

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA**



TESIS DOCTORAL

**TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO EN LOS
PACIENTES FRÁGILES**

PAULA HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, realizada bajo la dirección de los Profesores Jesús González Macías y José Manuel Olmos Martínez.

D. JESÚS GONZÁLEZ MACÍAS, CATEDRÁTICO DE MEDICINA Y PROFESOR EMÉRITO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y D. JOSE MANUEL OLMOS MARTÍNEZ, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como directores de la tesis doctoral:

“TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO EN LOS PACIENTES FRÁGILES”.

CERTIFICAN:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **Paula Hernández Martínez** bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Jesús González Macías

José Manuel Olmos Martínez

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de manera directa o indirecta me han apoyado a lo largo de mi vida profesional y personal. En primer lugar, a mis directores de tesis, Dr José Manuel Olmos Martínez y el Dr Jesús González Macías por la confianza depositada en mí para haber podido llevar a cabo este proyecto. Por todos los consejos y todo el tiempo dedicado. Agradecer la colaboración al Dr José Luis Hernández, y al Profesor Llorca Díaz. Gracias a Isabel Setién y Estefanía Escalante por la ayuda prestada en la realización del trabajo de campo. A todos los profesionales que han colaborado en la realización y seguimiento de la “Cohorte de Camargo”, e indudablemente a los pacientes que la componen sin los cuales el proyecto no hubiese sido posible.

Quería agradecer también a todos mis compañeros, a los que comenzaron conmigo la “aventura” en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, como los que la continúan ahora en el Hospital Sierrallana y Hospital Tres Mares, por las facilidades, la empatía y las palabras de ánimo durante todo el proceso. Agradecer a quienes fueron mis residentes mayores por ser un referente y a mis residentes pequeños (Laura, Paula, Cris, Nuria, Zaida... compañeras de residencia, de tesis y de vida...), y mis actuales residentes por ser una motivación constante para seguir creciendo.

Mencionar también a mis amigos (Raquel, Adri, Juanma, Jorge, Marta y Chemi...) por ser esa válvula de escape tan necesaria en algunos momentos. Pedirles disculpas por mis “imposible quedar, entre las guardias y la tesis...” y agradecer su comprensión y apoyo, sabiendo que aunque no nos veamos todo lo que nos gustaría, sabemos que estamos a una llamada de distancia.

Agradecer la “aparición final” de María y Javi, por ser aliento en esta última etapa. A María, por recordarme la ilusión de seguir aprendiendo y a Javi, por ser y estar, y por su admirable capacidad de hacerse preguntas y buscar respuestas.

Por último, y lo más importante, agradecer a mi familia, a mis abuelos, a mis tíos a mis primas, a mis padres y a mi hermana todo el apoyo recibido, no sólo durante este proyecto, sino a lo largo de toda mi vida, tanto personal como profesional. A mi madre, por su capacidad de sacrificio, de esfuerzo y entrega, por ser capaz de compaginar todos los ámbitos de su vida.

A mi padre, por su disponibilidad, su humildad y polivalencia, por enseñarme a priorizar y contemporizar; y a mi hermana, “Niana”, por ser el ejemplo de que pase lo que pase siempre hay alguien que te espera con los brazos abiertos.

Ahora sí, abuelo...hablemos con propiedad: Doctora Hernández Martínez...

“Quien quiera enseñarnos una verdad, que no nos la diga: que nos sitúe de modo que la descubramos nosotros”

José Ortega y Gasset (1883- 1955)

ÍNDICE

*ABREVIATURAS.....	13
--------------------	----

I- INTRODUCCIÓN

I.1 Fragilidad

I.1.1 Concepto de fragilidad: definición, escalas de valoración y diagnóstico.....	17
I.1.2 Epidemiología.....	25
I.1.3 Etiopatogenia.....	27
I.1.4 Tratamiento.....	32

I.2 Sarcopenia

I.2.1 Concepto de sarcopenia: definición, escalas de valoración y diagnósticos.....	33
I.2.2 Epidemiología.....	37
I.2.3 Etiopatogenia y tratamiento.....	41

I.3 Osteoporosis

I.3.1 Concepto de osteoporosis.....	47
I.3.1.1 Criterios densitométricos.....	48
I.3.1.2 Criterios clínicos.....	49
I.3.2 Epidemiología.....	49
I.3.3. Etiología y factores de riesgo.....	55
I.3.4. Patogenia	
I.3.4.1 Remodelado óseo.....	58
I.3.5. Diagnóstico	
I.3.5.1 Clínica.....	61
I.3.5.2. Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA).....	64

I.3.5.3 El índice trabecula óseo (TBS).....	65
I.3.5.4 Radiografía simple.....	68
I.3.5.5 Marcadores bioquímicos de remodelación ósea.....	68
I.3.6 Tratamiento.....	70
<u>I.4 Fragilidad y osteoporosis.....</u>	71
<u>I.5 Fragilidad y sarcopenia.....</u>	73
<u>I.6 Osteoporosis y sarcopenia.....</u>	74
<u>I.7 Interrelación entre fragilidad, osteoporosis y sarcopenia.....</u>	77
<u>I.8 El papel de la obesidad en la osteoporosis y sarcopenia</u>	
I.8.1 Obesidad sarcopénica.....	78
I.8.2 Obesidad osteosarcopénica.....	80
II- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	86
III- PACIENTES Y MÉTODOS.....	90
<u>III.1 Variables.....</u>	92
<u>III.2 Análisis estadístico.....</u>	97
IV- RESULTADOS	
<u>IV.1 Descripción general de la población.....</u>	99
<u>IV.2 Parámetros de laboratorio del metabolismo óseo.....</u>	101
<u>IV.3 Fragilidad: prevalencia y parámetros definitorios.....</u>	102
<u>IV.4 Sarcopenia: prevalencia y parámetros definitorios.....</u>	105
<u>IV.5 Osteoporosis</u>	
IV.5.1 Prevalencia de la osteoporosis densitométrica.....	107
IV.5.2 Prevalencia de fracturas osteoporóticas.....	109

