



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudi de factors de risc de fractura osteoporòtica de maluc en població octogenària

Aina Capdevila Reniu

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

ESTUDI DE FACTORS DE RISC DE FRACTURA OSTEOPORÒTICA DE MALUC EN POBLACIÓ OCTOGENÀRIA

Memòria de tesi doctoral presentada per **Aina Capdevila Reniu** per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

Director: Alfonso López Soto doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona.
Professor agregat de la Facultat de Medicina UB.

Director i Tutor: Margarita Navarro López doctora en Medicina per la Universitat de Barcelona. Professora associada de la Facultat de Medicina UB.

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Març de 2025.

Sempre e per sempre dalla stessa parte mi troverai

AGRAÏMENTS

A la meva família;

Al meu **pare**, el meu referent dins i fora de l'hospital. Gràcies per la teva tossuderia i insistència i sobretot per el teu suport incondicional. Gràcies per creure en el meu potencial i per els teus bons consells.

A la meva **mare i germana**, per creure sempre en mi (més que jo mateixa) i per ser-hi quan més ho he necessitat. Per les abraçades que ho curen tot.

A en **Mimmo**, el millor company d'aventures, per sostenir-me sempre que he caigut i per ajudar-me a aixecar i realitzar els meus somnis. Io e te, come nelle favole.

A en **Pau**, per ser la llum que ho il·lumina tot. Perquè has vingut per completar-nos i perquè per tu vull ser sempre millor. No esborris mai el somriure preciós que tens. Això i tot el que vindrà és per tu fill meu.

A la meva **iaia** i als que avui no hi són però que sempre han cregut en mi i que tant trobo tant a faltar.

Als companys;

A l'**Anna Jordan i la Rosa Soriano**, per la vostra amistat i per l'ajuda que m'heu donat i l'esforç que heu dedicat per tirar endavant aquest projecte.

A la **família Clínic-Plató**, des de l'staff mèdic a infermeria, treball social, administratives, fisioterapeutes, etc... Perquè treballar cada dia amb vosaltres va ser un gran luxe! Em sento molt afortunada!

Als companys de la **GPT6**, perquè faciliteu molt les coses i per fer-la la "meva" sala o la meva segona casa. Ho feu molt bé! Gràcies també a la **Pilar Camacho**.

A la **Maria Cabezos**, per vetllar sempre per mi. Per cuidar-me dins i fora de l'hospital.

A la **Marga Navarro** per fer-me descobrir el món de la Ortogeriatria i per tots els bons moments compartits, que al final és el que tindrem.

A l'**Alfons López Soto i el Ferran Masanès** per el seu suport i ajudar-me a aconseguir treballar del que m'agrada.

Al **Miquel Camafort i la Cristina Sierra** per ensenyar-me tot el que sé de risc vascular i a ensenyar-me ecografia.

Al professor **Opinder Sahota**, per ensenyar-me a investigar i per transmetre'm la passió per la Ortogeriatria.

Al **Grup de Ortogeriatria de la SCGiG** perquè trobar gent amb qui compartir el que t'agrada i sentir-se tant valorada, no té preu. Gràcies per totes les oportunitats de creixement, som un gran grup!

Als **pacients** que van acceptar participar en l'estudi i que sense ells això avui no seria possible.

FONT DE FINANÇAMENT

Ajut a la recerca Josep Font per a la investigació 2017-2019. Hospital Clínic de Barcelona.

INDEX

Abreviatures	9
Enumeració d'articles de la tesi	10
Resum de la tesi	11-12
Introducció	
1. Definicions:	13-17
a. Osteoporosi	
b. Fractures osteoporòtiques o per fragilitat	
c. Fractura de fèmur proximal.	
2. Epidemiologia de les fractures osteoporòtiques:.....	17-26
2.1 Incidència	
a. Osteoporosi	
b. Fractures osteoporòtiques	
c. Fractura de fèmur proximal	
2.2 Costs associats a la fractura de fèmur proximal	
a. Econòmics	
b. Qualitat de vida (QALY)	
2.3 Morbiditat associada a la fractura	
2.4 Mortalitat associada a la fractura	
4. Factors de risc de fractures:.....	26-37
a) Clàssics (majors i menors)	
b) Altres factors de risc	
5. Escales d'avaluació del risc de fractura.....	37-41
Hipòtesis	42
Objectius	43
Material i mètodes	44-59
Discussió	60-70
Conclusions.....	71
Bibliografia.....	72-86

ABREVIATURES

Alx: Índex d'augmentació

AVAD: Anys de vida ajustats per discapacitat

cIMT: Gruix de la capa intima mitja carotídia

DALY: Anys de vida perduts i els anys perduts per pèrdua de autonomia

DE: Desviació estàndard

DMO: Densitat mineral òssia

ESPEN: Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme

EWGSOP 2: European Working Group on Sarcopènia in Older People

FLS: Fracture Liaison Services

FVO: Fractura vertebral osteoporòtica

HR: Hazard ratio

IF: Impact factor

IMC: Índex de massa corporal

IOF: International Osteoporosis Foundation

ISCD: Societat internacional de densitometria clínica

JCR: Journal Citation Reports

MOF: Fractura osteoporòtica major

NHFS: Nottingham Hip Fracture Score

NIH: National Institute of Health

OMS: Organització mundial de la salut

PCC/MACA: Pacients crònics complexos/ Model d'atenció a la cronicitat avançada

PTH: Hormona paratiroidal

PWV: Velocitat ona del pols

QALY: Any de vida ajustat per qualitat

SIDIAP: System for the Development of Research in Primary Care

TBS: Trabecular Bone Score

UCS: Unitats de coordinació de fractures

VGI: Valoració geriàtrica integral

25(OH)D3: 25-hidroxi vitamina D o calcifediol

ENNUMERACIÓ ARTICLES

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de dos objectius i dos articles:

Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, Sapena V, Jordan AI, Arroyo-Huidobro M, López-Soto A. **Predictive factors of osteoporotic hip fracture in octogenarians.** Rev Clin Esp (Barc). 2024 Feb;224(2):77-85.
doi: 10.1016/j.rceng.2024.01.001.

IF JCR: 2.3 Quartil: Q2 (2023) MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, Sierra-Benito C, Sapena V, Suárez-Lombráña A, Camafort-Babkowski M, López-Soto A. **Clinical and subclinical arteriosclerotic disease in octagenarians with hip fracture. A case-control study.** Med Clin (Barc). 2024 Jul 9:S0025-7753(24)00371-3. English, Spanish.
doi: 10.1016/j.medcli.2024.05.003.

IF JCR: 2.6 Quartil: Q1 (2023) MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

RESUM DE LA TESI

Títol: ESTUDI DE FACTORS DE RISC DE FRACTURA DE MALUC EN POBLACIÓ OCTOGENÀRIA.

Introducció: La fractura de maluc osteoporòtica és molt prevalent en població anciana i es preveu un increment en els pròxims anys per l'envelliment poblacional. La fractura de maluc s'associa a elevats costos econòmics i socials amb una alta morbi-mortalitat associada. Les eines actuals de valoració del risc de fractura existents subestimen el risc de fractura de maluc en població anciana, malgrat no s'ha observat un descens de les fractures en aquest grup poblacional. Cada cop hi han més estudis que avaluen factors de risc de fractura, però no són específics de la població més envellida.

Hipòtesis: La valoració global del pacient geriàtric (≥ 79 anys), analitzant paràmetres funcionals, epidemiològics, nutritius, vasculars, musculars i ossis, pot permetre conèixer factors que condicionen un major risc de fractura de maluc en aquesta població.

Objectius: Conèixer els factors de risc propis del procés d'envelliment que condicionen un major risc de fractura osteoporòtica de maluc, així com els factors que no s'hi associen. Avaluar els factors de risc clàssics i nous factors de risc en aquesta població (article 1). Anàlisi de la relació de patologia vascular clínica i subclínica amb la presència de fractures de maluc (article 2). Com a objectius secundaris s'ha avaluat la relació de sarcopènia i risc de fractura osteoporòtica de maluc així com del *Trabecular Bone Score* (TBS) i fractura en els pacients octogenaris.

Mètode: Ambdós estudis estan realitzats mitjançant anàlisis casos controls de un grup de 190 pacients ≥ 79 anys amb o sense fractura de maluc recent (95 per grup), aparellats per edat i sexe. S'han analitzat paràmetres epidemiològics, clínics, valoració geriàtrica integral, anàlisi sanguini, valoració òssia mitjançant Densitometria òssia (DMO) i Trabecular Bone Score (TBS), morfometria vertebral per detectar fractures vertebrals asimptomàtiques, valoració sarcopènia mitjançant bioimpedància i força de prensió, i anàlisi de lesions vasculars subclíniques mitjançant el càlcul del gruix de la capa intima mitja carotídia (cIMT), la velocitat de la ona del pols (PWV) i la presència de calcificacions

arterials. S'utilitzen models logístics univariats i multivariats per estimar Odds Ratio (OR) amb intervals de confiança del 95% per avaluar l'associació de factors de risc i fractures.

Principals resultats: La valoració geriàtrica integral (VGI) i la valoració nutricional en els pacients ancians ajuda a determinar aquells amb major risc de fractura de maluc. Els pacients amb fractura tenen major presència de lesions vasculars però no major presència de patologia cardiovascular establerta. Una pitjor densitat mineral òssia i qualitat òssia (TBS), així com la presència de sarcopènia, no es correlacionen amb un major risc de fractura en aquesta població.

Conclusions: Conèixer els factors de risc de fractura de maluc del pacient octogenari es important per determinar estratègies de prevenció de fractures en aquesta població. La VGI i la valoració nutricional són paràmetres de fàcil determinació per tots els clínics. Els pacients amb fractura de maluc presenten majors alteracions vasculars subclíniques però no una major presència de malaltia cardiovascular establerta.

INTRODUCCIÓ

1. DEFINICIONS:

a) OSTEOPOROSIS

L'osteoporosi es una malaltia sistèmica definida l'any 1993 per el grup d'experts de la OMS (Organització mundial de la salut) (1). Prèviament el 1984, l'Institut Nacional de Salut dels EUA (NIH) la va definir com un trastorn relacionat amb l'edat caracteritzat per la disminució de la massa òssia i per una major susceptibilitat a fractures en absència d'altres causes conegudes de pèrdua òssia (2).

La OMS defineix la osteoporosis com a una malaltia sistèmica, que es caracteritza per una disminució de la massa òssia i un deteriorament de la microarquitectura del teixit ossi que incrementa la fragilitat, amb el consegüent augment del risc de fractura. El diagnòstic de l'osteoporosi es basa en la mesura de la densitat mineral òssia (DMO).

En aquest consens d'experts es va acceptar la densitometria òssia com "gold estàndard" per al diagnòstic de la malaltia (1).

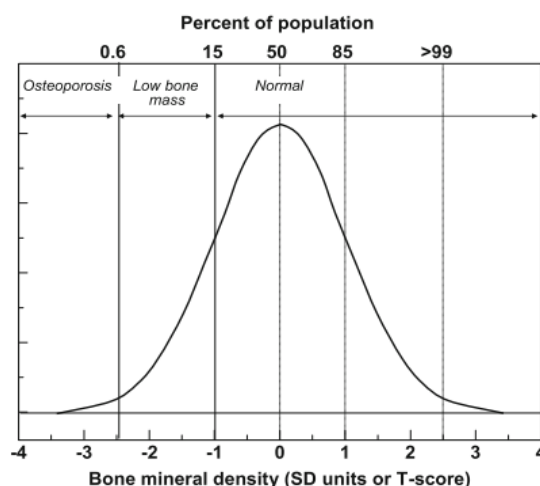
La densitometria òssia mesura la densitat mineral òssia (DMO) en g / cm³ i va ser reconeguda el 1988 com a tècnica radiològica per mesurar la DMO (3). Es defineix osteoporosi densitomètrica quan hi ha una desviació estàndard (DE) de la densitat mineral òssia per sota de -2.5 en comparació amb la mitjana en dones joves adultes (T-score) mesurat en columna lumbar, coll de fèmur o maluc total (1). Posteriorment, els experts de la OMS van considerar que la mesura adequada és en coll de fèmur, mentre que la Societat internacional de densitometria clínica (ISCD) considera que són vàlides les tres localitzacions i el terç distal del radi quan no es pugui mesurar adequadament en les anteriors localitzacions (4,5).

Taula 1: Definicions de osteoporosis i osteopènia segons la densitat mineral òssia(1).

Ós Normal	T-score $>(-1)$ DE
Osteopènia	T-score entre -1 DE i -2.5 DE
Osteoporosis	T-score $< (-2.5)$ DE
Osteoporosis establerta o severa	T-score $< (-2.5)$ DE + fractura per fragilitat

DE: Desviació estàndard

Diagrama 1: Distribució de la densitat mineral òssia en dones joves sanes mesurada en desviacions estàndard i valors per a osteoporosi i massa òssia baixa (1).



Posteriorment, l'any 2001, el Panell de Consens NIH (National Institute of Health) va afegir a la definició original, el concepte de resistència òssia. Per tant es va modificar la definició de osteoporosi com un trastorn generalitzat de l'esquelet caracteritzat per una alteració de la resistència òssia que predisposa a la persona a un major risc de fractura. La resistència de l'os reflecteix principalment la integració de la qualitat i quantitat (2).

Si bé la densitometria és la prova per diagnosticar la osteoporosis, la meitat dels pacients amb una fractura per fragilitat no es troben en rang de osteoporosis, presentant en la majoria dels casos osteopènia.

Per aquest motiu la OMS va proposar que es consideres com a osteoporosis totes les dones post menopàusiques i homes > 50 anys que presentin una fractura de maluc,

independentment del valor de la DMO, així com una fractura per caiguda de baix impacte amb valors de DMO en rang de osteopènia (3–5) .

Actualment es considera que un pacient presenta osteoporosi si compleix una de les característiques mostrades a la taula 2 (3):

Taula 2: Definició de Osteoporosis per la Organització mundial de la salut (OMS) (6).

OSTEOPOROSIS
Fractura de maluc produïda per traumatisme de baixa energia.
Osteopènia i fractures de baixa energia de columna, pelvis, húmer o canell.
Osteopènia i risc de fractura de maluc per FRAX® > 3% o risc de fractura osteoporòtica per FRAX® > 20%.
T- score <2,5 DE.

FRAX®(Eina per valorar el risc de fractura)

La principal conseqüència de la osteoporosis és l'aparició de fractures òssies.

b) FRACTURES OSTEOPOROTIQUES O PER FRAGILITAT

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) les fractures osteoporòtiques o per fragilitat òssia, són aquells que es produeixen per un traumatisme de baixa energia. Equivalen a caigudes des de la pròpia alçada o produïdes per un mínim traumatisme (ajupir-se, esternudar, etc.) que en situacions de normalitat òssia no haurien de produir fractura.

Cal no confondre amb fractura patològica, concepte que s'utilitza en les fractures que es produeixen sobre un focus de neoplàsia, primària o secundària.

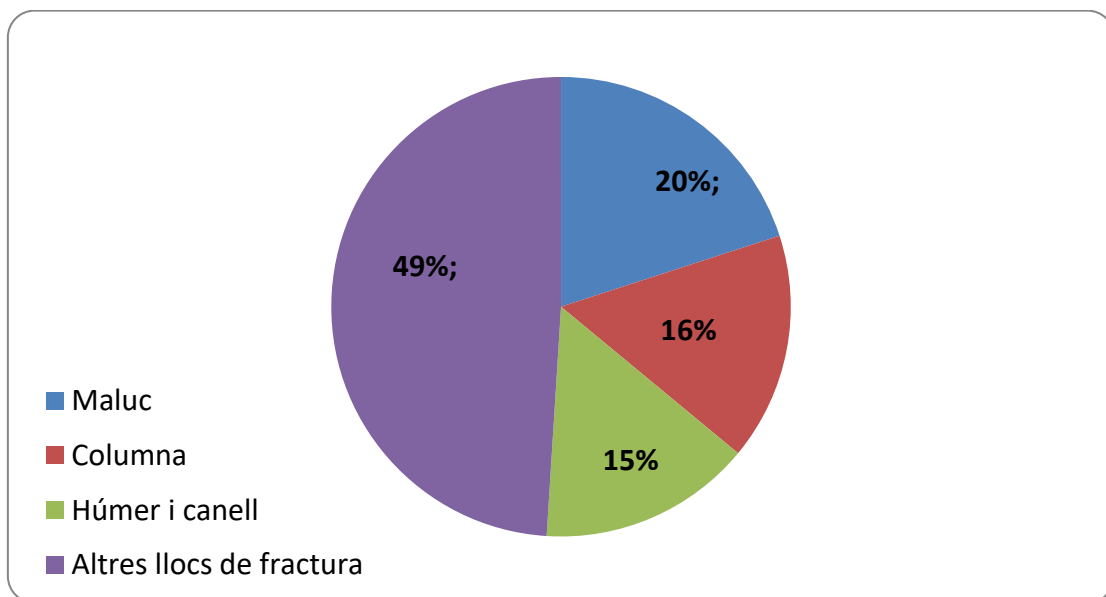
Diagrama 2: Factors relacionats amb l'aparició de fractures osteoporòtiques (adaptat de 8).



Els llocs més freqüents de fractura són els cossos vertebrals, el fèmur proximal o maluc, l'húmer proximal i el radi distal. Hi ha altres fractures perifèriques que es consideren relacionades amb l'osteoporosi, com són les localitzades en pelvis, costelles, fèmur distal, tibia proximal i clavícula. Les fractures que no es consideren osteoporòtiques són aquelles que afecten a ossos plans (8).

Les fractures que es produeixen en llocs diferents del maluc i les vèrtebres, constitueixen més de la meitat de totes les fractures en la població d'edat avançada(9).

Diagrama 3: Localització més prevalent d'aparició de fractures osteoporòtiques (adaptat de 8)



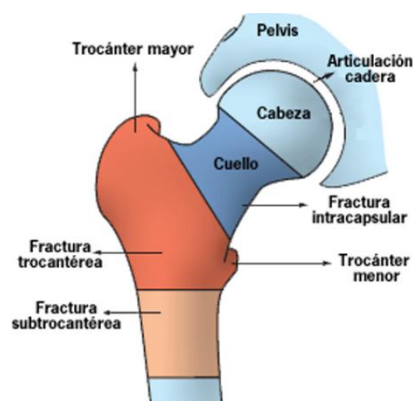
c) FRACTURA DE FÉMUR PROXIMAL O MALUC

La fractura de maluc és la fractura osteoporòtica més greu. La majoria són causades per una caiguda des de la pròpia alçada, encara que en ocasions el pacient refereix que succeeix espontàniament sense relació amb un traumatisme previ (10).

Les taxes de fractura de maluc són set vegades més freqüents en dones majors de 70 anys en comparació amb dones de 50-60 anys (11).

Es distingeixen dues zones afectades; la zona de coll femoral (cefàlica, subcapital o transcervical: fractures intracapsulars) o més distalment a la regió trocantèrica (basicervical, pertrocantèrea o subtrocantèrea: fractures extra capsulars).

Diagrama 4: Anatomia del terç proximal del fèmur i localització més freqüent de les fractures.



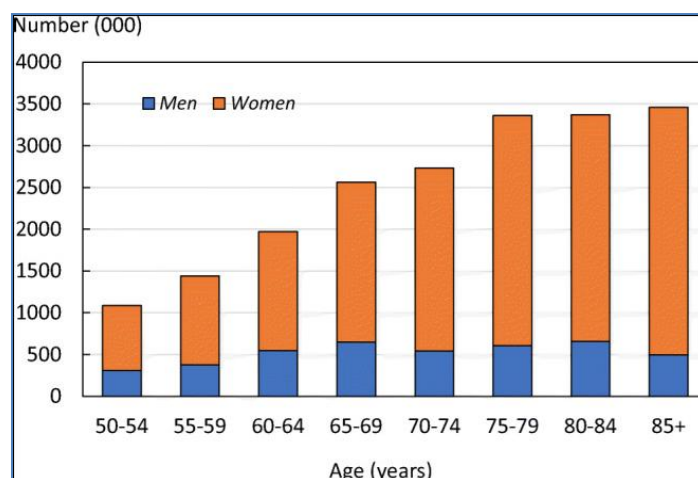
2. EPIDEMIOLOGIA:

2.1 INCIDÈNCIA

a) INCIDÈNCIA D'OSTEOPOROSI

La Osteoporosi és la malaltia metabòlica òssia més prevalent al món. S'estima que una de cada cinc dones majors de 70 anys i dos de cada cinc majors de 80 anys té osteoporosis (12) essent actualment més de 20 milions de pacients afectats en la Unió Europea, dels quals 15.8 milions són dones i 4.2 milions homes (13,14).

Diagrama 5: Prevalença de Osteoporosis per edat i sexe a la Unió Europea (13).



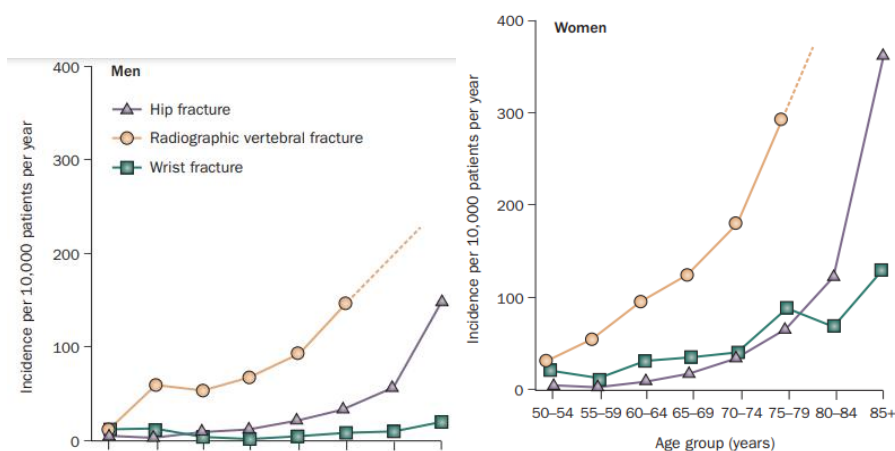
A Espanya la osteoporosis es calcula que afecta com a mínim a 3.5 milions de persones (corresponent a 2.3 milions de dones), un 65% del total d'afectats és població menor de 80 anys. No obstant, malgrat l'increment de l'envelliment poblacional, recentment s'observa una tendència a l'estabilitat, i fins i tot un descens en la presència d'osteoporosi associada a l'edat. Tot i que les taxes brutes augmenten un 2.1% anual de forma global a Espanya, les taxes ajustades per edat mostren un lleuger descens, sobretot en dones menors de 75 anys (13–17).

b) INCIDÈNCIA DE FRACTURES OSTEOPORÒTIQUES

A nivell mundial s'estima que es produeixen 9 milions de fractures osteoporòtiques a l'any, el que seria equivalent a 1 fractura cada 3 segons (14).

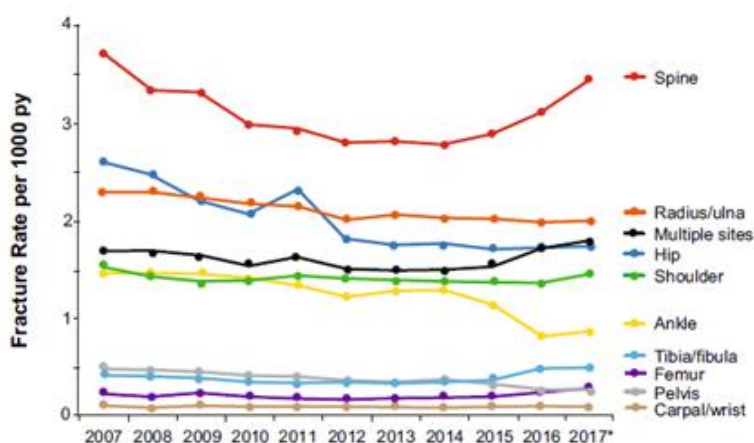
L'any 2050 tots els continents, excepte l'Àfrica, tindran un 25% o més de la seva població major a 60 anys. Per tant, s'estima que el nombre de persones d'edat avançada en el món serà 1.4 mil milions l'any 2030 i 2.1 mil milions l'any 2050 (18). Si bé, aquestes dades han anat a la baixa després de la pandèmia per COVID-19, sobretot degut a l'augment de mortalitat en els pacients de major edat (19).

Diagrama 6: Incidència de fractures osteoporòtiques de coll de maluc, radi distal i vertebrals per edat i sexe, per 1000 pacients/any (20,21).



El major percentatge de fractures (24%) correspon al continent europeu. A la Unió Europea es produeixen 7332 fractures diàries (2.7 milions anuals) essent més prevalents en dones (>2/3) en comparació amb homes (13). La fractura osteoporòtica més freqüent és la fractura vertebral (FVO) amb una incidència estimada per l'*European Prospective Osteoporosis Study* de 1.400.000 fractures a l'any, equivalents a el 20-25% de les dones post menopàusiques majors de 50 anys (20).

