.

Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):1001-5. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1001.

Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res.* 2002; 57:385-409. doi: 10.1210/rp.57.1.385.

Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1126-35. doi: 10.1359/jbmr.060417.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
Accessed 28 November 2021.

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254-9. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254.

Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone*. 2017 Nov;104:66-72. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.035. Epub 2017 Feb 1.

Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1221-30. doi: 10.1359/JBMR.040511. Epub 2004 May 24.

Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res*. 2005 Apr;20(4):579-87. doi: 10.1359/JBMR.041207. Epub 2004 Dec 6.

Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004 Dec;75(6):462-8. doi: 10.1007/s00223-004-0286-7. Epub 2004 Oct 7.

Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 1992 Sep;7(9):1005-10. doi: 10.1002/jbmr.5650070902.

Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res*. 2003 Feb;18(2):312-8. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.2.312.

Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al; ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in

Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136. Erratum in: *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):442.

Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):16-23. doi: 10.1210/jcem.87.1.8141.

Morales-Martínez A, Melgarejo-Segura MT, Arrabal-Polo MA. Urinary stone epidemiology in Spain and worldwide. *Arch Esp Urol*. 2021 Jan;74(1):4-14. English, Spanish.

Moreland B, Kakara R, Henry A. Trends in Nonfatal Falls and Fall-Related Injuries Among Adults Aged ≥ 65 Years - United States, 2012-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 10;69(27):875-881. doi: 10.15585/mmwr.mm6927a5.

Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *J Bone Miner Res*. 2014 Jul;29(7):1675-80. doi: 10.1002/jbmr.2204.

Munk-Jensen N, Pors Nielsen S, Obel EB, Bonne Eriksen P. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Apr 23;296(6630):1150-2. doi: 10.1136/bmj.296.6630.1150.

Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*. 2004 Jun;45(6):993-1007. doi: 10.1194/jlr.R400001-JLR200. Epub 2004 Apr 1.

Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Mar;65(3):490-495. doi: 10.1111/jgs.14668. Epub 2016 Nov 7.

Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019 May;110(4):262-272. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.

Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol*. 1996 Aug 1;144(3):255-63. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008920.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785–795. doi:10.1001/jama.285.6.785.

O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD005326. doi: 10.1002/14651858.CD005326.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005326.

O'Neill S, MacLennan A, Bass S, Diamond T, Ebeling P, Findlay D, et al; Osteoporosis Australia Medical Scientific Committee. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Aust Fam Physician*. 2004 Nov;33(11):910-9.

Oristrell J, Oliva JC, Casado E, Subirana I, Domínguez D, Toloba A, et al. Vitamin supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2021; 17: 1-13.

Orwoll ES, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging: relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Dec;63(6):1262-9. doi: 10.1210/jcem-63-6-1262.

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):604-10. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.

Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, et al; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res*. 2009 Mar;24(3):475-83. doi: 10.1359/jbmr.081201.

Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003 Jan;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.

Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3161-9. doi: 10.1210/jc.2012-1569. Epub 2012 Jun 21.

Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004.

Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KH, Baylink DJ, Avioli LV, et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Jul;71(1):138-45. doi: 10.1210/jcem-71-1-138.

Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol*. 2003 Feb;169(2):465-9. doi: 10.1097/01.ju.0000047341.55340.19.

Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):182-8. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.182.

Patti L, Leslie SW. Acute Renal Colic. 2021 Aug 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3011-9. doi: 10.1210/jcem.85.9.6836.

Picard D, Brown JP, Rosenthal L, Couturier M, Lévesque J, Dumont M, et al. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. *J Clin Densitom*. 2004 Spring;7(1):111-8. doi: 10.1385/jcd:7:1:111.

Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ*. 2006 Dec 16;333(7581):1251-6. doi: 10.1136/bmj.39050.597350.47.

Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):1003. doi: 10.1136/bmj.330.7498.1003.

Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 1991 Oct 24;325(17):1189-95. doi: 10.1056/NEJM199110243251701.

Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Barry MJ, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jun

6;166(11):818-839. doi: 10.7326/M15-1361. Epub 2017 May 9. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):448.

Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res*. 2020 Jun 8;8(1):23. doi: 10.1038/s41413-020-0099-y.

Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1993 Feb 18;328(7):460-4. doi: 10.1056/NEJM199302183280702. Erratum in: *N Engl J Med* 1993 Oct 21;329(17):1281.

Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med*. 2006 Sep;119(9):777-85. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.038.

Reid IR, Ames R, Mason B, Reid HE, Bacon CJ, Bolland MJ, et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2276-82. doi: 10.1001/archinte.168.20.2276.

Rendina D, De Filippo G, Iannuzzo G, Abate V, Strazzullo P, Falchetti A. Idiopathic Osteoporosis and Nephrolithiasis: Two Sides of the Same Coin? *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 31;21(21):8183. doi: 10.3390/ijms21218183.

Rendina D, De Filippo G, Merlotti D, Di Stefano M, Mingiano C, Giaquinto A, Evangelista M, Bo M, Arpino S, Faraonio R, Strazzullo P, Gennari L. Increased Prevalence of Nephrolithiasis and Hyperoxaluria in Paget Disease of Bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa576. doi: 10.1210/clinem/dgaa576.

Rendina D, D'Elia L, Evangelista M, De Filippo G, Giaquinto A, Barone B, Piccinocchi G, Prezioso D, Strazzullo P. Osteoporosis is a Predictive Factor for Nephrolithiasis in an Adult Free-Living Caucasian Population From Southern Italy: A Longitudinal Retrospective Study Based on a General Practice Database. *Calcif Tissue Int*. 2020 Nov;107(5):446-452. doi: 10.1007/s00223-020-00737-9.

Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled clinical study. *N Engl J Med*. 1987 Jan 22;316(4):173-7. doi: 10.1056/NEJM198701223160401.

Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2389-98. doi: 10.1001/jama.298.20.2389.

Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol*. 2010 Spring;12(2-3):e86-96.

Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 1;114(11):919-23. doi: 10.7326/0003-4819-114-11-919.

Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*. 1998 Feb;13(2):297-302. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.2.297.

Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995 Nov;17(5 Suppl):505S-511S. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.

Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int*. 2009 Jan;29(3):311-5. doi: 10.1007/s00296-008-0689-2. Epub 2008 Sep 2.

Rizzoli R, Bonjour JP. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res*. 2004 Apr;19(4):527-31. doi: 10.1359/JBMR.040204. Epub 2004 Feb 9.

Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):957-64. doi: 10.1210/jcem.86.3.7366.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of

estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.

Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*. 2001 Aug 9;412(6847):603-4. doi: 10.1038/35088122.

Rull MA, Cano-García M del C, Arrabal-Martín M, Arrabal-Polo MA. The importance of urinary calcium in postmenopausal women with osteoporotic fracture. *Can Urol Assoc J*. 2015 Mar-Apr;9(3-4):E183-6. doi: 10.5489/cuaj.2695.

Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria: Can we prevent stones and protect bones? *Cleve Clin J Med*. 2018 Jan;85(1):47-54. doi: 10.3949/ccjm.85a.16090.

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11.

Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Easter S, Seymour J, Kurrle SE, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ*. 2000 Feb 5;320(7231):341-6. doi: 10.1136/bmj.320.7231.341.

Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, Rikkonen T, Sandini L, Sirola J, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res*. 2010 Jul;25(7):1487-95. doi: 10.1002/jbmr.48.

Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S et al. Incidence and prevalence of urolithiasis in Spain: Review of currently available original data. *Actas Urol Esp*. 2007; 31: 511-520.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(18):1815-1822.

Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):160-5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.

Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195-202. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.001. Erratum in: *Bone*. 2006 Apr;38(4):603.

Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 May 15;128(10):801-9. doi: 10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00002.

Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 1995 Feb;10(2):243-9. doi: 10.1002/jbmr.5650100210.

Schwarz P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P. The evidence for efficacy of osteoporosis treatment in men with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of antiresorptive and anabolic treatment in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:259818. doi: 10.4061/2011/259818. Epub 2011 Jun 24.

Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1991 Dec 1;115(11):837-42. doi: 10.7326/0003-4819-115-11-837.

Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006 Feb;17(2):313-6. doi: 10.1007/s00198-005-2030-1. Epub 2005 Oct 11.

SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN. Recomendaciones conjuntas sobre el manejo del paciente con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad durante y después de la pandemia por COVID-19 de la SEIOMM, SEFRAOS, SER, SEMI, SEGG, SEMG, SEMERGEN y SEEN *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021 [Epub previa a inclusión en un número]

Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 2021 Oct 7. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.