Diagrama 7: Evolució cronològica de la taxa de fractures osteoporòtiques per 1000 persones/any (22).



A Catalunya la incidència de fractures osteoporòtiques és de 10.6 per 1000 persones/any majors de 50 anys essent la més prevalent la fractura de maluc (3.1 x 1000 persones/any) i seguida pel radi distal i vètebres (2.3/1000 i 2.2/1000 persones/any) ,

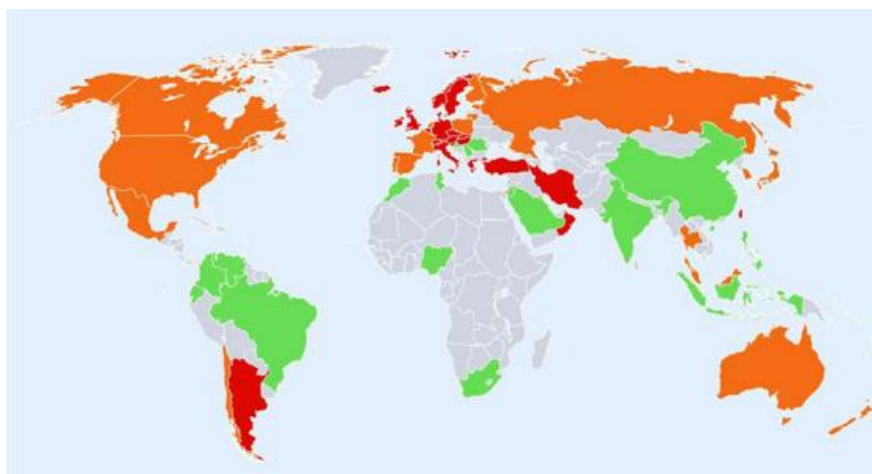
totes aquestes fractures augmenten exponencialment a partir dels 80 anys, essent la xifra global de fractura en aquest rang de edat de 35.77/1000 persones/any (23). Aquestes dades estan infraestimades, ja que moltes fractures vertebrals passen desapercebudes clínicament, només 1/3 presenten simptomatologia associada que facilita el seu diagnòstic, la majoria doncs són troballes accidentals en radiografies de tòrax (24).

Els estudis epidemiològics FRAVO en dones i Camargo en homes, tots dos realitzats a Espanya, van reportar una incidència de fractures vertebrals del 46% en dones ≥ 75 anys i 32.6% en homes de la mateixa edat (25,26).

c) INCIDÈNCIA FRACTURA OSTEOPORÒTICA DE FÉMUR PROXIMAL

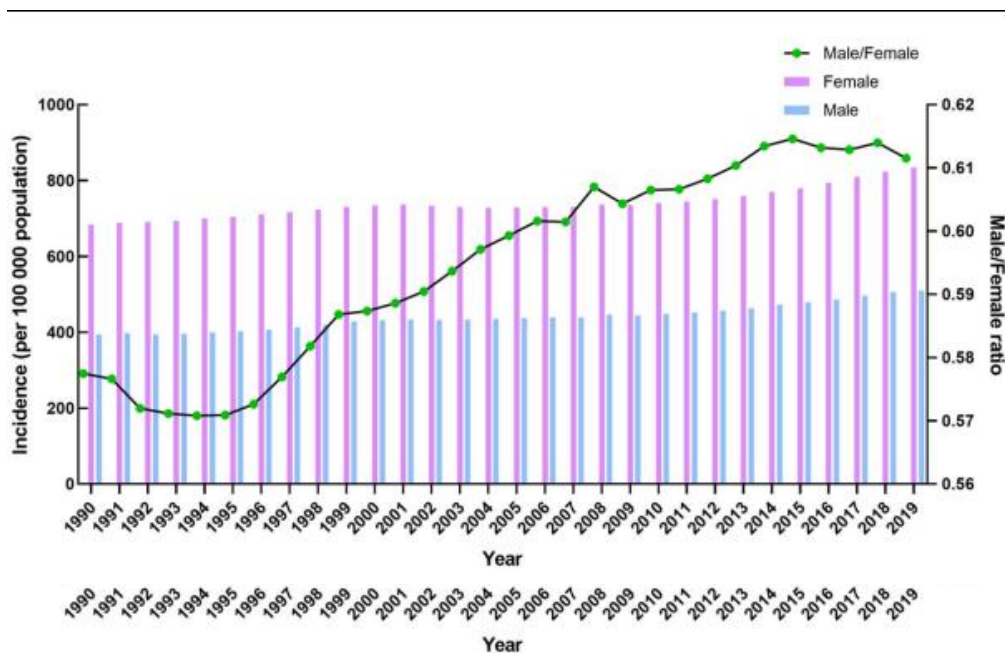
La incidència de fractura de fèmur proximal o maluc mostra una marcada variació geogràfica en el món, amb taxes més altes en els països nòrdics, Estats Units i el nord d'Europa, i menor en els països de sud d'Amèrica i sud d'Europa. En general, la major incidència de fractura de maluc es produeix en els països més allunyats de l'equador i en països en què la cobertura de la pell és extensa a causa de creences religioses o pràctiques culturals (27). Això fa pensar en una relació directament inversa a l'exposició solar. El 85.4% el total de fractures de fèmur succeeixen en els majors de 75 anys (22,27).

Diagrama 8: Mapa mundi mostrant la incidència de fractura de maluc en dones categoritzat pel risc. En vermell (incidència anual $>300/100.000$), taronja ($200-300/100.000$) i verd ($<200/100.000$) (27).



Recentment s'ha publicat dades globals de 2019 en 204 països estimant que el nombre global de nous casos de fractura de maluc en pacients majors de 55 anys va ser un 160% superior a les dades disponibles de 1990 (9.58 milions), essent superior en dones que en homes i essent les zones geogràfiques de Oest d'Europa i Sud-Est Asiàtic, les que han tingut un increment més important i sobretot en pacients majors de 60 anys (28).

Diagrama 9: Rati home/dona en fractures de maluc en majors de 55 anys en el període 1990-2019 (28)



A Espanya es produeixen unes 36.000 fractures de maluc anuals amb un predomini de la en el sexe femení, sent la ràtio mitjana dona / home de 3.5 (29). Hi ha variabilitat en la incidència entre les diverses àrees geogràfiques. Les comunitats autònomes amb taxes de fractura més altes són: Catalunya, Comunitat Valenciana, Andalusia, Castella la Manxa, Balears, Aragó i La Rioja (15).

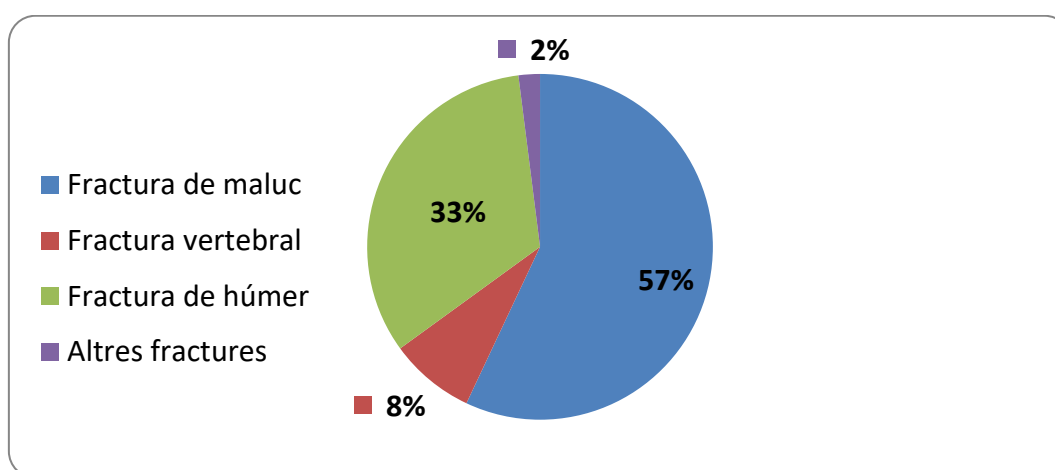
A Catalunya la incidència de fractura osteoporòtica de maluc es de 2.23 per 1000 persones sent major també la incidència en dones respecte a homes (3.08 en front a 1.23). A partir de la vuitena dècada de la vida, augmenta exponencialment el nombre de pacients que presenten una fractura de maluc, sobretot en el sexe femení (23).

2.2 COSTS ASSOCIATS A LA FRACTURA DE OSTEOPORÒTICA DE FÈMUR PROXIMAL

a) Costs Econòmics

El cost del tractament de les fractures de maluc és elevat, són les fractures osteoporòtiques amb major cost associat.

Diagrama 10: Cost de les fractures osteoporòtiques (adaptat de Borgström et al.)(13)



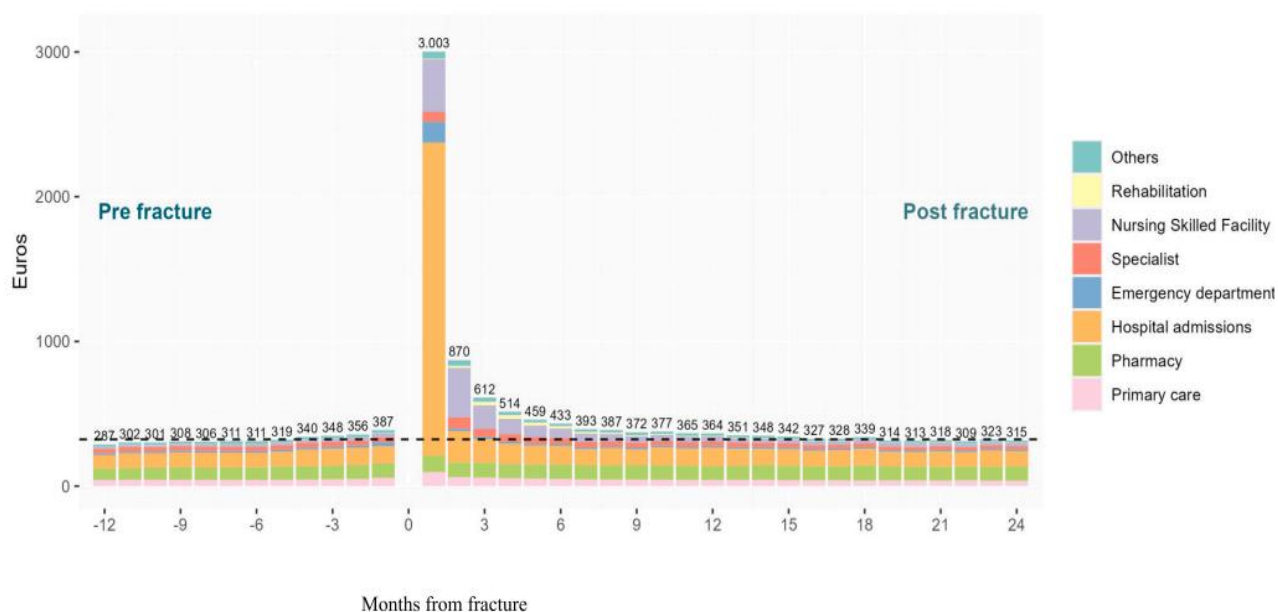
Els costs deguts a la fractura provenen de diversos aspectes; El principal factor determinant de el cost es l'hospitalització, (67-91%), seguit per les visites ambulatories (7-17%) i l'assistència domiciliària (1-15%)(29,30).

La despesa total en assistència sanitària a la Unió Europea va ascendir a 37.400 milions d'euros, sent el 3.4% d'aquesta despesa (1.260 milions d'euros el 2010), atribuïble a les fractures osteoporòtiques, la qual demostra el seu impacte substancial en el pressupost sanitari.

En un estudi realitzat a Catalunya l'any 2015 es van analitzar els costos de la fractura de maluc, observant-se un increment del dèficit de 154.710.699 € (6.721 € per pacient) respecte a la despesa d'aquest grup poblacional l'any previ a la fractura. El 62% de les despeses es van associar al procés hospitalari i el 31% a l'ús de recursos soci-sanitaris. Es va realitzar el mateix estudi de 2018-2020 observant que el gast anual mitjà augmentava de 4.564 € l'any abans de la fractura de maluc a 12.331 € l'any següent a una fractura de maluc (32). També hi ha un increment significatiu dels costos en el resta

de fractures majors osteoporòtiques, però la major despesa és en la fractura de maluc (31,32). Posteriorment s'ha analitzat Dades similars s'obtenen en l'anàlisi del cost per comunitats autònomes que oscil·la entre 12.300 i 6.100 euros de cost l'any posterior de la fractura (29).

Diagrama 11: Despesa sanitària l'any anterior i posterior a la fractura de maluc a Catalunya (32).



b) Costs en qualitat de vida

L'any de vida ajustat per qualitat (QALY) és una mesura de l'estat de la salut, que considera tant la quantitat com la qualitat de vida (1 QALY equival a 1 any de vida en bona salut mentre que 0.5 QALY equivalen a mig any de bona salut i posteriorment mala qualitat de vida o pèrdua d'autonomia o mort).

També es mesuren els DALYS que són la suma dels anys de vida perduts i els anys perduts per pèrdua de autonomia. L'any 2016 a la Unió Europea hi van haver més de 2.6 milions de DALYs associats a la presència de fractura de fèmur, essent un increment del 1.54% respecte les dades de 1990 (28). La fractura que associa major pèrdua de DALYs és la FVO, que són fractures més invalidants (13,33).

Diagrama 12: DALYs totals perduts per fractures de maluc i edat en dones(13).

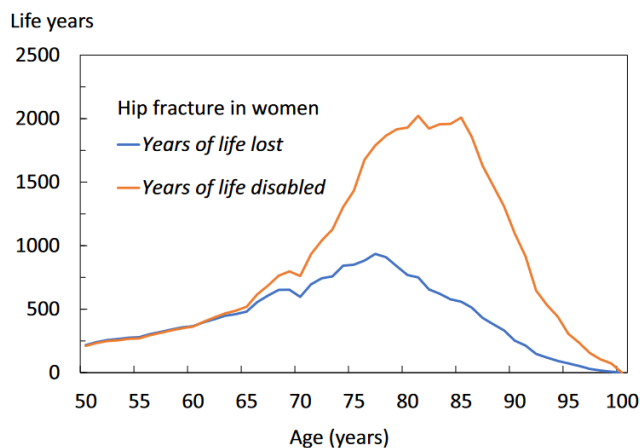
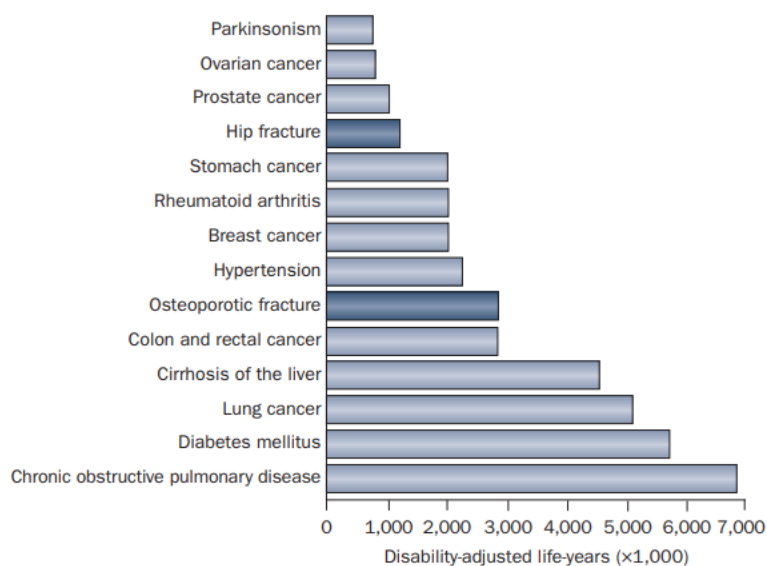


Diagrama 13: DALYs en les principals patologies (34).



2.3 MORBIDITAT DERIVADA DE LA FRACTURA OSTEOPORÒTICA DE FÉMUR PROXIMAL

El nombre d'anys de vida ajustats per discapacitat (AVAD) atribuïbles als trastorns múscul-esquelètics han augmentat un 17,7% entre 2005 i 2013, sent les fractures osteoporòtiques una de les patologies amb major discapacitat associada (34).

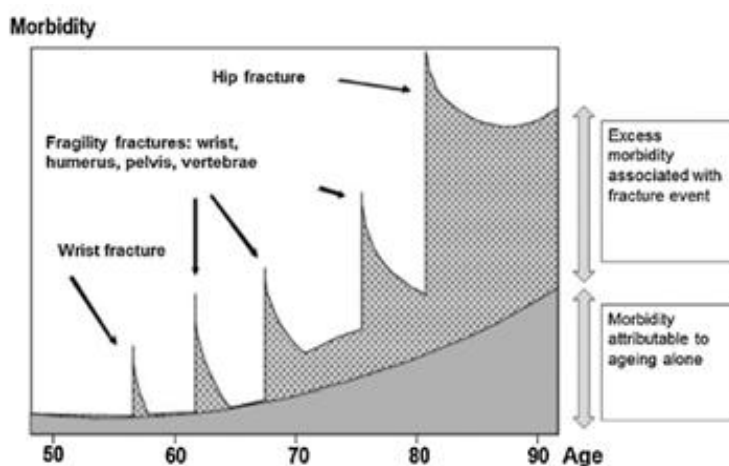
Aproximadament, la meitat dels pacients perden el seu nivell previ de funció física, i molts perden la seva independència i requereixen de grans recursos sanitaris al llarg de la seva vida. Només la meitat dels supervivents als 6 mesos de la fractura de fèmur tornaran a caminar, i sovint no en el mateix nivell que abans de la fractura, el 40-50% recuperaran la independència per les activitats bàsiques de la vida diària i el 25-30%

recuperen la independència per les activitats instrumentals. Un alt percentatge de pacients presentaran dolor crònic a l'any de la fractura(11).

Per cada fractura que es presenti la morbiditat augmentarà respecte al que correspon per envelliment poblacional, essent la fractura de fèmur la que major increment ocasiona.

Les fractures osteoporòtiques representen la quarta causa de major morbiditat, per darrere de la cardiopatia isquèmica, la demència i el càncer pulmonar (16).

Diagrama 14: Morbiditat associada a les fractures osteoporòtiques principals (35).



Les principals complicacions clíniques associades a la fractura de fèmur són la presència de delirium, la anèmia, la presència de infeccions, alteracions hidrò electrolítiques, descompensacions de patologies cardíques o pulmonars o bé presència de úlceres per pressió (36).

2.4 MORTALITAT ASSOCIADA A LA FRACTURA OSTEOPORÒTICA DE FÈMUR PROXIMAL

Les fractures de maluc són les fractures osteoporòtiques més greus, doncs s'associen amb una alta mortalitat. L'excés de mortalitat preval fins i tot després de 5-15 anys de la fractura.

Les xifres de mortalitat intrahospitalària se situen al voltant del 3-5%, entre el 5 i 10% als 30 dies i 25-37% en el primer any després de la fractura, aquest excés de mortalitat és major en el sexe masculí i sobretot en els primers sis mesos de la fractura (33,37–41).

S'han creat diferents escales predictives de mortalitat associada a la fractura de maluc, la més coneguda és el *Nottingham Hip Fracture Score* (NHFS) que va ser publicada l'any 2008 al Regne Unit i que prediu la mortalitat als 30 dies i a l'any de la cirurgia basant-se en l'edat (66–85 i ≥ 86 anys); sexe (masculí); nombre de comorbiditats (≥ 2); puntuació a l'ingrés de la prova Minimental® (≤ 6 sobre 10); concentració d'hemoglobina a l'ingrés (≤ 10 g/dl); pacients institucionalitzats i la presència de càncer (42,43).

En els últims anys, la mortalitat durant l'ingrés i en els mesos successius ha anat disminuint progressivament degut a les millores en el procés assistencial, com han estat la creació de les Unitats d'ortogeriatria i les millores en les tècniques quirúrgiques i descens de la demora quirúrgica (44-46).

3. FACTORS DE RISC DE FRACTURES

3.1 FACTORS DE RISC CLÀSSICS

Els factors de risc més estudiats i que s'han relacionat amb l'augment del risc de fractura osteoporòtica es poden observar en la taula 3.

Es divideixen en majors (aquells que presenten un risc relatiu dos vegades o més superior a la població que no presenta el factor de risc) i menors (presenten un risc relatiu entre una i dues vegades superior a la població sense el factor de risc).

Taula 3: Factors de risc clàssics de fractura osteoporòtica (adaptat de (47))

MAJORS	MENORS
Fractura prèvia per fragilitat	Consum de tres unitats d'alcohol/dia
Antecedent familiar de fractura de maluc (familiar de primer grau)	Tabaquisme actiu
Edat ≥ 65 anys (Per cada dècada el risc es multiplica per 1,5-2)	Diabetis tipus 1 (insulinodependent)
Índex de massa corporal (IMC) <20 o si hi ha una pèrdua de pes superior al 10% del pes de adult	Artritis reumatoide
Trastorns de la conducta alimentària	Hipertiroïdisme no corregit
Malnutrició crònica i malabsorció	Sexe Femení
Tractament amb glucocorticoides (5mg diaris de prednisolona o equivalents durant més de tres mesos)	Menopausa precoç
Insuficiència ovàrica prematura no tractada o hipogonadisme en homes	
Hiperparatiroidisme	
>2 caigudes durant l'any previ	

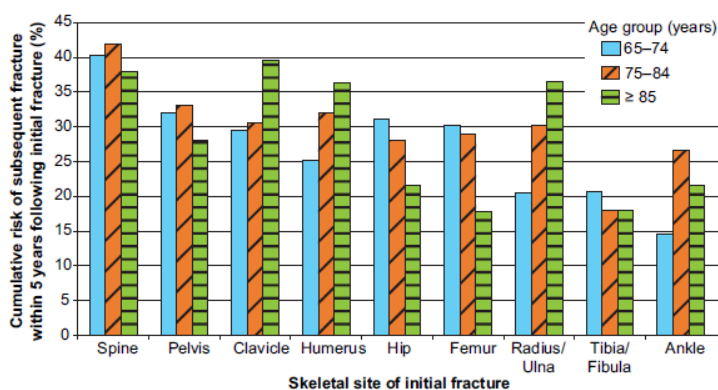
Dels següents factors de risc clàssics ens centrarem en tres molt freqüents en població anciana, especialment dels majors de vuitanta anys, com son la **presència de fractures prèvies, les caigudes prèvies i la desnutrició/malnutrició.**

A) Fractures prèvies

Està ben establert que les fractures de fragilitat augmenten el risc una nova fractura (48–50). El risc és inicialment molt elevat i disminueix en els anys successius, però no arriba mai a igualar-se al risc de fractura en població sense fractures prèvies. Aquest risc es similar en homes i dones (50).

El risc de fractura de fèmur als 1, 2 i 5 anys després de qualsevol fractura osteoporòtica es del 2.4%, 4.8% i 10.2%, respectivament (51).

Diagrama 15: Risc de fractura osteoporòtica als 5 anys de una fractura prèvia. Estratificat per lloc de fractura prèvia i edat (51).



La fractura osteoporòtica vertebral (FVO) és la fractura més freqüent, amb una incidència estimada per l'*European Prospective Osteoporosis Study* de 1.400.000 fractures a l'any, equivalents a el 20-25% de les dones post menopàusiques majors de 50 anys. S'ha estimat que tenir una fractura vertebral prèvia augmenta fins a 4 vegades el risc d'aparició d'una nova fractura vertebral i duplica el risc de una fractura osteoporòtica de coll de fèmur, sobretot durant el primer any de la fractura i en pacients amb més de una fractura vertebral i en el sexe femení. Per això, es tant important buscar activament la presència de fractures vertebrals que poden passar asimptomàtiques (24,52).

B) Caigudes prèvies

Més d'un terç de les persones grans de 65 anys o més cauen almenys un cop l'any (53). El major risc de tenir una fractura després de una caiguda es produeix en els primers 12 mesos per el que és molt important la prevenció en aquests pacients (54).

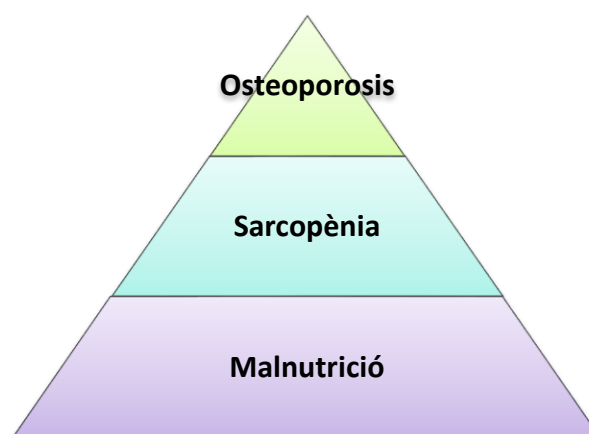
No totes les caigudes des de la pròpia altura s'associen a fractures de maluc, essent clar que hi ha altres factors associats al risc fractura. S'ha observat que hi ha paràmetres com son l'aïllament social, l'ús de psicotròpics i analgèsics o l'autopercepció de mal estat de salut que augmenten el risc de fractura en els pacients amb caigudes, sobretot en homes (55).

Les principals escales de valoració del risc de fractura inclouen les caigudes però no la temporalitat. *Garvan*[®] considera el nombre de caigudes prèvies a la valoració i *Q-fracture*[®] si ha presentat caigudes l'últim any, mentre que el *Frax-scale*[®] no les té en compte en la valoració del risc (45). Recentment s'ha actualitzat aquesta eina mitjançant el *FRAX PLUS*[®] (56)

C) Desnutrició/ Malnutrició

Una dieta sana i equilibrada hauria de proporcionar tots els nutrients necessaris per a mantenir una adequada salut òssia. La malnutrició augmenta fins a un 29% - 61% en la població major de 65 anys i major del 60% dels adults majors hospitalitzats (65 anys) i fins al 85% en els usuaris de recursos sanitaris de llarga durada. Aquesta elevada taxa de malnutrició provoca un augment del risc de sarcopènia i de osteoporosis (57,58).

Diagrama 16: Relació Malnutrició amb augment del risc de sarcopènia i osteoporosis (adaptat de 57).



Els ancians tenen un risc particular de patir desnutrició a causa dels canvis físics i metabòlics associats a l'envelliment i que afecten la ingesta nutricional, entre ells destacar els problemes de masticació, la disfàgia, problemes socio-econòmics i també

una capacitat reduïda per utilitzar les proteïnes disponibles (canvis en el metabolisme, alteracions del sistema immunitari, etc..) (59). Tot això condiciona una disminució de la ingesta de macronutrients i micronutrients, i una menor “dieta saludable”. En els pacients amb fractura de fèmur per tant, és molt freqüent la malnutrició (60,61). Un adequat consum proteic s’ha associat amb una millor densitat mineral òssia i millor microarquitectura trabecular, així com a un menor nombre de caigudes i menor risc de fractures en població anciana (62–64).

Dins dels nutrients bàsics, el consum proteic (aproximadament 0.8-1 g/kg pes/dia(65)) s’ha relacionat amb un augment de la resistència òssia per la seva acció participant en el procés de remodelat (66–68), el seu consum en altes dosis tampoc ha demostrat efecte nociu ossi tal i com es postulava inicialment per el seu efecte incrementant la calciúria (69,70).

Una dieta equilibrada com la dieta mediterrània, on es promou el consum proteic i vegetal de qualitat, també s’ha associat a un menor risc de fractures en comparació amb dietes on es promou l’ús de processats (71).

Així mateix, la dieta vegana i vegetariana per se, s’associa a un major risc de fractures (72).

Els pacients amb patologies com anorèxia nerviosa i bulímia així com el baix índex de massa corporal i la malnutrició crònica i malabsorció de nutrients, són factors de risc de fractures i estan inclosos com a tal en les escales de valoració del risc de fractura (73-74). Recentment també s’ha observat que l’obesitat, al contrari del que es pensava, no és factors protector, en aquells pacients amb osteoporosis o osteopènia densitomètrica (75-76).

El dèficit d'àcid fòlic o vitamina B9 produeix un increment de l'homocisteïna que alhora produeix disfunció de l'endoteli dels vasos sanguinis, cosa que es relaciona amb una pitjor densitat mineral òssia però no amb un major risc de fractures (77–79).

3.2 ALTRES FACTORS DE RISC

Actualment hi ha un major coneixement de la malaltia osteoporòtica i s'estan estudiant nous factors de risc, els principals dels quals detallem a continuació.

A) Mesura de la qualitat òssia: *Trabecular Bone Score*

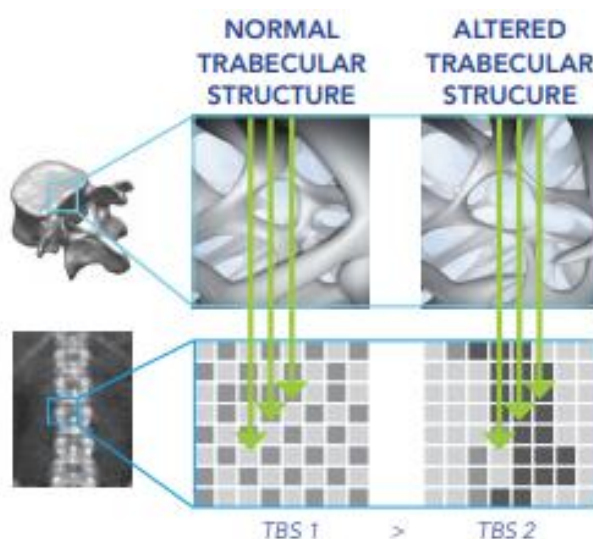
La mesura de la densitat mineral òssia (DMO) mitjançant la densitometria òssia, és el paràmetre de referència per al diagnòstic d'osteoporosi, però no reflecteix directament el deteriorament de la microarquitectura òssia. La DMO té una gran especificitat però una baixa sensibilitat i la majoria de fractures es donen en pacients sense osteoporosis densitomètrica, per tant la mesura de la qualitat òssia pot millorar la sensibilitat en detectar fractures de la densitometria per se (80–82).

El *Trabecular Bone Score* (TBS) és un paràmetre de qualitat òssia que s'obté a partir d'imatges de la densitometria de columna lumbar, proporcionant informació esquelètica addicional als valors de la densitat mineral òssia (BMD). Els valors de TBS han mostrat una bona correlació amb les característiques tridimensionals de la microarquitectura òssia trabecular (83,84) i es correlaciona amb les propietats mecàniques de l'os. Per altre banda, no es veu afectat per canvis degeneratius ossis propis de l'edat avançada (85) que si que poden interferir en els valors de DMO. El 2015 va ser aprovat el *Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) com a predictor de fractura (83,86).

Aquest paràmetre, ha demostrat tenir un bon valor predictiu per a fractures de fragilitat, independentment dels valors de DMO, tant en estudis transversals i longitudinals, sobretot en pacients en tractament amb glucocorticoides, hiperparatiroidisme primari i diabètics (87,88) així com també la seva relació directa amb el descens de la densitat mineral òssia (89,90). La combinació amb el valor de la densitat mineral òssia ajuda a millorar la detecció del risc de fractura també en població anciana (91,92). Actualment, està inclòs en l'escala FRAX com un paràmetre complementari per optimitzar la detecció de pacients amb risc de fractura (86,93,94).

Es considera que un valor de TBS igual o major de 1,350 és normal; entre 1,200 i 1,350 la microarquitectura òssia estaria degradada parcialment, i per sota de 1,200 existiria una degradació important. No obstant encara falten estudis poblacionals més amplis per definir valors òptims de TBS ajustats per edat i sexe (95). La mesura de TBS es realitza en columna lumbar, s'ha observat que es més sensible si es mesura de L1-L3 i millora si únicament es té en compte L1 (96).

Diagrama 17: Esquema funcionament programa *Trabecular Bone Score* (95).



B) Malaltia cardiovascular i lesions vasculars subclíniques

Els pacients amb osteoporosi tenen un alt risc de desenvolupar malaltia cardiovascular ateroscleròtica i, els pacients amb malalties cardiovasculars tenen un alt risc de presentar fractures per fragilitat i/o osteoporosis densitométrica (97). Ambdós patologies són processos degeneratius que augmenten amb l'edat, les lesions vasculars comencen a aparèixer a partir de la tercera dècada de la vida i la seva progressió està modulada per factors de risc compartits amb l'osteoporosi així com per mecanismes fisiopatològics comuns (98,99). Es preveu que en els proxims anys ambdós patologies augmentin degut a l'envelliment poblacional.

El mecanisme de calcificació arterial és similar al procés d'osteogènesi i impliquen diverses cèl·lules, proteïnes, citocines i vies metabòliques que condueixen a la mineralització dels teixits (61). Per exemple el cas de la osteoprotegerina i el seu lligand que regulen tant l'osteoclastogènesi com la formació de la placa arterioescleròtica (102),

així com el sistema RANK/RANKL i els mecanismes de senyalització intermolecular Wnt/beta catenina.

S'ha descrit un augment de calcificació o com a tal, augment del grossor de la capa intima mitja arterial de grans (103) i petits vasos (104,105), així com un augment de events cardiovasculars (99,101) en la població amb osteoporosis.

Factors de risc cardiovasculars

Ambdós patologies (fractura de maluc i alteracions vasculars) comparteixen factors de risc en comú.

Una de elles és la hipercolesterolemia. S'ha observat que l'augment de HDL s'associa amb una millor densitat mineral òssia en ambdós sexes, aquest fet pot estar relacionat amb l'efecte antiinflamatori d'aquesta lipoproteïna (106) i per altre banda l'augment de les xifres de colesterol LDL s'associen amb una pitjor DMO en dones, degut a l'augment de l'estrès oxidatiu i la inflamació sistèmica associada que condueix a un augment de l'activitat osteoclàstica i una reducció de la formació òssia (107,108) .

El tabaquisme també s'associa a ambdues patologies (109,110) i la cessió de l'habit tabaquic (durant més de 5 anys de l'últim consum) també s'associa a un menor risc de fractures respecte al grup de tabaquisme actiu (111).

Si bé en estudis previs el sedentarisme era factor de risc de fractura i de pèrdua de DMO (112) , en un estudi recent basat en una gran base de dades canadenca, s'ha observat que no hi ha una major pèrdua de DMO a 10 anys ni major risc de fractura en aquells pacients amb major temps de inactivitat diària (>5h/dia) (109).

Alteracions vasculars subclíniques

En la major part dels estudis s'ha observat que pacients amb pitjor densitat mineral òssia i que desenvolupen fractures osteoporòtiques, sobretot vertebrals, tenen una major presència i gravetat de les calcificacions vasculars (113–115).

El paper de la rigidesa vascular mesurada per la velocitat de l'ona del pols (PWV) és més controvertit donada l'alta prevalença de patologies que poden alterar aquest paràmetre en població anciana, com és ara la hipertensió arterial (116). Els diferents estudis

disponibles es centren en població més jove i en osteoporosis, trobant aquí relació entre rigidesa i fragilitat óssia (117,118).

Un altre paràmetre per avaluar l'estat vascular és el gruix de la capa íntima mitja de l'artèria caròtídea (cIMT). En un estudi canadenc, es va observar que l'augment de la cIMT estava relacionat amb un major risc de fractura de maluc en pacients grans amb o sense malaltia cardiovascular prèvia, i independentment de la seva associació amb una DMO més elevada (119). En canvi en un altre estudi xinès un major gruix de la cIMT no es relacionava amb major risc de osteoporosis (120).

Malaltia cardiovascular establerta

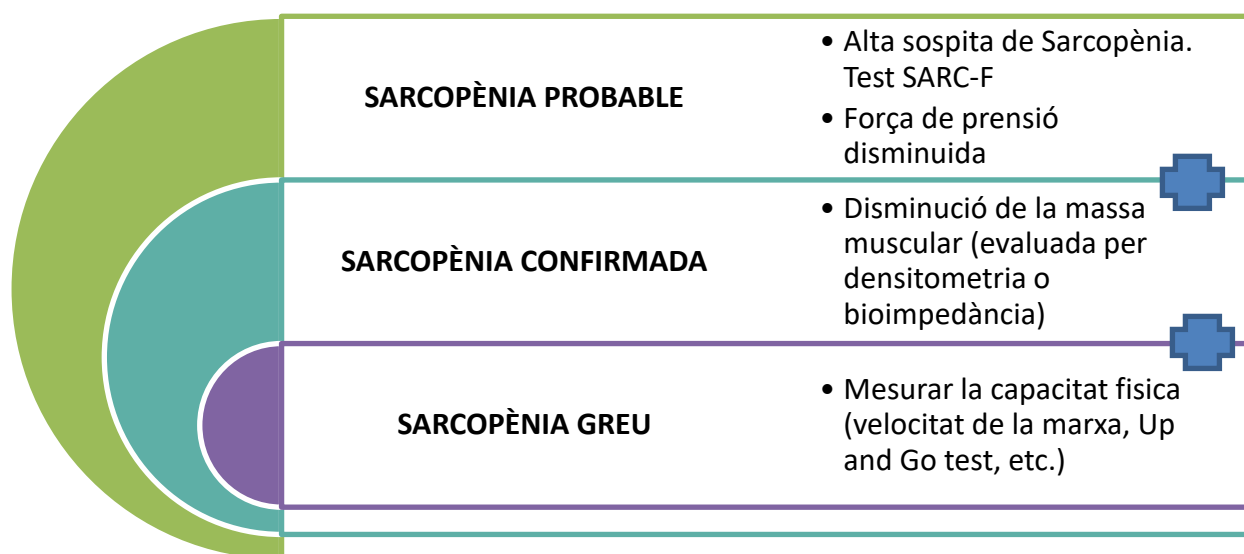
La relació fractura i malaltia cardiovascular està ben descrita. La presència de fractura de maluc augmenta significativament el risc de tenir una patologia cardiovascular posterior (121).

A l'inrevés, s'observa que els pacients amb patologia cardiovascular (patologia arterial perifèrica i isquemia miocàrdica) tenen major risc de fractura (99) així com que la presència de malaltia vascular cerebral i la diabetes mellitus tipus 2 són factors de risc de fractura (122-123).

C) Sarcopènia

Es va descriure per primera vegada a finals del segle XX com un procés relacionat amb l'edat i la disminució de la massa corporal magra que afecta a la mobilitat (capacitat aeròbica), l'estat nutricional i la independència funcional (124,125). Posteriorment es va incloure en la definició el paràmetre funcionalitat, essent la més utilitzada la definició de la *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP 2): trastorn progressiu i generalitzat del múscul esquelètic que implica la pèrdua accelerada de massa i funció muscular, associant-se a un augment de caigudes, declivi funcional, fragilitat i finalment augment de mortalitat (126).

Diagrama 18: Definició de Sarcopènia per la EWGSOP 2 (adaptat de (126)).



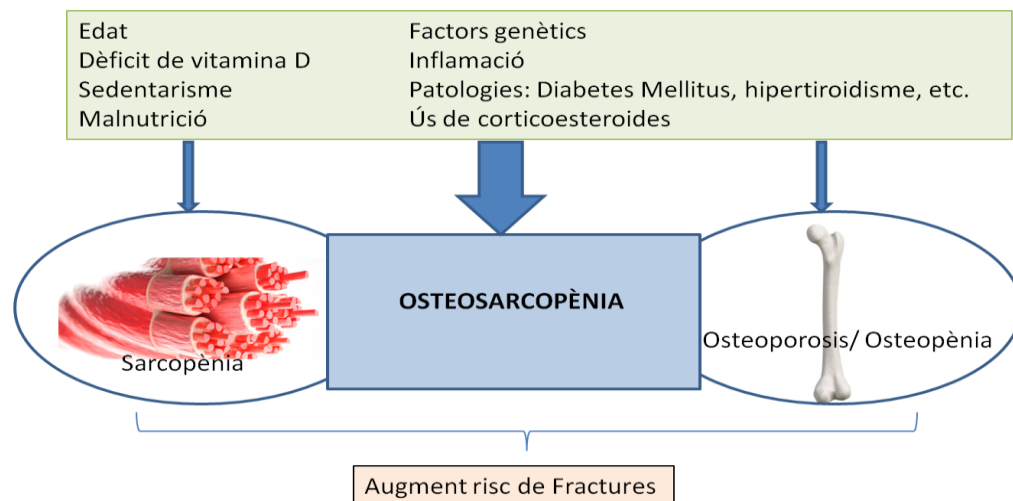
A partir de la quarta dècada es comença a perdre massa muscular tot i que de manera discreta i a partir de la sisena dècada la pèrdua de massa muscular augmenta essent al voltant de 1% per any i també hi ha un increment en la pèrdua de força muscular al voltant de entre 2.5–3% per any (127,128).

La sarcopènia té factors de risc comuns amb la osteoporosis i tenen mecanismes fisiopatològics comuns (129), per això en la última dècada s'ha proposat el concepte de osteosarcopènia per definir aquells pacients que presentaven sarcopènia i osteopènia/osteoporosis (130,131) i que comportaven una major davallada funcional i empitjorament de la qualitat de vida. S'ha observat que $\frac{3}{4}$ parts dels pacients que ingressen en les unitats d'ortogeriatria per fractura de maluc, presenten sarcopènia segons la definició de la EWGSOP (126,132).

En un metanàlisi de 2021 s'observa que la sarcopenia augmenta el risc de fractura de maluc, sobretot en població femenina (HR 1.69) (133). També s'ha observat en població masculina anciana, com és l'estudi basat en la cohort MrOS (*The Osteoporotic Fractures in Men study*), però en aquest cas únicament el paràmetre velocitat de la marxa es relacionava amb un major risc de fractura, mentre que la força de premsió i la massa muscular no (134).

Per tant es considera que ha de formar part de la valoració dels pacients amb risc de fractura tot i no estar encara inclosa en les principals eines de valoració del risc de fractura (135).

Diagrama 19: Factors de risc i relació sarcopènia i osteoporosi/osteopènia (adaptat de (130))



D) Vitamina D

La vitamina D és una hormona esteroide derivada principalment de l'exposició a la llum solar (radiació UVB [290-315 nm]) i, en menor mesura de la ingesta dietètica. Dins del fetge, la vitamina D és hidroxilada per la 25-hidroxilasa [CYP2R1] a la forma circulant principal de l'hormona 25-hidroxivitamina D o calcifediol [25(OH)D3], aquesta es transporta a les cèl·lules del túbul proximal on s'hidroxila per la 1 α -hidroxilasa [CYP27B1] a la forma biològicament activa de l'hormona la 1,25 dihidroxivitamina D3 o calcitriol [1,25(OH)D3] (136).

La vitamina D ajuda a l'absorció intestinal de calci dels aliments, té un efecte regulador que disminueix el nivell de l'hormona paratiroidal (PTH), assegurant una correcta renovació i mineralització de l'os i per tant augmentant la DMO (137).

La major part dels pacients que ingressen per fractura de maluc majoritàriament presenten dèficit (rang 46-92%) (64).

Després d'una fractura per fragilitat s'ha de suplementar el dèficit de vitamina D (138). En canvi hi han discrepàncies, en quant a l'efecte protector de la fractura, els resultats són dispars. En dos metanàlisis en població major de 50 anys, s'observava que l'ús de suplementes de calci i/o vitamina D no disminuïa el risc de fractura osteoporòtica de maluc (139,140).

En canvi en els metanàlisis de Feng et al i Habibi et al van observar que el risc de fractura de maluc augmentava en un 40% per cada disminució de desviació estàndard del nivell sèric de calcifediol (137). També en un recent estudi poblacional japonès s'observa que el tractament i nivells adequats de vitamina D, s'associaven a una menor aparició de fractures de maluc, no així de altres localitzacions (141,142).

E) Valoració geriàtrica integral (VGI)

La valoració geriàtrica integral (VGI) és una eina diagnòstica multidimensional que valora la fragilitat, el deteriorament funcional, les pèrdues sensorials, l'estat mental-cognitiu, la polifarmàcia, l'estat nutricional i la situació social en pacients ancians (143). Aquesta valoració ha permès reduir l'augment de la dependència així com complicacions associades a processos mèdics i quirúrgics (144,145).

En un estudi nacional realitzat el 2016, s'avalua la importància de la VGI en la detecció dels pacients amb major risc de fractura, concloent que la discapacitat (incapacitat de realitzar una o més activitats de la vida diària), la desnutrició (valorat per l'índex de massa corporal i la hipoalbuminèmia), la debilitat muscular (alteració en els valors de la força de prensió) i el dèficit de vitamina D són més freqüents en els pacients amb fractura de maluc que en la població sense fractura. Cal destacar que no es van valorar activitats instrumentals, ni dèficits sensorials (146). En un estudi asiàtic es va observar que pacients dones i amb disminució de la força de prensió tenien més risc de fractura de maluc, no essent significatius els altres paràmetres de la VGI (147).

4. ESCALES DE VALORACIÓ DEL RISC DE FRACTURA

Per avaluar el risc de fractura, hi ha diverses eines per calcular el risc d'una fractura d'un individu, ja sigui basada només en factors de risc clínic (*QFracture*®) o en combinació amb la mesura de la BMD (*FRAX*®, *Garvan*®).

FRAX® va ser validat en vint-i-sis estudis realitzats a nou països, Garvan® en sis estudis en tres països i QFracture® en tres estudis limitats només a Regne Unit i Irlanda. Les diferents escales distingeixen entre el risc de fractura osteoporòtica major (MOF), definit com un compost de maluc (fèmur proximal), húmer proximal, avantbraç distal i fractures clíniques de columna vertebral, i per altre banda, el risc de fractura de maluc per se. Recentment també s'han desenvolupat altres escales de valoració del risc de fractura sense validació externa i no incloses en les principals guies nacionals (148,149).

A continuació es descriuen les principals escales de valoració del risc de fractura existents;

a) FRAX Scale®

És l'eina més utilitzada en l'avaluació del risc de fractura (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Va ser creada l'any 2008 per la Universitat de Sheffield (Regne Unit). Està validada en població dels 5 continents (>80 països) i en població dels 40 als 90 anys (73).

A Espanya s'han fet 4 estudis per validar FRAX® mostrant adequada correlació per el risc de fractura de maluc però no tant per a fractura major osteoporòtica, ja que aquest risc està infraestimat (150–153).

Els factors de risc inclosos a FRAX® són: Edat, sexe, dades antropomètriques (IMC), antecedents de fractura prèvia, antecedents de familiars de primer grau amb fractura de maluc, costums tòxiques (tabaquisme i alcoholisme), tractament amb glucocorticoides (dosis de prednisolona $\geq 5\text{mg}/\text{dia}$ durant ≥ 3 mesos o equivalent en altres glucocorticoides), antecedent d'artritis reumatoide, antecedent de causes secundaries de osteoporosis (diabetis mellitus I, osteogènesis imperfecta del adult, hipertiroidisme no tractat, hipogonadisme o menopausa prematura (<45 anys), malnutrició o malabsorció cròniques o hepatopatia crònica). També es pot afegir al càlcul els valors de DMO en coll de fèmur i recentment es pot afegir si es disposa, els resultats del TBS (94). Amb aquestes dades es calcula el risc de fractura a 10 anys en maluc i en les altres regions (vertebral, húmer i radi).

Si bé FRAX® és una eina ben validada externament (80), existeixen una sèrie de factors de risc inclosos que no es separen per dosis o exposició mitjana, com podria ser el

tabaquisme i la dosi de glucocorticoides usada, tampoc es té en compte el nombre de fractures prèvies. Finalment, la versió actual de FRAX® no incorpora factors de risc relacionats amb caigudes, tot i que se sap que les caigudes constitueixen un factor de risc significatiu. Per això, és important tenir en compte que el risc de fractura pot estar, en certa mesura, subestimat quan existeixen antecedents de caigudes.

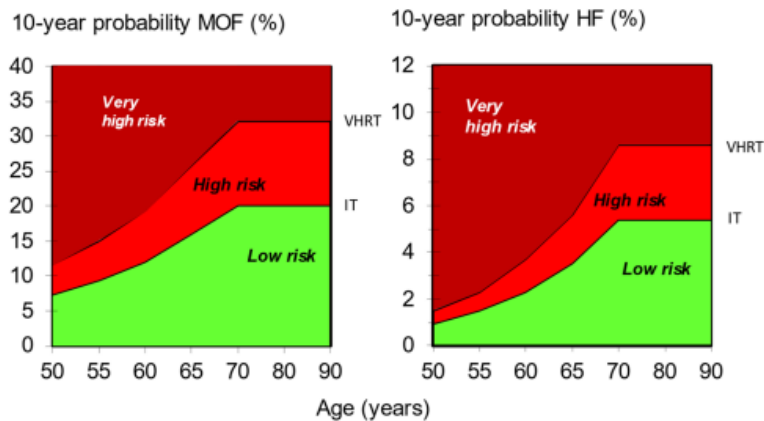
Per tot això, recentment s'ha millorat l'algoritme de FRAX® amb l'eina FRAX-Plus® i que introdueix nous ítems per ajustar la probabilitat de fractura. Entre ells inclou; localització i antiguitat de fractura prèvia, dosi de glucocorticoide previ (baixa, moderada, alta), DM-2, Història de caigudes prèvies, DMO de columna lumbar i TBS.

S'estan valorant altres factors de risc com són; sarcopènia, epilèpsia, teràpia de deprivació androgenica, tractament amb inhibidors de la aromatasa, malaltia renal crònica, malaltia pulmonar obstructiva crònica, ictus en els 6 mesos prèvis o ser resident de residències geriàtriques.