Shakhssalim N, Gilani KR, Parvin M, Torbati PM, Kashi AH, Azadvari M, et al. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. *Urol Res.* 2011 Feb;39(1):1-7. doi: 10.1007/s00240-010-0276-3.

Shih MT, Tang SH, Cha TL, Wu ST, Chiang JH, Chen WC. The Risk of Nephrolithiasis Among Patients With Ankylosing Spondylitis: a Population-Based Cohort Study. *Arch Rheumatol.* 2016 Aug 1;31(4):346-352. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5938.

Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.

Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019 Oct-Dec;22(4):453-471. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001. Epub 2019 Jul 5.

Siener R. Nutrition and Kidney Stone Disease. *Nutrients*. 2021 Jun 3;13(6):1917. doi: 10.3390/nu13061917.

Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015 Jul-Sep;18(3):309-30. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.008.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309-19. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80209-3.

Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1108-12. doi: 10.1001/archinte.164.10.1108.

Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z. Epub 2014 Feb 28.

Siu A, Allore H, Brown D, Charles ST, Lohman M. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Research Gaps for Long-Term Drug Therapies for Osteoporotic Fracture Prevention. *Ann Intern Med*. 2019 Jul 2;171(1):51-57. doi: 10.7326/M19-0961. Epub 2019 Apr 23. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):684.

Sklar PM, Shoback DM, Langman CB. History and physical examination. Clinical evaluation of bone and mineral disorders. En: Favus MJ, editor: *Primer on the metabolic bone diseases disorders of mineral metabolism*. Washington: American society for bone and mineral research; 2003. P. 143-145.

Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Cheung AM. Effect of whole-body vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2010 Dec;21(12):1969-80. doi: 10.1007/s00198-010-1228-z. Epub 2010 Apr 21.

Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Hu H, Demaras A, Cheung AM. Effect of 12 months of whole-body vibration therapy on bone density and structure in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 Nov 15;155(10):668-79, W205. doi: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00005. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011 Dec 20;155(12):860.

Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005 Oct;20(10):1813-9. doi: 10.1359/JBMR.050609. Epub 2005 Jun 20.

Sosa M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1993; 2: 41-44.

Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19 related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120(6): 998-1000.

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 Feb;55(2):140-2. doi: 10.1136/ard.55.2.140.

Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al; Osteoporotic Fractures Research Group. 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 Nov;18(11):1947-54. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1947.

Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1037-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205283. Epub 2014 Mar 20.

Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*. 2002 Dec;3(6):889-901. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00369-6.

Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Roca F, Pérez-Castejón JM, Casas Herrero A, et al. Suplementos de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19: declaración de posición de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021; 56(3): 177-82.

Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7): 834-47.

The International Society for Clinical Densitometry, International Osteoporosis Foundation 2010 Official Positions on FRAX. <http://www.iscd.org/wp-content/uploads/2012/10/Official-Positions-ISCD-IOF-FRAX.pdf>.

Thompson P, Taylor J, Fisher A, Oliver R. Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):211-4. doi: 10.1007/s001980050056.

Ticinesi A, Nouvenne A, Ferraro PM, Folesani G, Lauretani F, Allegri F, et al. Idiopathic Calcium Nephrolithiasis and Hypovitaminosis D: A Case-control Study. *Urology*. 2016 Jan;87:40-5. doi: 10.1016/j.urology.2015.10.009

Timio F, Kerry SM, Anson KM, Eastwood JB, Cappuccio FP. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood Press*. 2003;12(2):122-7. doi: 10.1080/08037050310001084.

Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA*. 1995 May 3;273(17):1348-53.

Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL, Kieboom BCT, Mulder M, Stricker BH, et al. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone*. 2018 Sep;114:116-124. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.004. Epub 2018 Jun 7.

Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Strifler L, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2017;318(17):1687-1699. E

Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 26:dga756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756. Epub ahead of print.

Ucer S, Iyer S, Kim HN, Han L, Rutlen C, Allison K, et al. The Effects of Aging and Sex Steroid Deficiency on the Murine Skeleton Are Independent and Mechanistically Distinct. *J Bone Miner Res*. 2017 Mar;32(3):560-574. doi: 10.1002/jbmr.3014. Epub 2016 Nov 3.

van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ*. 1996 Feb 24;312(7029):482-3. doi: 10.1136/bmj.312.7029.482.

Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.

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 Nov;48(11):3224-9. doi: 10.1002/art.11283.

Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1. Epub 2010 Dec 24.

Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T, Terranegra A, Biasion R, Russo CR, et al. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):2006-14. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00302.x.

Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK, et al. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Jun 26;319(24):2532-2551. doi: 10.1001/jama.2018.6537.

Vitale C, Marangella M, Bermond F, Fabbrini L, Tricerri A. Metabolic effects of cholecalciferol supplementation in patients with calcium nephrolithiasis and vitamin D deficiency. *World J Urol.* 2021 Feb;39(2):597-603. doi: 10.1007/s00345-020-03222-y.

von Friesendorff M, McGuigan FE, Besjakov J, Akesson K. Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 2011 May;59(5):806-13. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03399.x.

von Stengel S, Kemmler W, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2011 Jan;22(1):317-25. doi: 10.1007/s00198-010-1215-4. Epub 2010 Mar 20.

Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2787-93. doi: 10.1210/jc.2004-1568. Epub 2005 Feb 22.

Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):270-277.

Wang H, Man LB, Huang GL, Li GZ, Wang JW. Comparative efficacy of tamsulosin versus nifedipine for distal ureteral calculi: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Mar 29;10:1257-65. doi: 10.2147/DDDT.S99330.

Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001 May;68(5):259-70. doi: 10.1007/BF02390832.

Ware EB, Smith JA, Zhao W, Ganesvoort RT, Curhan GC, Pollak M, et al. Genome-wide Association Study of 24-Hour Urinary Excretion of Calcium, Magnesium, and Uric Acid. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019 Nov 22;3(4):448-460. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.08.007.

Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1555-65. doi: 10.1210/jc.2009-1947. Epub 2010 Feb 19.

Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1802-22. doi: 10.1210/jc.2011-3045.

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 Jul 15;102(2):274-82. doi: 10.1172/JCI2799.

Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2907-12. doi: 10.1210/jcem.85.8.6714.

Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest*. 2002 Apr;109(8):1041-8. doi: 10.1172/JCI14538.

Weinstein RS, Wan C, Liu Q, Wang Y, Almeida M, O'Brien CA, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell*. 2010 Apr;9(2):147-61. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x. Epub 2009 Dec 28.

Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):62-70. doi: 10.1056/NEJMcp1012926.

Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E, Blasini AM, Rodriguez MA, Paz-Martínez V, et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int*. 1996 Jan;49(1):244-50. doi: 10.1038/ki.1996.34.

Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res*. 2004 Apr;19(4):537-45. doi: 10.1359/JBMR.040208. Epub 2004 Feb 9.

Wetzsteon RJ, Kalkwarf HJ, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Griffin L, et al. Volumetric bone mineral density and bone structure in childhood chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2011 Sep;26(9):2235-44. doi: 10.1002/jbmr.427.

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2058-65. doi: 10.1210/jc.2006-1525. Epub 2007 Mar 6.

Wigner P, Grębowski R, Bijak M, Szemraj J, Saluk-Bijak J. The Molecular Aspect of Nephrolithiasis Development. *Cells*. 2021 Jul 29;10(8):1926. doi: 10.3390/cells10081926.

Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*. 2021 Feb;49(1):1-16. doi: 10.1007/s00240-020-01217-

Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2947-56. doi: 10.1210/jc.2012-2142. Epub 2012 Jun 28.

World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization. WHO technical report series; 843.

Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med*. 2011 Sep 11;17(10):1235-41. doi: 10.1038/nm.2448.

Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Dec;163(6):1435-40. doi: 10.2214/ajr.163.6.7992742.

Yang L, Peel N, Clowes JA, McCloskey EV, Eastell R. Use of DXA-based structural engineering models of the proximal femur to discriminate hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2009 Jan;24(1):33-42. doi: 10.1359/jbmr.080906.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1998 Mar;139(3):1329-37. doi: 10.1210/endo.139.3.5837.

Yu EW, Tsoordi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT. Osteoporosis Management in the Era of COVID-19. *J Bone Miner Res*. 2020 Jun;35(6):1009-1013. doi: 10.1002/jbmr.4049. Epub 2020 May 26.

Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Dec 26;318(24):2466-2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344.

Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1729-36. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0.

Zhu K, Bruce D, Austin N, Devine A, Ebeling PR, Prince RL. Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Bone Miner Res*. 2008 Aug;23(8):1343-8. doi: 10.1359/jbmr.080327.