Recentment, també s'ha publicat un estudi que afegeix a la valoració FRAX, un estudi poligènic que millora la predicció de fractures sobretot en els grups de baix i mitjà risc (154).

Si bé aquestes millories permetran millorar la detecció del risc personal de fractura, no analitzen el subgrup de majors de vuitanta anys i que probablement son els que es beneficien més de la prevenció.

Diagrama 20: Probabilitat de fractura major osteoporòtica(MOF) i de maluc (HF) a 10 anys ajustat per edat i dades de densitat mineral òssia, segons algoritme FRAX® (155).



b) Q-Fracture®

L'eina Qfracture® (<https://qfracture.org/>) es va crear el 2009 al Regne Unit a partir d'un estudi de cohort prospectiu de dades provinents dels registres de salut electrònics del Regne Unit, inclou pacients dels 33 als 99 anys. Aquesta eina inclou 32 factors de risc clínics entre els quals destaca els antecedents de caigudes i fractures, l'edat, l'IMC i diferents comorbiditats i tractaments farmacològics. En aquest cas, no inclou dades densitomètriques. No està validada més enllà del Regne Unit. Calcula el risc de fractura anual fins a 10 anys, tant de maluc com de fractura major osteoporòtica (156,157).

Els algorismes FRAX® i QFracture® tenen resultats similars en l'estimació del risc de fractura (158).

c) Garvan Scale®

La calculadora de Garvan® (<https://fractureriskcalculator.com.au/calculator/>) es va desenvolupar l'any 2007 en base a una cohort australiana. És una eina més senzilla que les prèvies ja que inclou només 5 factors de risc. Calcula el risc absolut de fractura als 5 o 10 anys per fractura osteoporòtica major o fractura de maluc. Els paràmetres inclosos són: edat, sexe, presència de fractures prèvies (quantitativa) i la densitat mineral òssia (variable opcional), inclou càlcul des de els 50 als 96 anys (159). S'ha observat que aquesta eina sobreestima el risc de fractura de maluc (160).

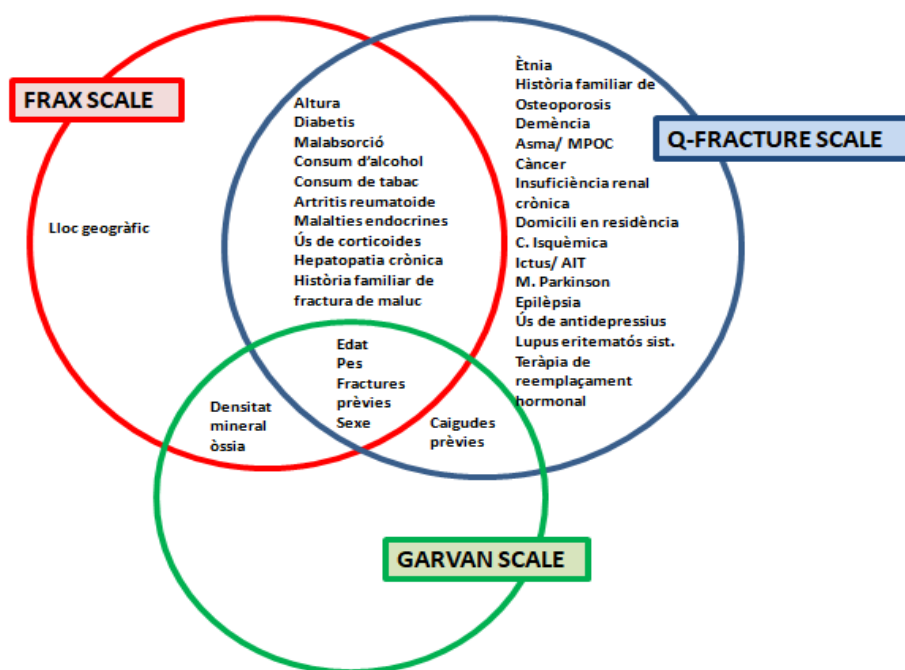
d) Algoritme de risc EPIC®

Recentment usant la base de dades SIDIAP de l'atenció primària de Catalunya, s'ha creat un algoritme per estimar el risc de fractura de maluc i de fractura major osteoporòtica a 1 i 5 anys, en població amb edats compreses entre els 50 i 85 anys (https://ubidi.shinyapps.io/epic_m/). S'han avaluat paràmetres epidemiològics, clínics (patologies i tractaments farmacològics) i analítics obtinguts de les històries clíniques informatitzades dels pacients.

L'algoritme inclou edat, sexe, índex de massa corporal, antecedent de fractures osteoporòtiques prèvies (qualitatiu), antecedents de diabetis mellitus (tipus 1, tipus 2), cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular, malaltia pulmonar obstructiva crònica, anorèxia nerviosa, antecedents de caigudes (qualitatiu) i ús de medicaments específics (insulina, diürètics tiazídics, tractament antihormonal, estatines, anticonvulsivants, antipsicòtics, ansiolítics i antidepressius).

Arran de l'estudi es va detectar una incidència de fractura de maluc als 5 anys de 3.57/1000 persones/any (161).

Diagrama 21: Comparació dels paràmetres de risc de fractura incloses en les 3 escales principals de valoració del risc de fractura (adaptat de 135)



HIPÒTESIS

- Les eines de valoració del risc de fractura de maluc existents, infraestimen el risc en població octogenària. Conèixer els factors de risc de fractura de maluc més específics d'aquesta població, pot ajudar a seleccionar aquells amb major risc i poder fer una intervenció precoç més ajustada a les seves característiques.
- Totes o algunes de les alteracions detectades en la valoració geriàtrica integral (VGI), així com alteracions nutricionals i clíniques poden condicionar un major risc de fractura en població octogenària.
- La relació entre osteoporosis i alteracions vasculars clíniques i subclíniques està ben establerta i aquesta pot condicionar un major risc de fractura osteoporòtica de maluc en octogenaris.

OBJECTIUS

Objectius principals:

1. Avaluació global del pacient ancià (factors epidemiològics, funcionals, nutricionals, ossis i musculars) i conèixer els factors de risc que es relacionen amb l'aparició de fractura osteoporòtica de maluc en octogenaris.
2. Avaluació de la relació entre malaltia cardiovascular clínica i subclínica en l'aparició de fractures osteoporòtiques de maluc en octogenaris.

Objectius secundaris:

1. Avaluar la utilitat de la tècnica d'imatge TBS (*Trabecular Bone Score*) i de la Densitometria òssia (DMO) en la determinació del risc de fractura de maluc osteoporòtica en octogenaris.
2. Avaluar la relació sarcopènia-fractura osteoporòtica de maluc en població octogenària.

MATERIAL I MÈTODES

S'adjunten els dos articles resultats de l'estudi. Ambdós estudis s'ha realitzat la mateixa metodologia i el grup d'estudi ha estat el mateix.

RESUM ARTICLE 1:

L'objectiu és conèixer els factors de risc de fractura osteoporòtica de maluc en població anciana per adequar la prevenció primària d'aquestes fractures. S'han analitzat 95 pacients per grup, amb una edat mitjana de 82 anys, el 74% eren dones. Es van incloure en l'anàlisi multivariant aquells factors que van resultar estadísticament significatius a l'anàlisi univariable ($p < 0.05$): l'Índex de Barthel, la valoració nutricional mitjançant l'eina CONUT, el dèficit d'àcid fòlic i vitamina D, la presència de fractures prèvies, la pèrdua d'agudes visual, la circumferència bicipital, la sarcopènia (formula de Gould) i l'osteoporosi (densitometria al coll de fèmur).

La malnutrició (OR: 0.08 [0.01-0.61]), el dèficit d'àcid fòlic (OR 0.32 [0.1-1]) i la pèrdua d'agudes visual (OR 33.16 [2.91-377.87]), es van relacionar amb un risc més alt de fractura de maluc.

Es conclou que la valoració de l'estat nutricional dels pacients ancians així com la valoració geriàtrica integral són eines fàcilment reproduïbles i cost-efectives que ens poden ajudar a identificar els pacients en risc de fractura de maluc.

RESUM ARTICLE 2:

Els objectius varen ser avaluar la malaltia arterioescleròtica clínica i subclínica en pacients grans amb fractura de maluc en comparació amb pacients sense fractura.

Es van analitzar 95 pacients per grup amb una edat mitjana de 82 [79-87] anys dels quals el 77,9% eren dones. Els pacients dels dos grups presenten taxes elevades de malaltia vascular (25%) sense diferències entre ells. Els pacients amb fractura de maluc tenien alteracions arterioescleròtiques subclíniques més altes amb un percentatge més elevat de plaques caròtides (OR 3,25 [1,06 - 9,97]) en comparació amb el grup control.

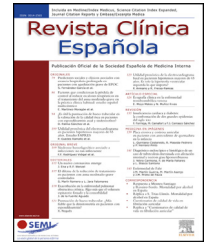
La conclusió va ser que els pacients grans amb fractura de maluc tenien una presència significativament més alta d'alteracions subclíniques, però no augment de la taxa de

malaltia arterioescleròtica cardiovascular en comparació amb aquells sense fractura de maluc.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL ARTICLE

Predictive factors of osteoporotic hip fracture in octogenarians



A. Capdevila-Reniu^{a,b,*}, M. Navarro-López^{a,b}, V. Sapena^{c,d}, Al. Jordan^a,
M. Arroyo-Huidobro^a, A. López-Soto^{a,b}

^a Orthogeriatric Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain

^c Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

^d Biostatistics Unit, Medical School, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 6 November 2023; accepted 28 November 2023

Available online 16 January 2024

KEYWORDS

Hip fracture;
Osteoporosis;
Malnutrition;
Comprehensive
geriatric assessment;
Prevention

Abstract

Objective: This study aims to identify the risk factors associated with osteoporotic hip fractures in octogenarians and seeks to refine primary prevention strategies for these fractures.

Material and methods: We conducted a case-control study involving individuals aged 79 years and older with hip fractures, comparing them to age- and sex-matched controls without a history of hip fractures. We collected epidemiological, clinical, anthropometric, and analytical factors. We evaluated the presence of osteoporosis using bone densitometry. We defined sarcopenia according the European Working Group on Sarcopenia in Older People criteria (EWGSOP2).

Results: Ninety-five patients per group were analyzed, with a mean age of 82 years, of which 74% were women. The multivariate analysis included statistically significant factors found in the univariate analysis ($p < 0.05$). These factors included the Barthel Index, nutritional assessment using the CONUT tool, folic acid, vitamin D deficiency, presence of previous fractures, loss of visual acuity, bicipital circumference, sarcopenia, and osteoporosis (densitometry in the neck of the femur). The Nutritional state (OR: 0.08 [0.01–0.61]), the folic acid levels (OR 0.32 [0.1–1]), and a loss of visual acuity (OR 33.16 [2.91–377.87]) were the independent risk factors associated with hip fracture.

* Corresponding author.

E-mail address: aicapdev@clinic.cat (A. Capdevila-Reniu).

Conclusions: The assessment of nutritional status in elderly patients, coupled with a comprehensive geriatric assessment, represents easily reproducible and cost-effective tools. These tools can effectively aid in identifying individuals at risk of hip fractures, thereby contributing to more targeted and efficient preventive measures.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Fractura de cadera;
Osteoporosis;
Malnutrición;
Valoración geriátrica
integral;
Prevención

Factores predictivos del riesgo de fractura de cadera osteoporótica en octogenarios

Resumen

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo identificar los factores de riesgo asociados con las fracturas de cadera osteoporóticas en octogenarios y busca perfeccionar las estrategias de prevención primaria para estas fracturas.

Material y métodos: Realizamos un estudio de casos y controles en el que participaron personas de 79 años o más con fracturas de cadera, comparándolas con controles de la misma edad y sexo sin antecedentes de fracturas de cadera. Se recogieron factores epidemiológicos, clínicos, antropométricos y analíticos. Se evaluó la presencia de osteoporosis mediante densitometría ósea. Definimos la sarcopenia según los criterios del Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP2).

Resultados: Se analizaron 95 pacientes por grupo, con una edad media de 82 años, de los cuales el 74% eran mujeres. El análisis multivariado incluyó factores estadísticamente significativos encontrados en el análisis univariado ($p < 0,05$). Estos factores incluyeron el índice de Barthel, la evaluación nutricional mediante la herramienta CONUT, el ácido fólico, la deficiencia de vitamina D, la presencia de fracturas previas, la pérdida de agudeza visual, la circunferencia bicipital, la sarcopenia y la osteoporosis (densitometría en el cuello del fémur). El estado nutricional (OR: 0,08 [0,01-0,61]), los niveles de ácido fólico (OR 0,32 [0,1-1]) y la pérdida de agudeza visual (OR 33,16 [2,91-377,87]) fueron los factores de riesgo independientes asociados con fractura de cadera.

Conclusiones: La evaluación del estado nutricional en pacientes de edad avanzada, junto con una evaluación geriátrica integral, representan herramientas fácilmente reproducibles y rentables. Estas herramientas pueden ayudar eficazmente a identificar a las personas con riesgo de sufrir fracturas de cadera, contribuyendo así a medidas preventivas más específicas y eficientes.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Introduction

Hip fracture is the second-most prevalent osteoporotic fracture after vertebral fracture in the older adult population.¹ It is the fracture that entails the highest socio-economic costs associated with hospital admission and functional rehabilitation,²⁻⁴ in addition to the high associated morbidity and mortality and loss of independence and quality of life in affected patients.^{5,6} Therefore, reducing the rate of hip fractures through adequate primary prevention is a fundamental priority in various healthcare systems.

Currently, there are 10-year hip fracture risk assessment tools available. The FRAX® scale is the most widely used and has been validated in different countries, with coverage that encompasses 80% of the world's population.⁷⁻⁹ Other internationally validated tools for predicting risk include the Garvan Scale® and Q-fracture®.¹⁰ Although these tools, which are validated in Spain,¹¹ have helped improve detection of patients at high risk of fracture, they have limitations

in detecting risk in the older adult population, which has great interpopulation variability.¹²⁻¹⁵

It is of utmost importance for clinicians to know the risk factors involved in the occurrence of fractures. Therefore, work is being done on improved versions of existing tools and algorithms that include new parameters, such as the date of last fracture, the dose of corticosteroids received, the presence of comorbidities and treatments received, and previous falls.¹⁵⁻¹⁸ Whether to include bone quality parameters such as the trabecular bone score (TBS), which has already been included in the latest version of FRAX®,¹⁹ is also being evaluated.

The aim of this study is to evaluate risk factors that are prevalent in the older adult population that contribute to the occurrence of hip fractures and whose determination is accessible and easily reproducible for all clinicians caring for this population group. Identifying these risk factors will allow for evaluating their inclusion in future tools or versions of current tools with the aim of improving the detection of

short-term hip fracture risk in octogenarian and nonagenarian patients.⁵

Patients and method

Study design

This work is a case-control study in which consecutive patients ≥ 79 years old admitted to the Orthogeriatrics Unit over two years (2017–2019) with a diagnosis of proximal femur fracture (intracapsular and extracapsular fractures) were included. For each case, an age- and sex-matched control patient (± 2 years) without prior femur fracture was selected.

The project was approved by the Institutional Ethics Committee of the Clinic Hospital of Barcelona. All patients signed an informed consent form for the collection of hospital medical record data and conducting additional tests. Data were collected during the hospital stay (clinical parameters) and at three months from discharge from the patient's inpatient and outpatient medical records. A single outpatient visit was scheduled for the control group.

Participants

Cases

Consecutive patients older than 79 years with osteoporotic hip fracture admitted to the center's Orthogeriatrics Unit during the 2017–2019 period were included. All patients with advanced cognitive impairment (Pfeiffer ≥ 8 points)²⁰ were excluded, as were those for whom the questionnaires or additional tests could not be completed. Patients with advanced-stage underlying disease with a life expectancy of < 6 months were also excluded.

Controls

Patients older than 79 years without prior osteoporotic hip fracture and who were being followed-up on for other medical diseases in the internal medicine department outpatient clinics were included. The exclusion criteria were the same as in the case group.

Osteoporotic hip fracture was defined as a fracture caused by a fall from standing after having ruled out other bone diseases that facilitate fracture.

Variables analyzed

Epidemiological parameters (age, sex) and geriatric assessment scales were collected in the following questionnaires: Pfeiffer Index,²⁰ Barthel Index,²¹ Lawton Index,²² and the Charlson Comorbidity Index²³ (prior to admission or during the outpatient clinic visit for the controls). Presence of geriatric syndromes (bowel incontinence, previous falls in the last six months, sensory loss, polypharmacy) was analyzed.²⁴ Sensory loss included hearing loss (uncorrected hypoacusis) and vision loss, understood as the presence of vision impairment, or eye disease not corrected using devices. The place of origin (home, nursing home, or healthcare center), previous use of walking aids (walker, cane, or crutches), and

anthropometric analysis (body mass index (BMI), waist circumference, biceps diameter) were also noted.

Diseases and classic risk factors of fracture were analyzed: toxic habits, early menopause (< 40 years), prior osteoporotic fracture, known vertebral fractures, previous corticosteroid use (5 mg/day of prednisone or equivalent for more than three months), family history of hip fracture, primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension (HT), coronary artery disease (medical history of myocardial infarction or unstable angina), cardiac arrhythmias, known valvular heart disease, history of cerebral ischemia disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease (glomerular filtration rate less than 60 mL/min/1.73 m²), rheumatoid arthritis, epilepsy, liver cirrhosis, active neoplastic disease, malabsorption syndrome, Parkinson's disease, and dementia of any etiology. Data on routine drug use, especially benzodiazepine use, were also collected.

A blood analysis was performed that consisted of: total protein (g/L), albumin (g/L), transferrin (g/L), glomerular filtration rate (CKD-EPI mL/min/1.73 m²), blood urea nitrogen (BUN) (mg/dL), total cholesterol (mg/dL), LDL cholesterol (mg/dL), HDL cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), apolipoproteins A1 and B (mg/dL), hemoglobin (g/L), hematocrit (L/L), platelets ($\times 10^9$ /L), calcium (mg/dL), magnesium (mg/dL), phosphorus (mg/dL), sodium (mEq/L), uric acid (mg/dL), vitamin B12 (pg/mL) and folic acid (ng/mL) levels, parathyroid hormone (PTH) value (pg/mL), and 25-OH vitamin D levels (ng/mL).

The Controlling Nutritional Status (CONUT) tool, which includes serum albumin, total cholesterol, and lymphocyte counts, was used to assess malnutrition. This tool classifies malnutrition status into four groups: adequate nutrition (< 2 points), mild malnutrition (2–4 points), moderate malnutrition (5–8 points), and severe malnutrition (9–12 points).²⁵

The presence of confirmed sarcopenia was assessed using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria,²⁶ which measures hand grip strength and muscle mass index through bioelectric impedance analysis (BIA) (Gould's Formula: muscle mass/height²) according to reference values for the population published in a previous study.²⁷

Finally, densitometry analysis was performed (G.E. Lunar Prodigy Primo densitometer. Encore 2011. Version 13.60.033) to evaluate the presence of osteoporosis in the lumbar spine and femoral neck. In addition, software was used to measure bone quality by means of the trabecular bone score (TBS).²⁸ The results were evaluated based on the World Health Organization (WHO) definition of osteoporosis.²⁹ The presence of osteoporotic vertebral fractures was determined by vertebral morphometry and using Genant's criteria.³⁰

Statistical analysis

Qualitative variables are expressed as absolute frequency and percentage (%). Quantitative parameters are expressed as medians and interquartile range (IQR: 25th–75th percentile). Comparisons between cases and controls were made using nonparametric tests, the Mann-Whitney U test

for quantitative or ordinal parameters, and Fisher's test for qualitative parameters.

Univariate and multivariate logistic models were used to estimate the odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) to assess the association between risk factors and hip fracture. The parameters in the multivariate logistic model were included based on clinical and statistical criteria. Analytical parameters that were in the normal range were excluded from the multivariate analysis even if they showed statistical differences.

Statistical significance was established as $p < 0.05$. All analyses were conducted using the SAS v9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) statistical package.

Results

Characteristics of the population included

A total of 357 patients were included in the study (179 cases and 178 controls). After matching for age (± 2 years) and sex and after excluding patients who did not complete all the additional tests, the remaining sample included 190 patients: 95 in each group studied.

Risk factors for hip fracture—univariate analysis

The mean age in both groups was 82 years and 74% were women. More than 90% of patients in each group lived at home. The clinical, analytical, and additional test characteristics (densitometry and sarcopenia analysis according to BIA) of the sample can be seen in [Tables 1–3](#).

Statistically significant differences were observed between the two groups in the following variables: Barthel index, previous falls, loss of visual acuity, previous fractures of an osteoporotic nature, CONUT malnutrition grade classification, 25-OH vitamin D levels, folic acid levels, biceps circumference, presence of sarcopenia, and femoral neck T-score result.

Risk factors for hip fracture—multivariate analysis

In the multivariate study, nutrient deficit parameters were encompassed in the CONUT tool (albumin, lymphocytes, and total cholesterol) and parameters with $p < 0.05$ were included ([Table 4](#)).

Worst nutritional status (CONUT > 4 points), folic acid deficiency, as well as loss of visual acuity were independent risk factors for hip fracture ([Table 5](#)) on the multivariate analysis.

Discussion

This study provides new data on fracture risk assessment in older adult patients. It was observed that the independent factors of fracture risk in this population are malnutrition (assessed by the CONUT tool, easily reproducible), folic acid deficiency (which is also a parameter of malnutrition), as well as loss of visual acuity.

This study has adequate external validation because it focuses on a real-world population with the highest incidence of hip fracture.⁵ A wide spectrum of parameters characteristic of the older adult population were analyzed, including functional capacity, comorbidity, and analytical abnormalities with an emphasis on nutritional parameters. In addition, presence of sarcopenia and densitometric osteoporosis were evaluated by means of additional tests. Finally, this work analyzed the classic fracture risk factors that form part of the current risk assessment tools.

Nutritional deficits are very prevalent in older adult patients, affecting between 40% and 60% of the older adult population admitted to hospitals.^{31,32} There are different causes of malnutrition, including social, psychological, and medical factors.³³ The consequences of malnutrition include increased functional dependence, loss of muscle mass, and loss of bone mineral density, among others. One of the parameters included in the main scales currently available is chronic malnutrition.^{7,10,34} This was confirmed in this study and was shown to carry great weight. The CONUT tool²⁵ is easily reproducible, observer independent, and validated for detecting malnutrition, which allows for nutritional status to be determined with a simple blood test. Recently, its efficacy in the prognosis of patients with osteoporotic fractures as well as in other diseases has been demonstrated.^{35,36}

In this study, folic acid deficiency increased the risk of hip fracture. Said deficit produces an increase in homocysteine that in turn causes endothelium dysfunction in the blood vessels, which is related to worse bone mineral density.^{37–40} However, in various studies in which homocysteine levels were corrected, no concomitant decrease in hip fracture risk was detected.^{41–43}

In this work, a global 25-OH-Vitamin D deficit was observed in both groups, but despite being significant, it did not predict hip fracture risk. This study's data differ from those of the meta-analysis by Feng et al., which found that for every 1 SD decrease, the risk of fracture increases by 40%.⁴⁴

A comprehensive geriatric assessment and especially previous functional capacity correlate with the clinical and functional recovery of patients with hip fracture,⁴⁵ but they are not independent predictors of fracture risk. Visual impairment is an independent predictor, probably because it increases the risk of falls.

Both presence of a previous osteoporotic fracture and sarcopenia are more prevalent in hip fracture patients. However, in this study, they were not shown to be independent factors of fracture risk. Sarcopenia or loss of muscle mass and function affects 35% of patients hospitalized due to hip fracture. This group has worse bone mineral density^{46,47} and it is associated with protein-energy malnutrition.

The recent EPIC study, performed based on data obtained from the electronic medical records of primary care patients in Spain (SIDIA, for its initials in Spanish),¹⁸ analyzed risk of hip fracture at 1 to 5 years. In this work, it was observed that patients at greatest risk of fracture were those with previous fractures; repeated falls; chronic diseases (cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus); and those in treatment with psychotropic drugs, diuretics, and antiepileptic drugs. No differences

Table 1 Epidemiological and clinical characteristics of the population sample studied with the result of the univariate study.

	Case group (n = 95)	Control group (n = 95)	p value
Age (years); median [IQR]	82 [79–87]	82 [79–87]	NA
Sex; n (%)	Male: 21 (22.1)	Male: 21 (22.1)	NA
	Female: 74 (77.9)	Female: 74 (77.9)	NA
Comprehensive geriatric assessment	Barthel: 95 [85–100]	Barthel: 100 [95–100]	0.001
Index:	Lawton: 8 [3–8]	Lawton: 8 [6–8]	0.046
(points); median [IQR]	Pfeiffer: 0 [0–1]	Pfeiffer: 0 [0–1]	0.318
	Charlson: 4 [4–6]	Charlson: 4 [4–5]	0.547
	Previous falls: 41 (43.2)	Previous falls: 26 (27.4)	0.073
Geriatric syndromes; n (%)	Visual loss: 30 (31.6)	Visual loss: 6 (6.3)	0.001
	Hearing loss: 27 (28.4)	Hearing loss: 21 (22.1)	0.276
	Urinary incontinence: 39 (41.1)	Urinary incontinence: 35 (36.8)	0.517
	Fecal incontinence: 9 (9.5)	Fecal incontinence: 4 (4.2)	0.177
	Polypharmacy: 59 (62.1)	Polypharmacy: 52 (54.7)	0.288
Place of residence; n (%)	Private home: 91 (95.8)	Private home: 95 (100)	–
	Nursing home: 4 (4.2)	Nursing home: 0 (0)	–
Physical support for walking; n (%)	No: 55 (57.9)	No: 72 (75.8)	0.025
	Cane: 30 (31.6)	Cane: 22 (23.2)	–
	Walker: 10 (10.5)	Walker: 1 (1.1)	–
Clinical conditions; n (%)	Tobacco use: 24 (25.3)	Tobacco use: 11 (11.6)	0.013
	Alcohol use disorder: 5 (5.3)	Alcohol use disorder: 2 (2.1)	0.273
	Coronary heart disease: 5 (5.3)	Coronary heart disease: 9 (9.5)	0.292
	Arrhythmias: 16 (16.8)	Arrhythmias: 21 (22.1)	0.321
	Valvular disease: 10 (10.5)	Valvular disease: 5 (5.3)	0.147
	Stroke: 7 (7.4)	Stroke: 4 (4.2)	0.372
	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	0.111
	[-]Type 1: 2 (2.1) - Type 2: 14 (14.7)	[-]Type 1: 0 (0) - Type 2: 24 (25.3)	
	Chronic kidney disease: 34 (35.8)	Chronic kidney disease: 33 (34.7)	0.872
	Dementia: 10 (10.5)	Dementia: 7 (7.4)	0.469
	Hypertension: 69 (72.6)	Hypertension: 63 (66.3)	0.332
	Asthma: 1 (1.1)	Asthma: 4 (4.2)	0.215
	COPD: 14 (14.7)	COPD: 8 (8.4)	0.144
	RA: 0 (0)	RA: 0 (0)	–
	Cancer: 14 (14.7)	Cancer: 13 (13.7)	0.842
	Epilepsy: 2 (2.1)	Epilepsy: 1 (1.1)	0.571
	Cirrhosis: 0 (0)	Cirrhosis: 0 (0)	–
	Parkinson: 8 (8.4)	Parkinson: 0 (0)	–
	MAS: 3 (3.2)	MAS: 0 (0)	–
	Hyperthyroidism: 3 (3.2)	Hyperthyroidism: 0	–
	Hyperparathyroidism: 0 (0)	Hyperparathyroidism: 2 (2.1)	–
	Family history of fractures: 12 (12.6)	Family history of fractures: 15 (15.8)	0.514
	Previous fractures: 40 (42.1)	Previous fractures: 23 (24.2)	0.009
	VF: 32 (33.7)	VF: 24 (25.3)	0.209
	>1 VF: 16 (16.8)	>1 VF: 11 (11.6)	0.321
	Use of corticosteroids: 8 (8.4)	Use of corticosteroids: 9 (9.5)	0.808
	Benzodiazepines: 23 (24.2)	Benzodiazepines: 24 (25.3)	0.866

NA: Not applicable, n: number of cases, IQR: interquartile range, VF: vertebral fracture, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, AR: Rheumatoid arthritis, MAS: Malabsorption syndrome, VF: Vertebral fractures.

were observed between the groups in the aforementioned parameters in this study. Although analytical parameters were analyzed in the EPIC study, they were not listed individually in the study, nor was a comprehensive geriatric assessment or sarcopenia noted, which are so important in this population group. The authors of this study believe

that the results support the inclusion of said aspects in future analyses of the EPIC study, as they would improve the identification of older adult patients at risk of femur fracture.

In summary, a blood test that includes nutritional parameters together with a comprehensive geriatric assessment

Table 2 Analytical parameters of the population studied with the result of the univariate study.

	Case group (n = 95)	Control group (n = 95)	p value
Analytical parameters; median [IQR]	TC: 138 [120–160] mg/dl	TC: 193.5 [171–222] mg/dl	<0.001
	HDL: 37 [31–44] mg/dl	HDL: 54 [45–66] mg/dl	<0.001
	LDL: 76 [60.5–91] mg/dl	LDL: 114.5 [91.5–134] mg/dl	<0.001
	TGC: 119 [90–150] mg/dl	TGC: 112 [85–163] mg/dl	0.366
	Apo A1: 112 [98–127] mg/dl	Apo A1: 163.5 [146–179.5] mg/dl	<0.001
	Apo B: 81.5 [68–97] mg/dl	Apo B: 94 [80–109.5] mg/dl	0.001
	Albumin: 33 [33–35] g/L	Albumin: 43 [41–45] g/L	0.0018
	TP: 55 [51–60] g/L	TP: 69 [66–71] g/L	<0.001
	CKD-EPI: 69 [51–84] ml/min/1.73 m ²	CKD-EPI: 69 [52–82] ml/min/1.73 m ²	0.932
	P: 3.4 [3.1–3.9] mg/dl	P: 3.4 [3–3.7] mg/dl	0.253
	Na: 140 [137–142] meq/L	Na: 141 [140–142] meq/L	0.063
	Ca: 8.3 [7.9–8.6] mg/dl	Ca: 9.3 [8.9–9.6] mg/dl	<0.001
	Mg: 2.2 [2–2.4] mg/dl	Mg: 2 [1.8–2.1] mg/dl	<0.001
	Uric acid: 4.7 [3.5–5.8] mg/dl	Uric acid: 5.4 [4.4–6.5] mg/dl	0.022
	PTH: 70 [54–101] pg/dl	PTH: 80 [58–107] pg/dl	0.960
	25-OH-VitD: 14.7 [8.1–22.4] ng/ml	25-OH-VitD: 20.85 [11.4–32] ng/ml	0.002
	B12: 324 [226–450] pg/dl	B12: 381 [317–493] pg/dl	0.112
	Folic acid: 4.85 [3.15–7.63] ng/ml	Folic acid: 9.47 [6.82–13.15] ng/ml	<0.001
	Lymphocyte count: 1000 (800–1300) 10 ⁶ /L	Lymphocyte count: 1500 (1200–1800) 10 ⁶ /L	<0.001

n: number of cases, IQR: interquartile range, TC: Total cholesterol, TGC: Triglycerides, TP: total proteins, CKD-EPI: Glomerular filtration rate, P: Phosphorus, Na: Sodium, Ca: Calcium, Mg: Magnesium.

Table 3 Anthropometric parameters, densitometric assessment of sarcopenia and osteoporosis with the result of the univariate study.

	Case group (n = 95)	Control group (n = 95)	p value
Anthropometric parameters; median [IQR]	BMI (kg/m ²): 24.89 [21.6–27.5]	BMI (kg/m ²): 25.97 [23.68–28.4]	0.051
	Waist circumference (cm): 91 [85–100]	Waist circumference (cm): 95 [90–103]	0.025
	Biceps circumference (cm): 25 [23–27]	Biceps circumference (cm): 26 [24–28]	0.003
Sarcopenia; median [IQR]	Muscle mass: 7.5 [6.5–8.9]	Muscle mass: 8.6 [7.4–9.8]	<0.001
	Grip strength: 8 [4–10]	Grip strength: 14 [10–20]	<0.001
	Confirmed sarcopenia: 57 (60)	Confirmed sarcopenia: 13 (13.7)	<0.001
BMD densitometry; median [IQR]	Lumbar T-score: –2.4 [(–3)–(–1)]	Lumbar T-score: –1.7 [(–2.8)–(–0.5)]	0.157
	Lumbar BMD: 0.88 [0.82–1.05]	Lumbar BMD: 0.98 [0.865–1.1]	0.056
	Femoral neck T-score: –2.8 [(–3.4)–(–2.1)]	Femoral neck T-score: –1.85 [(–2.5)–(–1.2)]	0.002
	Femoral neck BMD: 0.66 [0.59–0.73]	Femoral neck BMD: 0.76 [0.69–0.86]	0.099
	TBS: 1.16 [1.08–1.26]	TBS: 1.19 [1.09–1.28]	0.335

n: number of cases, IQR: interquartile range, BMI: body mass index, BMD: bone mineral density; TBS: trabecular bone score.

are key parameters for easily identifying older adults who are at greater risk of hip fracture. In these patients, clinicians should intervene early with pharmacological and non-pharmacological measures, with the latter focused on preventing falls and improving nutritional status.

Limitations

No data on the date of last fracture were collected, a parameter that has been shown to be very important in the imminent risk of fracture. Part of the population at high risk of fracture was excluded from both groups, namely patients with high functional dependence who, due to this

problem, were not able to complete follow-up and complementary tests. However, it is believed that the data from this study can be extrapolated to this group of excluded patients because they tend to have a high rate of malnutrition.

Conclusions

Assessing the nutritional status of older adult patients as well as a comprehensive geriatric assessment are easily reproducible and cost-effective tools that can help predict which octogenarian patients are at risk of osteoporotic hip fracture. Nevertheless, each patient's risk assessment must be individualized.

Table 4 Variables of the univariate analysis included in the multivariate analysis.

Parameter	Odds-ratio (95% CI)	p value
Barthel Index ^a	0.52 (0.35–0.78)	0.001
Previous falls ^b	2.44 (0.99–6.01)	0.053
Vision loss ^b	5.55 (2.52–12.23)	<0.001
Previous fractures ^b	2.55 (1.27–5.11)	0.009
CONUT	Normal vs. low risk: 0.13 (0.04–0.44)	<0.016
Classification	Normal vs. moderate risk: 0.01 (<0.01–0.06)	<0.001
	Low vs. moderate risk: 0.05 (0.01–0.36)	<0.001
	Normal vs. High risk: NS ^a	<0.001
25-OH-VitD ^a	0.96 (0.94–0.99)	0.002
Folic acid ^a	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Biceps circumference ^a	0.83 (0.73–0.94)	0.003
Sarcopenia ^b	0.7 (0.57–0.86)	<0.001
T-score femoral neck ^a	0.54 (0.37–0.8)	0.002

CONUT: Controlling Nutritional Status.

^a Refers to change in a unit of measure of the quantitative variable analyzed. In the case of the Barthel index, it refers to 10 points.^b The presence or absence of qualitative variables has been measured.**Table 5** Multivariate analysis results.

Parameter	Odds-ratio (95% CI)	p value
Barthel Index ^a	0.76 (0.31–1.86)	0.554
Previous falls ^b	3.04 (0.5–18.45)	0.226
Vision loss ^b	33.16 (2.91–377.87)	0.005
Previous Fractures ^b	0.81 (0.08–8.18)	0.859
CONUT	Normal vs. low risk: 0.08 (0.01–0.61)	0.015
Classification	Normal vs. moderate risk: 0 (0.02)	<0.001
	Low vs. moderate risk: 0.01 (0–0.14)	0.001
25-OH-VitD ^a	0.97 (0.91–1.05)	0.46
Folic acid ^a	0.31 (0.1–1)	0.05
Biceps circumference ^a	1 (0.76–1.31)	0.98
Sarcopenia ^b	2.05 (0.21–19.58)	0.534
T-score femoral neck ^a	0.78 (0.32–1.89)	0.578

CONUT: Controlling Nutritional Status.

^a Refers to change in a unit of measure of the quantitative variable analyzed. In the case of the Barthel index, it refers to 10 points.^b The presence or absence of qualitative variables has been measured.

Funding

This research did not receive funding from any public, commercial, or non-profit entities.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Martínez-Laguna D, Carbonell C, Bastida JC, González M, Micó-Pérez RM, Vargas F, et al. Prevalence and treatment of fragility fractures in Spanish primary care: PREFRAOS study. *Arch Osteoporos*. 2022;17:93.
- Bartra A, Caeiro JR, Mesa-Ramos M, Etxebarría-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, et al. Cost of osteoporotic hip fracture in Spain per Autonomous Region. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)*. 2019;63:56–68.
- Cancio JM, Vela E, Santauegènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Influence of demographic and clinical characteristics of elderly patients with a hip fracture on mortality: a retrospective, total cohort study in North-East Spain. *Bone*. 2018;117:123–9.
- Williamson S, Landeiro F, McConnell T, Fulford-Smith L, Javaid MK, Judge A, et al. Costs of fragility hip fractures globally: a systematic review and meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28:2791–800.
- Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:59.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726–33.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385–97.
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23:2239–56.

9. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:741–7.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3427.
11. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:204.
12. Baleanu F, Iconaru L, Charles A, Kinnard V, Fils JF, Moreau M, et al. Independent external validation of FRAX and Garvan fracture risk calculators: a sub-study of the FRISBEE cohort. *JBM R Plus*. 2021;5:e10532.
13. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res*. 2011;26:420–7.
14. Billington EO, Gamble GD, Reid IR. Reasons for discrepancies in hip fracture risk estimates using FRAX and Garvan calculators. *Maturitas*. 2016;85:11–8.
15. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2023, doi:10.1007/s40618-023-02219-9. Epub ahead of print.
16. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1–12.
17. Baleanu F, Moreau M, Charles A, Iconaru L, Karmali R, Surquin M, et al. Fragility fractures in postmenopausal women: development of 5-year prediction models using the FRISBEE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e2438–48.
18. Tebé C, Pallarès N, Reyes C, Carbonell-Abella C, Montero-Corominas D, Martín-Merino E, et al. Development and external validation of a 1- and 5-year fracture prediction tool based on electronic medical records data: the EPIC risk algorithm. *Bone*. 2022;162:116469.
19. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, et al. Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: the Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1568–74.
20. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433–41.
21. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5. PMID: 14258950.
22. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
24. Gnjdjic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:989–95.
25. González-Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, Culebras J, de Ulibarri JJ. Confirming the validity of the CONUT system for early detection and monitoring of clinical undernutrition: comparison with two logistic regression models developed using SGA as the gold standard. *Nutr Hosp*. 2012;27:564–71.
26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31.
27. Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging*. 2012;16:184–7.
28. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29:518–30.
29. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
30. Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P, Genant HK. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Miner Res*. 1991;6:25–34.
31. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:514–27.
32. Kyle UG, Unger P, Mensi N, Genton L, Pichard C. Nutrition status in patients younger and older than 60 y at hospital admission: a controlled population study in 995 subjects. *Nutrition*. 2002;18:463–9.
33. Siddique N, O'Donoghue M, Casey MC, Walsh JB. Malnutrition in the elderly and its effects on bone health - a review. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;21:31–9.
34. Kim SH, Yi SW, Yi JJ, Kim YM, Won YJ. Association between body mass index and the risk of hip fracture by sex and age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1603–11.
35. Yamaura T, Arizumi F, Maruo K, Kishima K, Yoshie N, Kusakawa T, et al. The Impact of Controlling Nutritional Status (CONUT) score on functional prognosis in hospitalized elderly patients with acute osteoporotic vertebral fractures. *BMC Geriatr*. 2022;22:1002.
36. Solsona Fernández S, Caverni Muñoz A, Labari Sanz G, Monterde Hernandez B, Martínez Marco MA, Mesa Lampré P. Preliminary evidence on the effectiveness of a multidisciplinary nutritional support for older people with femur fracture at an orthogeriatric unit in Spain. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2022;41:270–93.
37. Rondanelli M, Tartara A, Fossari F, Vecchio V, Faliva MA, Naso M, et al. Adequate intake and supplementation of B vitamins, in particular folic acid, can play a protective role in bone health. *Curr Aging Sci*. 2022;15:110–20.
38. Swart KM, van Schoor NM, Lips P. Vitamin B12, folic acid, and bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11:213–8.
39. Leboff MS, Narweker R, LaCroix A, Wu L, Jackson R, Lee J, et al. Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1207–13.
40. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:747–56.
41. van Wijngaarden JP, Swart KM, Enneman AW, Dhonukshe-Rutten RA, van Dijk SC, Ham AC, et al. Effect of daily vitamin B-12 and folic acid supplementation on fracture incidence in elderly individuals with an elevated plasma homocysteine concentration: B-PROOF, a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1578–86.
42. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1082–8.
43. Gommans J, Yi Q, Eikelboom JW, Hankey GJ, Chen C, Rodgers H, et al. The effect of homocysteine-lowering with B-vitamins on osteoporotic fractures in patients with cerebrovascular disease: substudy of VITATOPS, a randomised placebo-controlled trial. *BMC Geriatr*. 2013;13:88.

44. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28:1641–52.
45. da Casa C, Pablos-Hernández C, González-Ramírez A, Julián-Enriquez JM, Blanco JF. Geriatric scores can predict long-term survival rate after hip fracture surgery. *BMC Geriatr.* 2019;19:205.
46. Sánchez-Castellano C, Martín-Aragón S, Vaquero-Pinto N, Bermejo-Bescós P, Merello de Miguel A, Cruz-Jentoft AJ. Prevalencia de sarcopenia y características de los sarcopénicos en pacientes mayores de 80 años ingresados por fractura de cadera [Prevalence of sarcopenia and characteristics of sarcopenic subjects in patients over 80 years with hip fracture]. *Nutr Hosp.* 2019;36:813–8.
47. Xu B, Guo Z, Jiang B, Zhang K, Zhu W, Lian X, et al. Factors affecting sarcopenia in older patients with chronic diseases. *Ann Palliat Med.* 2022;11:972–83.



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original article

Clinical and subclinical arteriosclerotic disease in octagenarians with hip fracture. A case–control study

Aina Capdevila-Reniu^{a,*}, Margarita Navarro-López^a, Cristina Sierra-Benito^b, Víctor Sapena^c, Ana Suárez-Lombrana^b, Miguel Camafort-Babkowski^b, Alfonso López-Soto^a

^a Orthogeriatric Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Spain

^b Hypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic de Barcelona, University of Barcelona, Spain

^c Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 December 2023

Accepted 13 May 2024

Available online xxx

Keywords:

Vascular risk

Hip fracture

Osteoporosis

Elderly

Healthy ageing

ABSTRACT

Background and objectives: Evaluate clinical and subclinical arteriosclerotic disease in older patients with hip fracture compared with patients without fracture in order to increase knowledge about the relation between both diseases in older individuals.

Patients and methods: Age- and sex-matched case–control study of octogenarians with and without recent hip fracture. Vascular risk factors, subclinical vascular diseases (assessed by carotid plaques, carotid intima media thickness and arterial stiffness) as well as cardiovascular diseases were analyzed. Univariate and multivariate logistic models were used to estimate odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals (CI) to assess the association of the arteriosclerosis and hip fracture.

Results: We analyzed 95 patients per group with a median age of 82 [79–87] years of whom 77.9% were female. Patients in both groups have elevated rates of vascular disease (25%) without differences between them. Patients with hip fracture had higher subclinical arteriosclerotic alterations with higher percentage of carotid plaques (OR 3.25 [1.06–9.97]) compared with the control group.

Conclusions: Older patients with hip fracture had significantly higher presence of subclinical alterations but not increase on rate of cardiovascular arteriosclerotic disease compared with those without hip fracture.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Enfermedad arteriosclerótica clínica y subclínica en octogenarios con fractura de cadera. Estudio casos-controles

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Evaluar la enfermedad arteriosclerótica clínica y subclínica en pacientes mayores con fractura de cadera en comparación con pacientes sin fractura previa con el fin de aumentar el conocimiento sobre la relación entre ambas enfermedades en personas mayores.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles emparejados por edad y sexo de octogenarios con y sin fractura de cadera reciente. Se analizaron los factores de riesgo vascular, las enfermedades vasculares subclínicas (evaluadas mediante placas carotídeas, el espesor de la íntima media carotídea y la rigidez arterial), así como las enfermedades cardiovasculares. Se utilizaron modelos logísticos univariados y multivariados para estimar los odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95% para evaluar la asociación entre arteriosclerosis y fractura de cadera.

Palabras clave:

Riesgo vascular

Fractura de cadera

Osteoporosis

Anciano

Envejecimiento saludable

* Corresponding author.

E-mail address: aicapdev@clinic.cat (A. Capdevila-Reniu).

Resultados: Se analizaron 95 pacientes por grupo con una mediana de edad de 82 años [79–87], de los cuales el 77,9% eran mujeres. Los pacientes de ambos grupos presentan tasas elevadas de enfermedad vascular (25%) sin diferencias entre ellos. Los pacientes con fractura de cadera tuvieron mayores alteraciones arterioscleróticas subclínicas con mayor porcentaje de placas carotídeas (OR 3,25 [1,06–9,97]) en comparación con el grupo control.

Conclusiones: Los pacientes de mayor edad con fractura de cadera tuvieron una presencia significativamente mayor de alteraciones subclínicas, pero no un aumento en la tasa de enfermedad arteriosclerótica cardiovascular en comparación con aquellos sin fractura de cadera.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Introduction

Hip fracture is the most prevalent fracture associated with osteoporosis in older people and its incidence increases progressively in tandem with increased life expectancy. In our clinic area (Catalonia northeastern area of Spain), the incidence of osteoporotic hip fracture is 2.23 per 1000 persons/year aged ≥ 50 years and is higher in females¹ in concordance with data of other European regions.²

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in both sexes from the age of 80 onwards, and the main cause of death is ischemic heart disease. The prevalence of hip fracture and cardiovascular diseases are rising due to the increase of life expectation.

It is considered that vascular damage begins to appear from the third decade of life and its progression is modulated by risk factors shared with osteoporosis, as well as common pathophysiological mechanisms related to the process of calcification.^{3,4} The initial lesion is calcium deposit in endothelium with an increase of arterial stiffness and intima media thickness as well as the genesis of plaques in the different vessels.³ The mechanism of osteogenesis is similar to arterial calcification and involves various cells, proteins, cytokines and metabolic pathways leading to tissues mineralization and inflammation.^{5,6}

Patients with worse bone mineral density have greater vessel calcification in both large and small vessels, as well as an increase in cardiovascular events^{4,7–9} and mortality.¹⁰

Most studies have focused on the relationship between osteoporosis and vascular arteriosclerotic diseases, however, only few studies have analyzed the relationship between subclinical vascular damage and hip fracture in old ages with controversial results and non-including all subclinical vascular parameters in the evaluation.^{11–17}

The aim of this study is to analyze the cardiovascular arteriosclerotic disease (clinical and subclinical) in older individuals with hip fractures and determine whether it is more prevalent than in patients without fractures. The objective is to improve knowledge for a better prevention of hip fractures and cardiovascular arteriosclerotic diseases in the future.

Patients and methods

Study design and participants

Case–control study of patients aged ≥ 79 years admitted to the Orthogeriatric Unit (2017–2019) with the diagnosis of hip fracture.

For each case, an exact age- and sex-matched control patient without previous hip fracture was selected (± 2 years). These individuals were followed up for other medical reasons in internal medicine department and were selected by in-time sequence.

We excluded in both groups, patients with advanced cognitive impairment (Pfeiffer questionnaire ≥ 8 points) in whom the questionnaires could not be completed and who could not collaborate with the complementary tests. Patients with worsening

during admission associated with a poor short-term clinical prognosis or with advanced oncological disease with a life expectancy of < 6 months were also excluded.

The project was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona. All patients gave signed informed consent for the collection of hospital medical history data and the carrying out of complementary tests. Data were collected during hospital admission (clinical parameters) and 3 months after discharge (vascular ultrasound and measurement of arterial stiffness). In the control group, a single outpatient visit was used to collect data and carry out complementary tests.

Measurements

The questionnaires included epidemiological parameters (age, sex), functional assessment (Barthel index and Lawton index before admission or during the outpatient visit in controls), anthropometric analysis (body mass index [BMI], waist circumference, bicipital diameter), diseases and vascular risk factors (substance abuse, hypertension), coronary heart disease [history of myocardial infarction or unstable angina], history of ischemic brain disease, diabetes mellitus, vascular dementia [with a previous brain CT scan] and peripheral vascular disease assessed previously by Doppler.

In the blood samples, the lipid profile was determined at admission: total cholesterol (mg/dl), LDL cholesterol (mg/dl), HDL cholesterol (mg/dl) and triglycerides (mg/dl).

The subclinical vascular alterations were assessed using the following parameters:

- *Carotid Intima media thickness (cIMT)*: This was measured by automated ultrasound analysis with a high frequency linear probe, using a specific program (QIMT®) that carried out multiple serial measurements of the selected segment in the posterior wall of the right common carotid artery and obtains the mean and maximum value for each image obtained. Normal values were obtained from studies in the Spanish population (75th percentile of carotid IMT was 0.88 mm in men and 0.81 mm in women).^{18,19}
- Plaque in the common carotid artery, carotid bulb and internal carotid were measured using an ESAOTE MyLab 50® ultrasound scanner with a linear high frequency probe (≥ 7 MHz) administered by a trained operator. Plaque was defined as focal thickenings of the wall that were at least 50% greater than the thickness of the surrounding wall or that penetrated 0.5 mm into the arterial lumen.
- Central blood pressure, augmentation index (AIx) and arterial stiffness were determined using the Sphygmocor® blood pressure analysis system. This non-invasive applanation tonometry system permits calculation of central blood pressure, pulse wave analysis, the increased in the peripheral and central index and the pressure of the peripheral and central pulse, and the calculation of the degree of arterial stiffness by calculating the pulse wave velocity (PWV).^{20–22} The AIx is based on blood pulse-wave reflection, and is an accepted measure of arterial stiffness.^{23,24}

Table 1
Base-line characteristics of the two groups.

	Case group (n = 95)	Control group (n = 95)	STD (%)
Age (years); median [IQR]	82 [79–87]	82 [79–87]	0.8
Sex; n (%)	Male: 21 (22.1) Female: 74 (77.9)	Male: 21 (22.1) Female: 74 (77.9)	0
Functional assessment (points); median [IQR]	Barthel: 95 [85–100] Lawton: 8 [3–8]	Barthel: 100 [95–100] Lawton: 8 [6–8]	53.5 42.1
Anthropometric variables; median [IQR]	BMI (kg/m ²): 24.89 [21.6–27.5] Waist circumference (cm): 91 [85–100] Bicep circumference (cm): 25 [23–27]	BMI (kg/m ²): 25.97 [23.68–28.4] Waist circumference (cm): 95 [90–103] Bicep circumference (cm): 26 [24–28]	31.9 32.6 37.2
Cardiovascular risk factors; n (%) (dyslipidemia in mg/dl)	Smoking: 24 (25.3) Hypertension: 69 (72.6) Diabetes mellitus Type 1: 2 (2.1) Type 2: 14 (14.7) Dyslipidemia TC: 138 [120–160] HDL: 37 [31–44] LDL: 76 [60.5–91] TGC: 119 [90–150]	Smoking: 11 (11.6) Hypertension: 63 (66.3) Diabetes mellitus Type 1: 0 (0) Type 2: 24 (25.3) Dyslipidemia TC: 193.5 [171–222] HDL: 54 [45–66] LDL: 114.5 [91.5–134] TGC: 112 [85–163]	35.9 13.8 31.7 100 100 100 0.3
Cardiovascular disease; n (%)	Coronary heart disease: 5 (5.3) Stroke: 7 (7.4) Vascular dementia: 10 (10.5) Peripheral vascular disease: 5 (5.3) Any CV disease: 24 (25.26)	Coronary heart disease: 9 (9.5) Stroke: 7 (7.4) Vascular dementia: 7 (7.4) Peripheral vascular disease: 2 (2.1) Any CV disease: 24 (25.26)	16.2 13.6 11.1 16.8 0
Subclinical vascular assessment; n (%) or median [IQR]	Carotid plaque: 15 (22.7) cIMT (mm): 830 [697–976] PWV (m/s): 12.45 [11.1–14.4] Alx (mmHg): 30.5 [20–44] Mean central arterial pressure (mmHg): 105 [94–116]	Carotid plaque: 8 (8.9) cIMT (mm): 830 [650–980] PWV (m/s): 12.4 [10.8–14.4] Alx (mmHg): 32 [26–39] Mean central arterial pressure (mmHg): 105 [93–114.5]	38.6 0.7 4 4 5.2

n: number of cases; STD: standardized difference; IQR: interquartile range, expressed with percentiles 25th and 75th; BMI: body mass index; IMT: intima media thickness; PWV: pulse wave velocity; Alx: augmentation index; TC: total cholesterol; TGC: triglycerides; HDL: high-density lipoproteins; LDL: low-density lipoproteins.

Statistical analyses

The qualitative parameters are expressed as absolute frequency and percentage (%). Quantitative parameters are expressed as medians and interquartile range (IQR: percentile 25th–75th). Standardized differences (STD) were also reported to assess balance between groups. STD >10% indicates unbalance. In continuous parameters, STD was calculated based on medians.

Univariate and multivariate logistic models were used to estimate odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals (CI) to assess the association of the risk factors and hip fracture. The parameters included in the multivariate logistic model were included by clinical criteria.

With a sample size of 103 patients per group, we will have a statistical power of 80% to detect a differential effect between cases and controls in terms of odds ratio of 2.24, assuming an exposure in the controls of 30% and a level of 5% bilateral significance.

Statistical significance was established as $p < 0.05$. All the analyses were performed using the SAS v9.4 statistical package (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Results

We included 95 age- and sex-matched patients per group. The median age in both groups was 82 [79–87] years, with a predominance of females (77.9%). The characteristics of the two groups are shown in Table 1. Both groups had similar ratio of previous vertebral fracture (33.7% vs. 25.3%, $p = 0.209$).

The most prevalent cardiovascular risk factor in both groups was blood hypertension (>65% of patients).

No differences were found concerning on prevalence known cardiovascular disease in both groups, which was about 25%.

Hip fracture was unbalanced on carotid plaques compared to controls (15 vs. 8, STD = 38.6%). PWV was balanced between groups (STD = 4%), despite the prevalence of PWV >10 m/s [34] was higher than 85% in both groups.

In the multivariate analysis of risk factors and cardiovascular disease, significant differences were observed in smoking habit and levels of cholesterol and triglyceride compared with the control group. There is no difference in the other cardiovascular risk factors and no increase in cardiovascular disease in patients with femur fracture. As well as, the analysis showed that the presence of carotid plaques was associated with hip fracture [OR: 3.25 (95% CI: 1.06–9.97); $p = 0.039$] (Table 2).

Discussion

In the present study old patients with hip fracture had significantly more carotid plaques than individuals without hip fracture. In the multivariate analysis, the existence of carotid plaques remained significant related to the presence of hip fracture. Conversely, neither other subclinical arteriosclerotic parameters, nor the presence of established cardiovascular disease, were related with the existence of hip fracture. However plaques are associated with age, even in middle-aged people with low–moderate cardiovascular risk.¹⁸

We highlighted the main studies in concordance with our results: the study of Hamada et al.¹² demonstrated, in a sample of Japanese middle-age (mean age 56.1 years) women, an increase of echogenic carotid plaques in patients who developed osteoporotic fracture (vertebral or hip fracture) or had lower bone

Table 2

Multivariate analysis of the assessment of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease between groups.

Parameters	Odds ratio (95% CI)	p-Value
Smoking	3.17 (1.26–7.93)	0.013
Hypertension	1.38 (0.72–2.62)	0.332
Diabetes mellitus 2	0.55 (0.26–1.15)	0.281
Dyslipemia	TC: 0.67 (0.57–0.78)	<0.001
(mg/dl)	HDL: 0.91 (0.88–0.94)	<0.001
	LDL: 0.58 (0.46–0.72)	<0.001
	TGC: 0.97 (0.92–1.03)	0.3587
Coronary heart disease	0.56 (0.19–1.66)	0.292
Stroke	1.75 (0.51–5.98)	0.572
Dementia	1.43 (0.54–3.75)	0.469
Carotid plaques	3.25 (1.06–9.97)	0.039
cIMT (mm)	1.01 (0.86–1.2)	0.867
PWV (m/s)	1.02 (0.86–1.21)	0.819
Alx (mmHg)	1.01 (0.98–1.03)	0.737
Mean central arterial pressure (mmHg)	0.97 (0.74–1.27)	0.822

TC: total cholesterol; TGC: triglycerides; HDL: high-density lipoproteins; LDL: low-density lipoproteins; IMT: carotid intima media thickness; PWV: pulse wave velocity; Alx: augmentation index; FDR: false discovery rate adjusted p-values.

mineral density (BMD) during a 10-years follow-up period. In the study of Naves et al.¹³ done in Spanish middle-age population, the severity of aortic calcification, assessed by X-ray, was associated with osteoporotic fractures, specially vertebral fractures. Other interesting prospective studies showed that severe aortic calcifications were associated with prevalent osteoporotic fractures in both sexes.^{14,15,26} On the contrary, Samelson et al.¹⁶ did not found relationship between the severity of aortic calcification and risk of hip fracture. It is important to notice that last study was retrospective and the interpretation of calcifications were using old radiographies, which can lead to interpretation bias.¹⁷ As mentioned before, all previous studies included middle-aged patients, and most of them used aortic calcification, assessed by X-ray, in order to evaluate arteriosclerosis. Our study is focused on elderly population, and they were evaluated with ultrasound technique, and arterial tonometry.

The relation of arterial stiffness with risk of osteoporosis and bone fracture is not well established. Most studies have been performed in Asian and women populations, and especially related to osteoporosis or fracture risk.²⁷ Arterial stiffness measured by means of PWV is considered the gold standard procedure.^{22,23} We found that the prevalence of a PWV >10 m/s (as standard cut-off value for carotid-femoral PWV in the prediction of cardiovascular events)^{24,25} was higher than 85% in both groups, without showing differences between them. That maybe due to old age and high prevalence of hypertension in all patients studied, as the most important factors for arterial stiffness,^{22,23} despite having or not hip fracture.

Analyzing the other subclinical arteriosclerotic parameters, no differences were found related to cIMT between groups in present study. Previous studies that have evaluated possible associations between low BMD or hip fracture with different measurements of subclinical arteriosclerosis have controversial results. That could be due to different characteristics of the samples (ages, sizes), retrospective/prospective/population-based/cross-sectional designs, etc. Our results are similar to a substudy of the Rancho Bernardo Study.¹⁷ This population-based study was done in a huge age range of individuals (30–97 years; mean age 74 years) and assessed ankle brachial blood pressure index (ABI). They concluded that an ABI lower or equal to 0.9 was not related to osteoporotic fractures. Instead, the results of a sub-analysis from the Cardiovascular Health Study¹¹ (mean age 75.7 years) showed that the increase of the cIMT was related to the risk of hip fracture in old patients with and without previous cardiovascular disease, and independent of its association with higher BMD.

Differences could be due to the large size sample (5193 individuals), and its longitudinal design.

We found a high prevalence of cardiovascular disease (25% of patients in each group) in line with other studies.²⁸ No differences were found between patients with hip fracture and controls. The relationship between having a fracture and developing cardiovascular disease is well studied²⁹ but opposite is not frequently analyzed. In this metanalysis low BMD and fractures seems to be related with a moderately increased risk of CVD. The precise mechanisms that may underlie the relationship between low BMD and CVD are unknown, which could be partly explained by some common pathophysiological pathways.^{3,4} Results from the review of Laroche et al.⁴ suggest causality between having previous peripheral arterial disease or ischemic heart disease and developing a hip fracture. Our different results are maybe interfered by other risk factors in both groups (genetic, epidemiologic, psychosocial stress, other inflammatory disorders, etc.) that may will confound.^{30,31} The study demonstrates a difference in cardiovascular risk factors between groups. Dyslipidemia and type II diabetes are more frequent in the control group (less subclinical disease) and instead, the prevalence of smoking habit in the study group. Smoking consumption is a known risk factor for osteoporosis and it is important in the pathophysiology of both processes.³²

In the present study, we made a comprehensive assessment of vascular risk in hip fracture patients and controls, addressing vascular risk factors, subclinical vascular lesions, and established cardiovascular disease. The strength of our cross-sectional prospective study is that we have consecutively included a representative sample of elderly people (mean age 82 years; >70% women; >60% hypertensives). Often, these are the patients admitted for a hip fracture in a hospital in most industrialized countries. In addition, compared to previous studies, our patients have been thoroughly examined for subclinical vascular lesion (IMT, carotid plaques, arterial stiffness parameters) being at this moment the most completed study of subclinical vascular alterations and risk of hip fracture performed.

This cross-sectional study excluded patients with severe dementia who probably had a high vascular disease: however, by excluding them as well in the control group, we consider there was no selection bias. Our results are exclusively for hip fracture risk, none evaluating other osteoporotic fractures, like vertebral fractures, that maybe are associated with severe cardiovascular alterations.

In conclusion, older patients with hip fracture had higher arteriosclerotic alterations, especially an increase in atherosclerotic plaques. No increase in cardiovascular diseases had been found in patients with hip fracture compared to controls. Both groups had high prevalence of cardiovascular disease that could be due to other factors.

More studies are needed in this age-group of patients with hip fracture to enhance the results of our study and to optimize primary prevention of hip fractures, especially in those patients with high cardiovascular risk and vice versa.

Ethical approval

The research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. Subjects have given their written informed consent and that the study protocol was reviewed and approved by Comité de Ética de la investigación from Hospital Clinic de Barcelona (HCB/2017/0416).

Funding

ACR was awarded with the grant “Ajut a la Recerca Josep Font” 2017–2020.

Authors' contributions

ACR: conception of the study, acquisition of data, interpretation of data, drafting the initial manuscript.

MNL: acquisition of data, interpretation of data, reviewed the manuscript for intellectual content.

CSB: reviewed the manuscript for intellectual content.

VS: statistical analysis, interpretation of data, reviewed the manuscript.

ASL: acquisition of data, reviewed the manuscript.

MCB: reviewed the manuscript for intellectual content.

ALS: conception of the study, study supervision, reviewed the manuscript for intellectual content.

Conflict of interest

All the authors declare no conflict of interest.

Data availability statement

All data generated or analysed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

Consent for publication

Not applicable.

References

- Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:79. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-79>.
- Borgström F, Karlsson L, Orstadius G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:59. <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>.
- Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:529–43. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.36>.
- Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84:427–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.022>.
- Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1998–2003. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.2001.100.229>.
- Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Greenland P, McEvoy JW, Cushman M, Dardari Z, et al. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2018;278:217–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.034>.
- Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1059–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.034>.
- Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Castellino P, Signorelli SS. Peripheral artery disease and osteoporosis: not only age-related (review). *Mol Med Rep*. 2018;18:4787–92. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2018.9512>.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459–67. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
- de la Sierra A, Sierra C, Murillo M, Aiello TF, Mateu A, Almagro P. Pulse wave velocity and blood pressure variability as prognostic indicators in very elderly patients. *J Clin Med*. 2023;12:1510. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12041510>.
- Barzilay JI, Buzkova P, Cauley JA, Robbins JA, Fink HA, Mukamal KJ. The associations of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease with hip fracture risk and bone mineral density in elderly adults. *Osteoporos Int*. 2018;29:2219–30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4611-9>.
- Hamada M, Kajita E, Tamaki J, Kouda K, Sato Y, Tachiki T, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Maturitas*. 2020;131:40–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.10.010>.

- Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19:1161–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0539-1>.
- Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *J Bone Miner Res*. 2008;23:95–102. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070903>.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med*. 2006;259:598–605. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x>.
- Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, Hannan MT, O'Donnell CJ, Kiel DP. Vascular calcification in middle age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1449–54. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070519>.
- von Mühlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2009;20:2071–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0912-3>.
- Bermúdez-López M, Martínez-Alonso M, Castro-Boqué E, Betriu A, Cambray S, Farrás C, et al. Localización y carga de ateromatosis subclínica en población con un riesgo cardiovascular bajo-moderado: estudio ILERVAS. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:1043–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.015>.
- Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:1086–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2012.04.026> [in English, Spanish].
- Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, López P. Grosor íntima-media en una muestra de mediana-avanzada edad de la población general Española [Intima-media thickness in a middle-old age sample of the Spanish general population]. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:111–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.09.005> [in Spanish].
- Paine RM. Pulse-wave velocity as an index of aging in the cardiovascular system. *J Gerontol*. 1948;3:303–5. <http://dx.doi.org/10.1093/geronj/3.4.303>.
- Sánchez-Martínez M, Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Pulse wave velocity and central blood pressure: normal and reference values in older people in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:1084–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.011> [in English, Spanish].
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–605. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
- Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JJ, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:43–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.016> [in English, Spanish].
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chwienyzyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445–8. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>.
- Kim SH, Kim YM, Cho MA, Rhee Y, Hur KY, Kang ES, et al. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int*. 2008;82:411–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-008-9141-6>.
- Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, et al. Increasing risk of osteoporotic fracture is associated with vascular dysfunction and abnormal vascular structure in both men and women. *Circ J*. 2017;81:862–9. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1236>.
- Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JJ, Mora-Simón S, Pérez-Archaeoderra D, et al. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovascular en mayores de 65 años de un área urbana: estudio DERIVA [Prevalence of cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors in older than 65 years persons in an urban area: DERIVA study]. *Aten Primaria*. 2013;45:349–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.01.012> [in Spanish].
- Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1126–35. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3089>.
- Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of measurable variable cardiovascular disease' risk factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14:153–63. <http://dx.doi.org/10.2174/1573403X14666180222102312>.
- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299–310 [in Spanish; PMID: 18361904].
- Hou W, Chen S, Zhu C, Gu Y, Zhu L, Zhou Z. Associations between smoke exposure and osteoporosis or osteopenia in a US NHANES population of elderly individuals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1074574. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1074574>.

DISCUSIÓ

Les fractures de maluc són molt prevalents i s'associen a elevats costos socials i sanitaris, Les fractures per fragilitat causen dolor, discapacitat amb la corresponent pèrdua de independència i tenen un impacte significatiu en la qualitat de vida, per això és important establir estratègies per poder disminuir el risc de tenir un episodi.

Les polítiques de salut pública centrades en disminuir la incidència de fractures de maluc han de estar dirigides a millorar el benestar de la població anciana, la prevenció de la osteoporosis i la prevenció de caigudes.

En els últims anys les autoritats sanitàries s'han centrat principalment en promoure estratègies de prevenció secundària de noves fractures i per això s'han creat les UCS (Unitats de coordinació de fractures) també conegudes com a FLS (*Fracture Liaison Services*), unitats multidisciplinàries que tenen com a objectiu identificar, diagnosticar, tractar i fer un seguiment dels pacients que han presentat una fractura osteoporòtica per tal de evitar nous episodis futurs. Aquestes unitats han demostrat una adequada costo-efectivitat en els diversos territoris on s'han implantat. La principal fractura diagnosticada i tractada a Catalunya per les UCS són les fractures de maluc (casi el 50%) (162).

La detecció i inici de tractament precoç de la osteoporosi és el més important, ja que el risc de nova fractura és molt més alt en el primer any de la fractura sentinella, és el que s'anomena risc imminent de fractura. Aquest risc sobretot és més elevat en el cas que la fractura inicial sigui vertebral. En l'estudi PREFRAOS (*PREvalence of FRAgility fractures and OSteoporosis treatment*), realitzat en pacients majors de 70 anys a través de dades procedents de centres d'atenció primària d'Espanya, s'observa que el temps de la primera a la segona fractura per fragilitat és de 3.4 anys en homes i de 5.3 anys en dones (163). Per tant una adequada detecció i tractament precoç pot ser clau per evitar nous esdeveniments (164,165).

Malgrat tots aquests esforços encara s'està lluny d'aconseguir el tractament de l'osteoporosi en totes les fractures, és el que s'anomena "gap de tractament". En un estudi realitzat el 2017 per la International Osteoporosis Foundation (IOF) amb dades

dels països de la Unió Europea, es va demostrar que el 73% de les dones i el 63% dels homes no rebia tractament després de la primera fractura (13). Aquestes dades es corroboren a nivell nacional mostrant que el “gap de tractament” en homes és major que en dones (163).

Cal destacar que una gran part dels pacients que inicien tractament no fan seguiment per especialistes i acaben abandonant els fàrmacs (45.1%), sobretot aquells que reben bifosfonats orals (163).

Aquestes dades són destacables per justificar la creació de FLS en les àrees de salut amb l'objectiu de disminuir aquest alt percentatge de pacients sense tractament.

En canvi, les estratègies de prevenció primària, no han demostrat tanta efectivitat i la seva implementació territorial no és homogènia. Si bé hi han múltiples estudis valorant factors de risc i escales o eines validades internacionalment, no hi ha cap estratègia únicament centrada i específica per a població anciana i s'ha observat que les estratègies actuals de prevenció primària no han estat efectives per disminuir el risc de fractura ja que any rere any va augmentant el nombre de pacients ancians que ingressen als serveis de traumatologia per una fractura per fragilitat.

La prevenció primària es basa en la identificació dels grups poblacionals de risc (tant de osteoporosis com de caigudes) i poder actuar sobre els factors modificables i controlar les patologies i substituir els tractaments que poden incrementar el risc de fractura. Per això s'usen les escales de predicció del risc de fractura, essent el FRAX® la més emprada i validada a nivell mundial. Aquestes eines de valoració del risc combinen paràmetres clínics i densitomètrics. Aquestes escales han demostrat tenir un valor predictiu limitat en la nostra població, sobretot en la prevenció de fractures osteoporòtiques majors i en el grup de població més anciana (166). Per la qual cosa, la investigació en aquest camp és molt important i és l'objectiu dels treballs exposats en aquesta tesi. No obstant, malgrat la manca de discriminació en la població més envellida, les principals societats científiques recomanen el seu us per a definir el grau de risc de desenvolupar una fractura. En aquest cas, es considera pacient d'alt risc de fractura quan el risc quantificat per l'eina FRAX® per a fractura de maluc sigui $\geq 3\%$ i per fractures majors osteoporòtiques $\geq 7.5\%$ si es disposa de DMO i ≥ 10 si no disposem de densitometria òssia

prèvia. En els pacients de alt risc, es recomana realitzar una DMO i valorar mitjançant una radiografia de columna dorso-lumbar la presència de fractures vertebrals asimptomàtiques i iniciar tractament específic contra l'osteoporosi precoçment (47,167). En el mateix estudi mencionat prèviament (13), dels pacients que van presentar una fractura osteoporòtica, només l'11% de dones i el 3% de homes rebien tractament previ per la osteoporosis. En l'estudi local PREFRAOS, s'observa que el 39% dels pacients que presentaven una fractura per fragilitat no havien rebut tractament anti-osteoporosis previ (163). Per tant, la gran part dels pacients amb fractura no rebien tractament per una osteoporosis i risc de fractura probablement ja incipients. En un altre estudi també realitzat a la Unió Europea, s'observa que dels pacients que presentaven una fractura, només el 69% dels que tenien diagnòstic previ de osteoporosis, rebien tractament i si en canvi, no es coneixia la presència de osteoporosis, només el 6% realitzava tractament (168).

Tampoc hi han clares estratègies per a la prevenció de caigudes més enllà de campanyes de conscienciació a nivell poblacional. A mesura que passen els anys es perd funció muscular, capacitat d'equilibri, propiocepció i estabilitat de les extremitats. El 5-10% dels ancians que presenten una caiguda a conseqüència d'ella presenten una fractura o una lesió cerebral traumàtica. El 25% dels majors de 65 anys, presenten una caiguda en l'últim any (169). La major part de les caigudes es produeixen en els domicilis i la gran part són previsible i per tant, es poden prevenir (170). Fomentar l'activitat física combinant exercicis de força, balanç i resistència física ha demostrat junt a la modificació, l'adaptació de l'entorn habitual de la persona anciana, revisió de la visió i de la medicació crònica, són les claus per disminuir les caigudes i per tant les seves greus conseqüències (171–173). Recentment, s'estan creant en diferents centres hospitalaris o centres d'atenció intermèdia, les unitats multidisciplinàries de prevenció de caigudes i reeducació de la marxa. Aquestes però, es solen centrar en pacients que ja han presentat una fractura per fragilitat. Recentment s'han publicat les "World Guidelines for falls prevention and management for older adults" en que diferents representats de societats científiques internacionals (96 experts de 39 països dels 5 continents) han establert recomanacions amb diferents nivells de evidència útils per a tots els

professionals sanitaris per identificar i prevenir caigudes en població anciana i s'ha estratificat el risc individual de caiguda (174).

Amb els dos estudis realitzats i que són objecte de la tesis doctoral que presentem, es responen els objectius plantejats d'ampliar els coneixements existents en les característiques pròpies de la població més envellida amb i sense fractura osteoporòtica de maluc. L'objectiu final és poder establir un subgrup de pacients que tenen major risc de fracturar-se i amb això, poder actuar més específicament des de tots els nivells de l'assistència sanitària, tant en millorar la salut òssia com en la prevenció de caigudes.

En el primer treball "**Predictive factors of osteoporotic hip fracture in octogenarians**" s'han valorat de manera conjunta i global els paràmetres propis dels pacients ancians. S'han recollit dades epidemiològiques, clíniques, antropomètriques, analítiques i també s'ha realitzat la valoració de la osteoporosi mitjançant la densitometria òssia, i s'ha usat el TBS per avaluar la qualitat òssia així com la morfometria vertebral per descartar la presència de fractures vertebinals asimptomàtiques. També s'ha realitzat la valoració de sarcopènia mitjançant el càlcul de la massa muscular usant la impedanciometria i la mesura la força de premsió mitjançant el Hand Grip (criteris EWGSOP de Sarcopènia confirmada (126)).

La importància d'aquest treball es troba en l'anàlisi exhaustiu de tots els factors esmentats prèviament i la seva relació amb l'aparició de fractura de maluc en població octogenària. S'ha emprat la metodologia casos-controls aparellats per edat i sexe (+/-2 anys) per trobar significació estadística i realitzar l'anàlisi multivariat.

Els resultats destaquen la importància d'avaluar l'estat nutricional dels pacients ancians així com una adequada valoració dels síndromes geriàtrics, ja que s'ha observat que els pacients malnodrits i amb disminució de l'agudesia visual no corregida, presenten un major risc de fractura osteoporòtica. Aquests resultats són importants ja que ambdós paràmetres es poden prevenir i revertir. Per a diagnosticar aquests pacients amb major risc s'ha de realitzar una adequada valoració geriàtrica i una analítica bàsica, paràmetres que són fàcilment executables per a qualsevol clínic.

Amb l'avanç de l'edat es produeixen alteracions fisiològiques que encara es veuen incrementades amb patologies neurodegeneratives i que comporten una disminució de les ingestes. Es produeix anorèxia, abúlia, xerostomia, alteracions en la masticació, disfàgia, sedentarisme, etc. També poden influir en els hàbits alimentaris problemes econòmics i socials (175).

Hi ha diferents eines per avaluar l'estat nutricional dels pacients. En el cas de l'estudi realitzat ens hem basat en detectar malnutrició mitjançant l'escala CONUT®, una eina objectiva i fàcilment reproduïble a les consultes externes de qualsevol facultatiu i que únicament precisa d'una analítica sanguínia que inclogui els nivells d'albumina, de colesterol total i el recompte absolut de limfòcits, amb aquests paràmetres es diagnostica malnutrició i es pot definir el grau (lleu, moderat o greu). Aquesta escala ha estat validada en múltiples patologies, és observador independent i recentment s'ha demostrat la seva eficàcia en el pronòstic dels pacients amb fractures osteoporòtica així com en altres patologies (176–179).

Taula 4: Índex de malnutrició de Conut. Classificació segons graus de Malnutrició (177).

Paràmetre	Normal	Baix	Moderat	Sever
Albumina en sang (g/dl)	3,5- 4,5 0 punts	3- 3,49 2 punts	2,5- 2,9 4 punts	<2.5 6 punts
Colesterol Total (mg/dl)	>180 0 punts	140-180 1 punt	100-139 2 punts	<100 3 punts
Recompte de Limfòcits total (/ml)	>1600 0 punts	1200-1599 1 punt	800-1199 2 punts	<800 3 punts
Puntuació total del cribatge	0-1	2-4	5-8	9-12

La carència de proteïnes en la dieta afecta tant a la massa muscular i la força com en l'absorció per part de l'intestí del calci de la dieta. La Societat Europea de Nutrició Clínica

i Metabolisme (ESPEN) recomana per a persones grans sanes, una ingesta de almenys 1,0-1,2 g de proteïnes/kg de pes corporal/dia i en el supòsit de tenir una malaltia aguda o crònica, 1,2 a 1,5 g de proteïnes/kg de pes corporal/dia (180). Estudis previs ja descriuen la relació entre grau de ingesta proteica i el risc de fractura, essent major el risc quan menys ingesta es produeix (63).

Dins de la valoració nutricional que hem realitzat en l' estudi, s'ha observat que el dèficit de folats, trastorn comú en població anciana (aproximadament el 10% dels pacients majors de 65 anys (181)), també és més present en els pacients amb fractura de maluc que en aquells sense.

El dèficit d'àcid fòlic produeix un increment homocisteïna i aquesta produeix disfunció de l'endoteli dels vasos sanguinis a través de la formació de radicals lliures i altres substàncies pro inflamàtores que estimulen l'agregació plaquetària i la formació de trombus i això produeix afectació òssia amb un empitjorament de la DMO (182).

En contra de l'esperat, en el nostre estudi no hem trobat que el dèficit de 25-OH vitamina D es relacioni amb un major risc de fractura. Això és degut a que observem un dèficit global en ambdós grups, essent però més pronunciat en el grup de pacients fracturats (14.7 ng/ml vs. 20.85 ng/ml). Aquestes diferències tot i ser significatives, no són discriminatòries dins de l'anàlisi multivariat. La deficiència de vitamina D és endèmica en el nostre medi i és clau per mantenir l'eix fosfo-càlcic. Es consideren valors adequats els que es troben en el rang de 30-70 ng/ml, per sota de 20 ng/ml es considera insuficiència i de 21-29 ng/ml com a deficiència (183). Les principals causes del dèficit en població anciana són la falta d'absorció a través del sol i la falta de ingesta. En estudis epidemiològics es descriu que la carència de vitamina D és present en el voltant del 50-85% dels ancians i sent més prevalent en dones (184,185). Probablement si en el nostre estudi s'hagués analitzat el dèficit de vitamina D com a rang de insuficiència vs. deficiència enlloc de dèficit global, les diferències entre ambdós serien significatives.

Un altre factor que s'associa a malnutrició proteica és la sarcopènia o pèrdua de massa i funció muscular, patologia que afecta al 35% dels pacients ingressats per fractura de maluc (186). Durant el procés de envelliment, es produeix una alteració de l'homeòstasi de les proteïnes provocant un desequilibri entre els processos anabòlics i catabòlics de

producció d'aquestes. Això comporta una disminució de la mida i el nombre de les fibres musculars tipus II juntament amb la infiltració muscular per greix, disminuint la contractilitat. També hi ha altres factors que contribueixen a la pèrdua de la capacitat muscular com són la disfunció de la unió neuromuscular, els processos inflamatoris, la resistència a la insulina, la disminució del nombre d'unitats motores, les disfuncions mitocondrials i l'estrès oxidatiu (187). En el nostre estudi, tot i que la sarcopènia és més prevalent en el grup de pacients amb fractura de maluc ($p < 0.001$), no és factor de risc "per se" de fractura.

La presència de fractures osteoporòtiques no de maluc, també són més prevalents en el grup de pacients amb fractura (42.1% vs. 24.2%), essent la fractura prèvia més prevalent en ambdós grups, la fractura vertebral, clínica o asimptomàtica, aquesta ultima diagnosticada per morfometria vertebral (24). No obstant no hem demostrat que sigui factor independent de fractura.

Un altre factor que es va estudiar era la DMO mesurada per T-score (1) així com la qualitat òssia mesurada amb el TBS (92). Únicament hi ha un estudi previ que analitza en TBS en població anciana (rang d'edat 70-80 anys) i els resultats són dispars en comparació amb els nostres (91). En la nostra mostra, ambdós grups presenten el TBS alterat però les diferències en valor absolut no són significatives, probablement perquè la nostra població és més envellida. En canvi, igual que en els nostres resultats, la DMO mesurada en coll de fèmur si que és menor i estadísticament significativa en el grup de pacients fracturats, però tampoc és factor independent de risc de fractura. Amb l'envelliment poblacional, es produeix un deteriorament tant de la DMO com de la microarquitectura òssia (188), probablement per això la nostra població presenta tant deteriorat el TBS que no discrimina el major risc de fractura.

L'estudi "**Clinical and subclinical arteriosclerotic disease in octagenarians with hip fracture. A case-control study**", s'ha realitzat per respondre al segon objectiu de la tesi.

En ell, hem analitzat exhaustivament les relacions entre factors de risc vascular, lesions vasculars clíniques i lesions vascular subclíniques amb el risc de fractura de maluc. Les

lesions vasculars subclíniques han estat mesurades mitjançant el càlcul del gruix de la capa intima mitja de la artèria caròtida interna (cIMT) (189,190), la detecció de plaques d'aterosclerosi en l'artèria caròtida, el bulb i la artèria caròtida interna, així com la detecció de la rigidesa arterial mitjançant el càlcul de la velocitat de la ona del pols (PWV) i l'Índex d'augmentació (Aix) (191–193). La força del nostre estudi prospectiu transversal és que hem inclòs consecutivament una mostra representativa de gent gran (edat mitjana 82 anys; > 70% dones; > 60% hipertensos); a més a més, la presència de malaltia cardiovascular establerta és similar en els dos grups (25%) i està en línia amb estudis poblacionals nacionals (116). Una altre fortaleza ha estat l'anàlisi exhaustiu de la patologia cardiovascular clínica i subclínica (IMT, plaques caròtides, paràmetres de rigidesa arterial), sent en aquest moment l'estudi més complet en l'anàlisi d'alteracions vasculars subclíniques en pacients ancians amb fractura de maluc.

Tant la presència de lesions cardiovasculars com la osteoporosis, augmenten amb l'envelliment i ambdós processos comparteixen mecanismes fisiopatològics i factors de risc comuns (98), per això un dels objectius del nostre estudi, va ser poder estudiar la relació entre ambdues patologies, sobretot centrant-nos en la fractura de maluc, ja que aquesta no ha estat tant estudiada com la relació entre lesions vasculars i la presència de fractura vertebral.

Fruit de la nostra investigació, hem observat que els ancians que presenten plaques carotídies, tenen major risc de fractura de maluc. Per contra, ni altres paràmetres arterioescleròtics subclínic, ni la presència de malaltia cardiovascular establerta o factors de risc vasculars, es van relacionar amb un major risc de presentar una fractura de maluc, probablement per l'alta càrrega de malaltia cardiovascular clínica en els dos grups.

Amb l'envelliment es produeix dipòsit de calci en l'endoteli vascular que produeixen una alteració del flux sanguini i de l'arribada dels nutrients necessaris per el correcte funcionament dels òrgans i sistemes (98). En aquest cas, la presència de aterosclerosi altera l'equilibri osteoblast-osteoclasts i produeix un estat pro inflamatori activant cascades de citocines que provoquen una inhibició de la diferenciació osteoblàstica i per altre banda, un augment de la diferenciació dels precursors osteoclàstics (194). Les

calcificacions són lesions excèntriques i deformant la llum vascular i formades per una capa fibrosa, macròfags plens de colesterol i dipòsits de lipoproteïnes així com infiltració de cèl·lules inflammatòries i ruptura de les fibres elàstiques de manera localitzada (98).

La disfunció endotelial i la rigidesa arterial es poden desenvolupar simultàniament però també la rigidesa arterial pot ocórrer abans de la disfunció endotelial. Amb l'envelliment i la hipertensió arterial, es produeix un increment de la rigidesa arterial que contribueix de manera directe o indirecte a activar el remodelat vascular, accelera la formació d'ateroma, la disfunció endotelial, l'estrès oxidatiu i la ruptura de la placa d'aterosclerosi provocant un accident aterotrombòtic. (195,196).

En la nostra mostra observem que un gran percentatge de pacients de ambdós grups (>85%) presenten valors de rigidesa arterial (mesurat per el PWV) >10 m/s (193). Probablement, això sigui degut a l'edat avançada i l'alt percentatge d'hipertensos en la mostra, i aquesta sigui la causa per la qual no trobem diferències en aquest paràmetre. En canvi, els pacients amb fractura de maluc desenvolupen més plaques d'ateroma en comparació amb els controls, condicionant un pitjor flux vascular ossi que altera l'intercanvi de nutrients i la relació osteoblast-osteoclast, abans mencionada.

Destaquem els principals estudis en concordança amb els nostres resultats: L'estudi de Hamada et al (113) va demostrar, en una mostra de dones japoneses de mitjana edat, un augment de la presència de plaques caròtides en aquells que van desenvolupar una fractura osteoporòtica o que presentaven una DMO més baixa durant el període de seguiment. En l'estudi de Naves (114) realitzat en població de mitjana edat espanyola, la gravetat de la calcificació aòrtica, avaluada per raigs X, es va associar amb fractures osteoporòtiques, especialment fractures vertebrals. Per contra, Samelson et al (197) no van trobar relació entre la gravetat de la calcificació aòrtica i el risc de fractura de maluc. És important notar que l'últim estudi va ser retrospectiu, i la interpretació de les calcificacions va ser utilitzant radiografies antigues, la qual cosa pot provocar un biaix interpretatiu. Com s'ha esmentat abans, tots els estudis previs van incloure pacients de mitjana edat, i la majoria d'ells van utilitzar la calcificació aòrtica, avaluada per raigs X, per avaluar l'aterosclerosi. El nostre estudi està enfocat a la població d'edat avançada, i es va avaluar amb tècnica d'ecografia i tonometria arterial.

En la major part dels estudis, es descriu molt bé la relació entre presentar una fractura de maluc i a posteriori desenvolupar patologia clínica cardiovascular però pocs estudis han avaluat la relació entre presentar patologia cardiovascular prèvia i posteriorment desenvolupar osteoporosis i/o fractura osteoporòtica. Els resultats de la revisió de Laroche et al (122) suggereixen causalitat entre presentar malaltia arterial perifèrica prèvia o cardiopatia isquèmica i desenvolupar una fractura de maluc a posteriori. La diferència de resultats entre el nostre estudi i els estudis revisats es pot deure a que la nostra mostra està focalitzada en una població més envellida i de raça caucàsica, com a principals diferències amb els altres estudis publicats. Ambdós grups presenten un percentatge de pacients amb patologia cardiovascular prèvia del 25%, que es un percentatge similar a altres estudis en aquest grup poblacional (116).

Com a limitacions dels estudis presentats destaquem que no s'han recollit dades de la data de la darrera fractura (risc imminent de fractura (48)), paràmetre que ha demostrat ser molt important en altres estudis, però donat que la major part eren fractures vertebrals i majoritàriament asimptomàtiques, no ha estat possible recollir aquesta dada. Una altre limitació ha estat que en tots dos grups s'ha exclòs una part de població amb alt risc de fractura que són els pacients amb elevada dependència funcional que degut a aquest problema no han pogut fer el seguiment i les proves complementàries així com s'han exclòs aquells pacients amb demència avançada que probablement tenien una malaltia vascular elevada. Tanmateix, en excloure'ls també en el grup control, considerem que no es va produir un biaix de selecció. Tot i això, considerem que les nostres dades serien extrapolables a aquest grup de pacients exclosos ja que tenen un alt índex de malnutrició i de fractures.

Per altre banda, i en consonància amb la abundant recerca publicada, els nostres resultats són exclusivament per al risc de fractura de maluc, mentre que altres fractures osteoporòtiques com les vertebrals estan associades a alteracions cardiovasculars greus que nosaltres en el maluc no hem trobat, no obstant que en la nostra mostra el 33% de pacients amb fractura de maluc i el 25% dels que no la presentaven, tenien concomitantment una fractura vertebral.

Per tant, amb els resultats dels estudis presentats en aquesta tesi doctoral junt als coneixements previs sobre factors de risc de fractura de maluc, s'obre una finestra per ajudar a millorar la detecció més específica centrada en les persones octogenàries amb alt risc de fractura, i a més aquests resultats permeten poder fer aquesta detecció des de tots els nivells assistencials, ja que són valoracions senzilles d'aplicar. Una proposta que es podria realitzar és la identificació d'aquests pacients amb un codi compartit com és ara l'existent PCC/MACA (pacients crònics complexos/ Model d'atenció a la cronicitat avançada), per a tal de que tots els professionals que atenguin al pacient coneguin que té un alt risc de fractura i es reforci les mesures preventives centrades en revertir els síndromes geriàtrics i l'estat nutricional, així com la prevenció de caigudes (198). En aquesta línia, l'OMS va publicar un document per prendre acció i promoure un envelliment saludable, adaptant els sistemes de salut a les característiques de les persones ancianes i/o amb problemes de salut crònics (199). Per tant, en la mateixa línia, s'han de potenciar els estudis d'investigació en gent gran dirigits a conèixer millor aquest grup poblacional per obtenir millors resultats en salut i qualitat de vida.

CONCLUSIONS

- La malnutrició i la disminució de l'agudesia visual no corregida són factors específics que augmenten el risc de fractura osteoporòtica de maluc en la població octogenària.
- Realitzar una adequada valoració nutricional i la valoració geriàtrica integral i revertir-ne les alteracions detectades, poden ajudar a disminuir el risc de fractura de maluc en població octogenària.
- La densitometria òssia i el TBS no són proves que ens indiquin un major risc de fractura en octogenaris a diferència del que succeeix en altres grups poblacionals.
- La sarcopènia és molt prevalent en població octogenària i no discrimina un major risc de fractura de maluc osteoporòtica.
- Els pacients amb fractura de maluc tenen major prevalença de lesions vasculars arterioescleròtiques que els pacients sense fractura, però això no es correlaciona amb un augment de patologia cardiovascular clínicament establerta.
- S'ha de potenciar la investigació centrada en el pacient octogenari per millorar els resultats en salut i qualitat de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
2. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement. 1984;5(3):6 p.
3. Lewiecki EM, Miller PD, Watts NB (2018) Standard techniques of bone mass measurement in adults. In: Bilezikian JP (ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Wiley, New York, pp 252–259. <https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch32>
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. Bone. 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
5. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone. 2008 Dec;43(6):1115-21. doi: 10.1016/j.bone.2008.08.106.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):785-95. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
7. 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.
8. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al; International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteoporos. 2020 Apr 19;15(1):59. doi: 10.1007/s11657-020-0706-y.
9. Sánchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(2):169-191. doi:10.1016/j.berh.2017.10.001.
10. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
11. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. JAMA. 2001 Jun 6;285(21):2736-42. doi: 10.1001/jama.285.21.2736.
12. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. In WHO Scientific Group (ed) WHO Scientific group Technical Report. World Health Organization, 2007.
13. Khandelwal S, Lane NE. Osteoporosis: Review of Etiology, Mechanisms, and Approach to Management in the Aging Population. Endocrinol Metab Clin North Am. 2023 Jun;52(2):259-275. doi: 10.1016/j.ecl.2022.10.009.
14. 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.
15. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. Osteoporos Int. 2014 Apr;25(4):1267-74. doi: 10.1007/s00198-013-2586-0.

16. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
17. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464-70. doi: 10.1007/s00198-005-0008-7.
18. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):407-13. doi: 10.1007/pl00004148.
19. Surís X, Vela E, Clèries M, Llargués E, Camins J, Larrosa M. Effects of COVID-19 confinement on the incidence and mortality of major osteoporotic fractures: an observational study in Catalonia, Spain. *Arch Osteoporos*. 2022 Nov 28;17(1):150. doi: 10.1007/s11657-022-01193-8.
20. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group; Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrrecht 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.
21. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. 2001 Dec;29(6):517-22. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00614-7.
22. Lewiecki EM, Chastek B, Sundquist K, Williams SA, Weiss RJ, Wang Y, Fitzpatrick LA, Curtis JR. Osteoporotic fracture trends in a population of US managed care enrollees from 2007 to 2017. *Osteoporos Int*. 2020 Jul;31(7):1299-1304. doi: 10.1007/s00198-020-05334-y.
23. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. "Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study". *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 May 28;13:79. doi: 10.1186/1471-2474-13-79.
24. Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21st century. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021 Feb;221(2):118-124. doi: 10.1016/j.rceng.2019.09.013.
25. Sanfèlix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfèlix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone*. 2010 Sep;47(3):610-6. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.015.
26. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Pariente E, Castillo J, Prieto-Alhambra D, et al. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab*. 2018 Jan;36(1):103-110. doi: 10.1007/s00774-017-0812-0.
27. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2239-56. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
28. Feng JN, Zhang CG, Li BH, Zhan SY, Wang SF, Song CL. Global burden of hip fracture: The Global Burden of Disease Study. *Osteoporos Int*. 2023 Sep 14. doi: 10.1007/s00198-023-06907-3.
29. Bartra A, Caeiro JR, Mesa-Ramos M, Etxebarria-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, et al; en representación de los investigadores del estudio PROA. Cost of osteoporotic hip fracture in Spain per Autonomous Region. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;63(1):56-68. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2018.03.005.

30. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury*. 2018 Aug;49(8):1458-1460. doi: 10.1016/j.injury.2018.04.015.
31. Cancio Trujillo JM, Clèries M, Inzitari M, Ruiz Hidalgo D, Santaegugènia González SJ, Vela E. Impacte en la supervivència i despesa associada a la fractura de fèmur en les persones grans a Catalunya. Monogràfics de la Central de Resultats, número 16. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.
32. Surís X, Vela E, Larrosa M, Llargués E, Pueyo-Sánchez MJ, Cancio-Trujillo JM. Impact of major osteoporotic fractures on the use of healthcare resources in Catalonia, Spain. *Bone*. 2024 Mar;180:116993. doi: 10.1016/j.bone.2023.116993.
33. 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.
34. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
35. British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fracture. 2nd ed. British Geriatrics Society; 2007.
36. Bielza R, Fuentes P, Blanco Díaz D, Moreno RV, Arias E, Neira M, et al. Evaluación de las complicaciones clínicas de los pacientes con fractura de cadera y sus factores asociados en una Unidad de Agudos de Ortopediatria [Assessment of clinical complications and their associated factors in hip-fracture patients in an Acute Geriatric Orthopaedic Unit]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018 May-Jun;53(3):121-127. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2018.01.002.
37. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010 Mar;39(2):203-9. doi: 10.1093/ageing/afp221.
38. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003 May;32(5):468-73. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9.
39. Kjærvik C, Gjertsen JE, Stensland E, Saltyte-Benth J, Soereide O. Modifiable and non-modifiable risk factors in hip fracture mortality in Norway, 2014 to 2018 : a linked multiregistry study. *Bone Joint J*. 2022 Jul;104-B(7):884-893. doi: 10.1302/0301-620X.104B7.BJJ-2021-1806.R1.
40. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ 3rd. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int*. 2007 Nov;18(11):1463-72. doi: 10.1007/s00198-007-0429-6.
41. Christensen ER, Clausen A, Petersen TG, Skjødt MK, Abrahamsen B, Möller S, et al. Excess mortality following a first and subsequent osteoporotic fracture: a Danish nationwide register-based cohort study on the mediating effects of comorbidities. *RMD Open*. 2023 Nov 29;9(4):e003524. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003524.
42. Maxwell MJ, Moran CG, Moppett IK. Development and validation of a preoperative scoring system to predict 30 day mortality in patients undergoing hip fracture surgery. *Br J Anaesth*. 2008 Oct;101(4):511-7. doi: 10.1093/bja/aen236.
43. Wiles MD, Moran CG, Sahota O, Moppett IK. Nottingham Hip Fracture Score as a predictor of one year mortality in patients undergoing surgical repair of fractured neck of femur. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):501-4. doi: 10.1093/bja/aeq405.

44. Tarazona-Santabalbina FJ, Ojeda-Thies C, Figueroa Rodríguez J, Cassinello-Ogea C, Caeiro JR. Orthogeriatric Management: Improvements in Outcomes during Hospital Admission Due to Hip Fracture. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 16;18(6):3049. doi: 10.3390/ijerph18063049.
45. Rincón Gómez M, Hernández Quiles C, García Gutiérrez M, Galindo Ocaña J, Parra Alcaraz R, Alfaro Lara V, et al. Hip fracture co-management in the elderly in a tertiary referral hospital: A cohorts study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Jan-Feb;220(1):1-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.04.010.
46. Capdevila-Reniu A. Orthogeriatric units, a model of successful hospital collaboration. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Jan-Feb;220(1):22-23. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.06.007.
47. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
48. 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.
49. Söreskog E, Ström O, Spångéus A, Åkesson KE, Borgström F, Banefelt J, et al. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. *Bone*. 2020 May;134:115286. doi: 10.1016/j.bone.2020.115286.
50. Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. *Osteoporos Int*. 2023 Dec;34(12):2027-2045. doi: 10.1007/s00198-023-06870-z.
51. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):79-92. doi: 10.1007/s00198-018-4732-1.
52. Schousboe JT. Vertebral Fracture Identification as Part of a Comprehensive Risk Assessment in Patients with Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Oct;16(5):573-583. doi: 10.1007/s11914-018-0472-6.
53. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):42-9. doi: 10.1056/NEJMc020719.
54. Kim KM, Lui LY, Cummings SR. Recent fall and high imminent risk of fracture in older men and women. *Age Ageing*. 2022 Jun 1;51(6):afac141. doi: 10.1093/ageing/afac141.
55. Sogaard AJ, Aga R, Holvik K, Meyer HE. Characteristics of fallers who later sustain a hip fracture: a NOREPOS study. *Osteoporos Int*. 2022 Aug 4. doi: 10.1007/s00198-022-06490-z.
56. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Oct;31(10):1817-1828. doi: 10.1007/s00198-020-05517-7.
57. Siddique N, O'Donoghue M, Casey MC, Walsh JB. Malnutrition in the elderly and its effects on bone health - A review. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Oct;21:31-39. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.06.001.
58. Furman EF. Undernutrition in older adults across the continuum of care: nutritional assessment, barriers, and interventions. *J Gerontol Nurs*. 2006 Jan;32(1):22-7. doi: 10.3928/0098-9134-20060101-11.

59. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):542-59. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
60. Drevet S, Bioteau C, Mazière S, Couturier P, Merloz P, Tonetti J, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition in hospital patients over 75 years of age admitted for hip fracture. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014 Oct;100(6):669-74. doi: 10.1016/j.otsr.2014.05.003.
61. van der Sijp MPL, van Eijk M, Krijnen P, Schipper IB, Achterberg WP, Niggebrugge AHP. Screening for malnutrition in patients admitted to the hospital with a proximal femoral fracture. *Injury*. 2018 Dec;49(12):2239-2243. doi: 10.1016/j.injury.2018.09.034.
62. Rizzoli R, Biver E, Brennan-Speranza TC. Nutritional intake and bone health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):606-621. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00119-4.
63. Misra D, Berry SD, Broe KE, McLean RR, Cupples LA, Tucker KL, Kiel DP, Hannan MT. Does Misra D, Berry SD, Broe KE, McLean RR, Cupples LA, Tucker KL, Kiel DP, Hannan MT. Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):345-9. doi: 10.1007/s00198-010-1179-4.
64. Cianferotti L, Bifulco G, Caffarelli C, Mazziotti G, Migliaccio S, Napoli N, et al. Nutrition, Vitamin D, and Calcium in Elderly Patients before and after a Hip Fracture and Their Impact on the Musculoskeletal System: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024 Jun 5;16(11):1773. doi: 10.3390/nu16111773.
65. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002 Nov;102(11):1621-30. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90346-9.
66. Kim BJ, Lee SH, Isales CM, Koh JM, Hamrick MW. The positive association of total protein intake with femoral neck strength (KNHANES IV). *Osteoporos Int*. 2018 Jun;29(6):1397-1405. doi: 10.1007/s00198-018-4451-7.
67. MacDonell R, Hamrick MW, Isales CM. Protein/amino-acid modulation of bone cell function. *Bonekey Rep*. 2016 Aug 10;5:827. doi: 10.1038/bonekey.2016.58.
68. Liu ZM, Huang Q, Li SY, Liu YP, Wu Y, Zhang SJ, Li BL, Chen YM. A 1:1 matched case-control study on dietary protein intakes and hip fracture risk in Chinese elderly men and women. *Osteoporos Int*. 2021 Nov;32(11):2205-2216. doi: 10.1007/s00198-021-05960-0.
69. Shams-White MM, Chung M, Du M, Fu Z, Insogna KL, Karlsen MC, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1528-1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.
70. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, Coxam V, Goltzman D, Kanis JA, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2018 Sep;29(9):1933-1948. doi: 10.1007/s00198-018-4534-5.
71. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D, Michaëlsson K, Pettersson-Kymmer U, Byberg L, et al. Mediterranean diet and hip fracture incidence among older adults: the CHANCES project. *Osteoporos Int*. 2018 Jul;29(7):1591-1599. doi: 10.1007/s00198-018-4517-6.

72. Webster J, Greenwood DC, Cade JE. Risk of hip fracture in meat-eaters, pescatarians, and vegetarians: results from the UK Women's Cohort Study. *BMC Med.* 2022 Aug 11;20(1):275. doi: 10.1186/s12916-022-02468-0.
73. 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.
74. Gourlay ML, Ritter VS, Fine JP, Overman RA, Schousboe JT, Cawthon PM, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Comparison of fracture risk assessment tools in older men without prior hip or spine fracture: the MrOS study. *Arch Osteoporos.* 2017 Oct 20;12(1):91. doi: 10.1007/s11657-017-0389-1.
75. Kim SH, Yi SW, Yi JJ, Kim YM, Won YJ. Association Between Body Mass Index and the Risk of Hip Fracture by Sex and Age: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018 Sep;33(9):1603-1611. doi: 10.1002/jbmr.3464.
76. Lee J, Jung JH, Kim J, Jeong C, Ha J, Kim MH, et al. Associations between body composition and the risk of fracture according to bone mineral density in postmenopausal women: a population-based database cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2023 Nov 8;189(5):527-536. doi: 10.1093/ajph/113.11.1561.
77. Swart KM, van Schoor NM, Lips P. Vitamin B12, folic acid, and bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Sep;11(3):213-8. doi: 10.1007/s11914-013-0155-2.
78. Leboff MS, Narwekar R, LaCroix A, Wu L, Jackson R, Lee J, et al. Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1207-13. doi: 10.1210/jc.2008-1777.
79. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res.* 2007 May;22(5):747-56. doi: 10.1359/jbmr.070210.
80. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2024 Mar;47(3):501-511. doi: 10.1007/s40618-023-02219-9.
81. Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Chapurlat RD. Postmenopausal women with normal BMD who have fractures have deteriorated bone microarchitecture: A prospective analysis from The OFELY study. *Bone.* 2024 May;182:117072. doi: 10.1016/j.bone.2024.117072.
82. Chapurlat R, Bui M, Sornay-Rendu E, Zebaze R, Delmas PD, Liew D, et al. Deterioration of Cortical and Trabecular Microstructure Identifies Women With Osteopenia or Normal Bone Mineral Density at Imminent and Long-Term Risk for Fragility Fracture: A Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 2020 May;35(5):833-844. doi: 10.1002/jbmr.3924.
83. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015 Sep;78:216-24. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016.
84. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2014 Nov;47(2):435-48. doi: 10.1007/s12020-014-0280-4.
85. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int.* 2014 Jun;25(6):1759-64. doi: 10.1007/s00198-014-2685-6.

86. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom.* 2017 Jul-Sep;20(3):334-345. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.019.
87. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, Carrasco JL, Prieto-González S, Cid MC, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1574-1580. doi: 10.1093/rheumatology/kez464.
88. Xue Y, Baker AL, Nader S, Orlander P, Sanchez AJ, Kellam J, et al. Lumbar Spine Trabecular Bone Score (TBS) Reflects Diminished Bone Quality in Patients With Diabetes Mellitus and Oral Glucocorticoid Therapy. *J Clin Densitom.* 2018 Apr-Jun;21(2):185-192. doi: 10.1016/j.jocd.2017.09.003.
89. Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P, Kanterewicz E. Usefulness of the Trabecular Bone Score for assessing the risk of osteoporotic fracture. *Rev Clin Esp (Barc).* 2018 Apr;218(3):121-127. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2017.12.005.
90. Gutierrez-Buey G, Restituto P, Botella S, Monreal I, Colina I, Rodríguez-Fraile M, et al. Trabecular bone score and bone remodelling markers identify perimenopausal women at high risk of bone loss. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Sep;91(3):391-399. doi: 10.1111/cen.14042.
91. Popp AW, Meer S, Krieg MA, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SEMOF cohort study. *Eur Spine J.* 2016 Nov;25(11):3432-3438. doi: 10.1007/s00586-015-4035-6.
92. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2762-9. doi: 10.1002/jbmr.499.
93. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734.
94. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015 Jun;96(6):500-9. doi: 10.1007/s00223-015-9980-x.
95. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use. Plan-les-Outes, Switzerland: Medimaps Group; 2012; Disponible en: <http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDIMAPSUK-WEB.pdf>.
96. Leslie WD, Binkley N, Goel H, McCloskey EV, Hans D. FRAX® Adjustment Using Renormalized Trabecular Bone Score (TBS) from L1 Alone may be Optimal for Fracture Prediction: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom.* 2023 Oct-Dec;26(4):101430. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101430.
97. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005 Nov;20(11):1912-20. doi: 10.1359/JBMR.050711.
98. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Sep;8(9):529-43. doi: 10.1038/nrendo.2012.36.
99. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, et al; GRIO scientific committee. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine.* 2017 Jul;84(4):427-432. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.

100. Danilevicius CF, Lopes JB, Pereira RM. Bone metabolism and vascular calcification. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Apr;40(4):435-42. doi: 10.1590/s0100-879x2007000400001.
101. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Castellino P, Signorelli SS. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age-related (Review). *Mol Med Rep.* 2018 Dec;18(6):4787-4792. doi: 10.3892/mmr.2018.9512.
102. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1998-2003. doi: 10.1161/hq1201.100229.
103. Kim SH, Yi SW, Yi JJ, Kim YM, Won YJ. Association Between Body Mass Index and the Risk of Hip Fracture by Sex and Age: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018 Sep;33(9):1603-1611. doi: 10.1002/jbmr.3464.
104. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005 Oct 15;96(8):1059-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034. .
105. Kang K. Low bone mineral density is associated with intracranial posterior circulation atherosclerosis in women. *Bone.* 2015 Dec;81:669-674. doi: 10.1016/j.bone.2015.09.016.
106. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014 Feb;55(2):168-79. doi: 10.1194/jlr.R039297.
107. Zhao X, Sun J, Xin S, Zhang X. Correlation between Blood Lipid Level and Osteoporosis in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus-A Retrospective Study Based on Inpatients in Beijing, China. *Biomolecules.* 2023 Mar 29;13(4):616. doi: 10.3390/biom13040616.
108. Anagnostis P, Florentin M, Livadas S, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Bone Health in Patients with Dyslipidemias: An Underestimated Aspect. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 31;23(3):1639. doi: 10.3390/ijms23031639.
109. Hødrup S, Prescott E, Sørensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol.* 2000 Apr;29(2):253-9. doi: 10.1093/ije/29.2.253.
110. Iconaru L, Moreau M, Kinnard V, Baleanu F, Paesmans M, Karmali R, et al. Does the Prediction Accuracy of Osteoporotic Fractures by BMD and Clinical Risk Factors Vary With Fracture Site? *JBMR Plus.* 2019 Oct 29;3(12):e10238. doi: 10.1002/jbm4.10238.
111. Park JS, Kang KC, Park SJ, Kim JK, Han K, Hong JY. The positive impact of smoking cessation on fracture risk in a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2024 Apr 30;14(1):9892. doi: 10.1038/s41598-024-60301-5.
112. LaMonte MJ, Wactawski-Wende J, Larson JC, Mai X, Robbins JA, LeBoff MS, et al; Women's Health Initiative (WHI). Association of Physical Activity and Fracture Risk Among Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open.* 2019 Oct 2;2(10):e1914084. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14084.
113. Hamada M, Kajita E, Tamaki J, Kouda K, Sato Y, Tachiki T, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Maturitas.* 2020 Jan;131:40-47. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.10.010.
114. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int.* 2008 Aug;19(8):1161-6. doi: 10.1007/s00198-007-0539-1.

115. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4246-53. doi: 10.1210/jc.2003-030964.
116. Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Mora-Simón S, Pérez-Arechaederra D, et al. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovascular en mayores de 65 años de un área urbana: estudio DERIVA [Prevalence of cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors in older than 65 years persons in an urban area: DERIVA study]. *Aten Primaria.* 2013 Aug-Sep;45(7):349-57. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2013.01.012.
117. Ranatunga S, Kulkarni B, Kinra S, Ebeling PR, Zengin A. Sex-specific associations between markers of arterial stiffness and bone mineral density in Indian men and women. *Bone.* 2023 Apr;169:116686. doi: 10.1016/j.bone.2023.116686.
118. Raisi-Estabragh Z, Biasioli L, Cooper J, Aung N, Fung K, Paiva JM, et al. Poor Bone Quality is Associated With Greater Arterial Stiffness: Insights From the UK Biobank. *J Bone Miner Res.* 2021 Jan;36(1):90-99. doi: 10.1002/jbmr.4164.
119. Barzilay JI, Buzkova P, Cauley JA, Robbins JA, Fink HA, Mukamal KJ. The associations of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease with hip fracture risk and bone mineral density in elderly adults. *Osteoporos Int.* 2018 Oct;29(10):2219-2230. doi: 10.1007/s00198-018-4611-9.
120. Liang DK, Bai XJ, Wu B, Han LL, Wang XN, Yang J, et al. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):469-77. doi: 10.1210/jc.2013-2572.
121. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 May;32(5):1126-1135. doi: 10.1002/jbmr.3089.
122. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism.* 2014 Dec;63(12):1480-90. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.002.
123. Kong SH, Kim S, Kim Y, Kim JH, Kim K, Shin CS. Development and validation of common data model-based fracture prediction model using machine learning algorithm. *Osteoporos Int.* 2023 Aug;34(8):1437-1451. doi: 10.1007/s00198-023-06787-7.
124. Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr.* 1993 Feb;123(2 Suppl):465-8. doi: 10.1093/jn/123.suppl_2.465.
125. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S.
126. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
127. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jul;89(1):81-8. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81.
128. Ferrucci L, de Cabo R, Knuth ND, Studenski S. Of Greek heroes, wiggling worms, mighty mice, and old body builders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Jan;67(1):13-6. doi: 10.1093/gerona/glr046.
129. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem.* 2015 May;116(5):687-95. doi: 10.1002/jcb.25040.

130. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017 Oct;28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
131. Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: the Path Beyond Controversy. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Apr;18(2):81-84. doi: 10.1007/s11914-020-00567-6.
132. Cervera-Díaz MDC, López-Gómez JJ, García-Virto V, Aguado-Hernández HJ, De Luis-Román DA. Prevalence of sarcopenia in patients older than 75 years admitted for hip fracture. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2023 Jun-Jul;70(6):396-407. doi: 10.1016/j.endien.2023.06.001.
133. Huang P, Luo K, Xu J, Huang W, Yin W, Xiao M, et al. Sarcopenia as a Risk Factor for Future Hip Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):183-188. doi: 10.1007/s12603-020-1474-5. PMID: 33491032.
134. Harris RJ, Parimi N, Cawthon PM, Strotmeyer ES, Boudreau RM, Brach JS, et al. Associations of components of sarcopenia with risk of fracture in the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1815-1821. doi: 10.1007/s00198-022-06390-2.
135. Todorov G, Brook S, Quah Qin Xian N, Von Widekind S, Freudenthal B, Comninou AN. Comparison of fracture risk calculators in elderly fallers: a hospital-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022 Jul 12;12(7):e060282. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060282.
136. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients.* 2010 Jul;2(7):693-724. doi: 10.3390/nu2070693.
137. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int.* 2017 May;28(5):1641-1652. doi: 10.1007/s00198-017-3955-x.
138. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019 Mar;104(3):235-238. doi: 10.1007/s00223-018-00512-x.
139. 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.
140. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Dec 2;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
141. Yakabe M, Hosoi T, Matsumoto S, Fujimori K, Tamaki J, Nakatoh S, et al. Prescription of vitamin D was associated with a lower incidence of hip fractures. *Sci Rep.* 2023 Aug 9;13(1):12889. doi: 10.1038/s41598-023-40259-6.
142. Habibi Ghahfarrokhi S, Mohammadian-Hafshejani A, Sherwin CMT, Heidari-Soureshjani S. Relationship between serum vitamin D and hip fracture in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2022 Jul;40(4):541-553. doi: 10.1007/s00774-022-01333-7.
143. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011 Oct 27;343:d6553. doi: 10.1136/bmj.d6553.

144. Veronese N, Custodero C, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M, Maggi S, et al; Special Interest Group in Systematic Reviews of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS); Special Interest Group in Meta-analyses and Comprehensive Geriatric Assessment of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS). Comprehensive geriatric assessment in older people: an umbrella review of health outcomes. *Age Ageing*. 2022 May 1;51(5):afac104. doi: 10.1093/ageing/afac104.
145. Eamer G, Taheri A, Chen SS, Daviduck Q, Chambers T, Shi X, et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 31;1(1):CD012485. doi: 10.1002/14651858.CD012485.pub2.
146. Ramírez-Martín R, Castell Alcalá MV, Alarcón T, Queipo R, Ríos Germán PP, Otero Puime Á, et al. Comprehensive geriatric assessment for identifying older people at risk of hip fracture: cross-sectional study with comparative group. *Fam Pract*. 2017 Nov 16;34(6):679-684. doi: 10.1093/fampra/cmz059.
147. Lin PY, Huang HH, Yen DH. Comprehensive Geriatric Assessment in the Emergency Department for Identifying Elderly Individuals at Risk of Hip Fracture. *J Acute Med*. 2022 Sep 1;12(3):113-121. doi: 10.6705/j.jacme.202209_12(3).0004.
148. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JA. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207907.
149. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1701-17. doi: 10.1002/jbmr.1956.
150. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Oct 22;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204.
151. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012 Jan;50(1):373-7. doi: 10.1016/j.bone.2011.11.006.
152. Tebé Cordoní C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom*. 2013 Apr-Jun;16(2):231-7. doi: 10.1016/j.jocd.2012.05.007.
153. Zwart M, Azagra-Ledesma R, Saez M, Aguyé-Batista A, Díaz-Herrera MA, Tranche-Iparraguirre S. Predictive capacity of FRAX in a spanish region with a hip fracture rate close to the national mean. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Jul 15;24(1):577. doi: 10.1186/s12891-023-06670-w.
154. Chen JJ, Chen IC, Wei CY, Lin SY, Chen YM. Utilize polygenic risk score to enhance fracture risk estimation and improve the performance of FRAX in patients with osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2023 Dec 1;18(1):147. doi: 10.1007/s11657-023-01357-0.
155. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.
156. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009 Nov 19;339:b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229.

157. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012 May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427.
158. Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O'Driscoll OM, Ralston SH. clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores. *Calcif Tissue Int*. 2011 Aug;89(2):172-7. doi: 10.1007/s00223-011-9504-2.
159. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1431-44. doi: 10.1007/s00198-008-0588-0.
160. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res*. 2011 Feb;26(2):420-7. doi: 10.1002/jbmr.215.
161. Tebé C, Pallarès N, Reyes C, Carbonell-Abella C, Montero-Corominas D, Martín-Merino E, et al. Development and external validation of a 1- and 5-year fracture prediction tool based on electronic medical records data: The EPIC risk algorithm. *Bone*. 2022 Sep;162:116469. doi: 10.1016/j.bone.2022.116469.
162. Surís X, Vela E, Clèries M, Pueyo-Sánchez MJ, Llargués E, Larrosa M. Epidemiology of major osteoporotic fractures: a population-based analysis in Catalonia, Spain. *Arch Osteoporos*. 2022 Mar 10;17(1):47. doi: 10.1007/s11657-022-01081-1.
163. Martínez-Laguna D, Carbonell Abella C, Bastida JC, González M, Micó-Pérez RM, Vargas F, et al; PREFRAOS Group. Secondary fracture prevention in Spanish primary care: results of the PREFRAOS Study. *Arch Osteoporos*. 2024 May 9;19(1):35. doi: 10.1007/s11657-024-01394-3.
164. Surís X, Pueyo-Sánchez MJ, Ricart A, Naranjo A, Casanova T, Gómez-Vaquero C, et al. Análisis de coste-efectividad de las Unidades de Coordinación de Fracturas en Cataluña [Cost-effectiveness analysis of fracture liaison services in Catalonia]. *J Healthc Qual Res*. 2024 Jul-Aug;39(4):205-213. Spanish. doi: 10.1016/j.jhqr.2024.03.004.
165. Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone*. 2018 Jun;111:92-100. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.018.
166. Gómez-Vaquero C, Fábregas-Canales D, Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad-Reyes S; en nombre del Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016; Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Fracture risk assessment in the general population in Spain by FRAX® algorithm. EPISER2016 study. *Med Clin (Barc)*. 2020 Mar 13;154(5):163-170. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.05.042.
167. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004.
168. McCloskey E, Rath J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, et al. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int*. 2021 Feb;32(2):251-259. doi: 10.1007/s00198-020-05557-z.

169. Lavedán Santamaría A, Jürschik Giménez P, Botigué Satorra T, Nuin Orrio C, Viladrosa Montoy M. Prevalencia y factores asociados a caídas en adultos mayores que viven en la comunidad [Prevalence and associated factors of falls in community-dwelling elderly]. *Aten Primaria*. 2015 Jun-Jul;47(6):367-75. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2014.07.012.
170. Morley JE. Falls--where do we stand? *Mo Med*. 2007 Jan-Feb;104(1):63-7.
171. Sherrington C, Fairhall N, Kwok W, Wallbank G, Tiedemann A, Michaleff ZA et al. Sherrington C, Fairhall N, Kwok W, Wallbank G, Tiedemann A, Michaleff ZA, et al. Evidence on physical activity and falls prevention for people aged 65+ years: systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020 Nov 26;17(1):144. doi: 10.1186/s12966-020-01041-3.
172. Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Jan;12(1):43-53. doi: 10.2165/00002512-199812010-00005.
173. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: «It's always a trade-off». *JAMA*. 2010 Jan 20;303(3):258-66. doi: 10.1001/jama.2009.2024.
174. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Tan MP, Ryg J, et al; Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing*. 2022 Sep 2;51(9):afac205. doi: 10.1093/ageing/afac205.
175. Camina-Martín MA, de Mateo-Silleras B, Malafarina V, Lopez-Mongil R, Niño-Martín V, López-Trigo JA, et al; Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Valoración del estado nutricional en Geriatria: declaración de consenso del Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología [Nutritional status assessment in Geriatrics: Consensus declaration by the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology NutritionWork Group]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016 Jan-Feb;51(1):52-7. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2015.07.007.
176. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005 Jan-Feb;20(1):38-45.
177. González-Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, Culebras J, de Ulibarri JI. Confirming the validity of the CONUT system for early detection and monitoring of clinical undernutrition: comparison with two logistic regression models developed using SGA as the gold standard. *Nutr Hosp*. 2012 Mar-Apr;27(2):564-71. doi: 10.1590/S0212-16112012000200033.
178. Yamaura T, Arizumi F, Maruo K, Kishima K, Yoshie N, Kusakawa T, et al. The Impact of Controlling Nutritional Status (CONUT) score on functional prognosis in hospitalized elderly patients with acute osteoporotic vertebral fractures. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 28;22(1):1002. doi: 10.1186/s12877-022-03708-x.
179. Solsona Fernández S, Caverni Muñoz A, Labari Sanz G, Monterde Hernandez B, Martínez Marco MA, Mesa Lampré P. Preliminary Evidence on the Effectiveness of a Multidisciplinary Nutritional Support for Older People with Femur Fracture at an Orthogeriatric Unit in Spain. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2022 Oct-Dec;41(4):270-293. doi: 10.1080/21551197.2022.2153959.
180. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014 Dec;33(6):929-36. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.007.
181. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-77. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.357.

182. Vazquez-Pedrazuela Mdel C, Canton-Alvarez MB, de la Fuente-Hontañón Mdel C, Soloaga-Morales A, Collazos-del Castillo JM, Sertal-Parcero R. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo [Vitamin B12 and folic acid deficiency in the population over 65 years: a descriptive study]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012 Nov-Dec;47(6):259-61. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2012.02.007.
183. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
184. van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995 Jul 22;346(8969):207-10. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91266-5.
185. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C; D'AVIS Group. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años [Evaluation assessment of the cut-off point of vitamin D in the population older than 64 years old]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Nov 4;127(17):648-50. Spanish. doi: 10.1157/13094820.
186. Sánchez-Castellano C, Martín-Aragón S, Vaquero-Pinto N, Bermejo-Bescós P, Merello de Miguel A, Cruz-Jentoft AJ. Prevalencia de sarcopenia y características de los sarcopénicos en pacientes mayores de 80 años ingresados por fractura de cadera [Prevalence of sarcopenia and characteristics of sarcopenic subjects in patients over 80 years with hip fracture]. *Nutr Hosp*. 2019 Aug 26;36(4):813-818. Spanish. doi: 10.20960/nh.02607.
187. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci*. 2022 May 9;37(18):e146. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e146.
188. McNamara LM. Perspective on post-menopausal osteoporosis: establishing an interdisciplinary understanding of the sequence of events from the molecular level to whole bone fractures. *J R Soc Interface*. 2010 Mar 6;7(44):353-72. doi: 10.1098/rsif.2009.0282.
189. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Dec;65(12):1086-93. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2012.04.026.
190. Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, López P. Grosor íntima-media en una muestra de mediana-avanzada edad de la población general Española [Intima-media thickness in a middle-old age sample of the Spanish general population]. *Clin Investig Arterioscler*. 2015 May-Jun;27(3):111-7. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2014.09.005.
191. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
192. Sánchez-Martínez M, Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Pulse Wave Velocity and Central Blood Pressure: Normal and Reference Values in Older People in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Dec;71(12):1084-1086. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.11.011.
193. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JJ, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al; EVA Group. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Jan;73(1):43-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.04.016.
194. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation

- for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Apr;17(4):680-7. doi: 10.1161/01.atv.17.4.680.
195. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, et al; Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertension.* 2018 Nov;72(5):1060-1071. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554.
 196. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2019 Apr 9;6:41. doi: 10.3389/fcvm.2019.00041.
 197. Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, Hannan MT, O'Donnell CJ, Kiel DP. Vascular calcification in middle age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. *J Bone Miner Res.* 2007 Sep;22(9):1449-54. doi: 10.1359/jbmr.070519.
 198. Bases conceptuais i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2020.
 199. World Health Organization. WHO global strategy on integrated people-centered health services 2016-2026; 2015. Disponible a:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/180984/1/WHO_HIS_SDS_2015.20_eng.pdf?ua=1.