IV.5.3 Hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación.....	109
<u>IV.6 Relación entre fragilidad y osteoporosis</u>	
IV.6.1 Prevalencia de fragilidad y osteoporosis y <i>Odds Ratio</i> (OR) de la asociación entre fragilidad y osteoporosis.....	110
IV.6.2 DMO y fracturas en pacientes con fragilidad y osteoporosis frente a pacientes que presenta sólo fragilidad o sólo osteoporosis.....	112
<u>IV.7 Relación entre osteoporosis y sarcopenia: osteoporosis sarcopénica</u>	
IV.7.1 Prevalencia de osteoporosis sarcopénica y <i>Odds Ratio</i> (OR) de la asociación entre sarcopenia y osteoporosis.....	113
IV.7.2 Componentes de la definición de sarcopenia y DMO en pacientes con osteoporosis sarcopénica frente a aquellos con sólo sarcopenia o sólo osteoporosis.....	116
IV.7.3 Fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis sarcopénica.....	118
<u>IV.8 Relación entre fragilidad y sarcopenia</u>	
IV.8.1 Prevalencia de fragilidad y sarcopenia y <i>Odds Ratio</i> (OR) de la asociación entre la fragilidad y sarcopenia.....	118
IV.8.2 Relación entre fragilidad y los componentes que definen la sarcopenia: masa muscular, fuerza muscular y rendimiento físico.....	118
<u>IV.9 Relación entre fragilidad, sarcopenia y osteoporosis.....</u>	
<u>IV.10 Relación entre la obesidad y sarcopenia: obesidad sarcopénica</u>	
IV.10.1 Con la obesidad diagnosticada por el IMC.....	120
IV.10.2 Con la obesidad diagnosticada por el porcentaje de masa grasa.....	121
<u>IV.11 Relación entre la obesidad, sarcopenia y osteoporosis: obesidad osteoporótica sarcopénica</u>	
IV.11.1 Obesidad diagnosticada por el IMC.....	123
IV.11.2 Obesidad diagnosticada por el porcentaje de masa grasa.....	123

V- DISCUSIÓN

<i>V.1 Prevalencia de la fragilidad</i>	124
<i>V.2 Prevalencia de la sarcopenia</i>	126
<i>V.3 Fragilidad y osteoporosis</i>	127
<i>V.4 Fragilidad y sarcopenia</i>	131
<i>V.5 Osteoporosis y sarcopenia: osteoporosis sarcopénica</i>	132
<i>V.6 Fragilidad, osteoporosis y sarcopenia</i>	133
<i>V.7 Obesidad sarcopénica</i>	134
<i>V.8 Obesidad osteoporosis sarcopenia</i>	136
<i>V.9 Limitaciones del estudio</i>	137
<i>V.10 Resumen y consideraciones finales</i>	138

VI- CONCLUSIONES	141
-------------------------------	-----

IX- BIBLIOGRAFÍA	145
-------------------------------	-----

X- ANEXOS

ANEXO 1: Formulario de consentimiento.....	169
ANEXO 2: Base de datos de la Cohorte de Camargo.....	173
ANEXO 3: Artículo publicado en “Archives of Osteoporosis”	176

ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
AKt	Protein Kinase B
ASM	Appendicular Skeletal muscle Mass
BIA	Análisis de impedancia bioeléctrica
BMPs	Proteínas morfogenéticas del hueso.
BRU	Bone remodeling units
CES-D	Center Epidemiological Studies Depression
CFS	Clinical Frailty Scale
CMV	Citomegalovirus
CSBA	Conselice Study of Brain Aging
CTX	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I
CTX MMP o ICTP	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I generado por metaloproteinasas
CV	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar.
DHEAS	Dehidroepiandrosterona sulfato
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría de rayos X de doble energía
EFS	Escala de fragilidad de Edmonton
Escala CCI	Escala Índice de comorbilidad de Charlson
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

ESPEN-SIG	European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FATR	Fosfatasa ácida tartrato resistente
FI- CD	Índice de fragilidad de acumulación de déficits
FI- CGA	Índice de fragilidad derivado de la valoración geriátrica integral
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health
g/kg-d	Gramos por kilogramo y día.
GFI	Groninger Frailty Index.
GFST	Gerontopole Frailty Screening Tool
GH	Hormona del crecimiento
HGF	Factor de crecimiento hepatocitario
HR	Hazard ratio
IECAS	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IGF-1	Insulin like growth factor-1
IL-1 β	Interleuquina 1 beta
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de masa corporal
IOF	Internacional Osteoporosis Foundation
IV	Vía endovenosa
IWGS	International Working Group on Sarcopenia
LRP5	LDL Receptor Related Protein 5
M- CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
m/s	Metros por segundo

m ²	Metros cuadrados
MGF	Mechano Growth Factor
MPI	Multidimensional Prognostic Index
MRO	Marcadores de remodelación ósea
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NF kB	Factor nuclear kB
NO	Óxido nítrico
NOF	National Osteoporosis Foundation
NTX	Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I
OB	Osteoblastos
OC	Osteoclastos
OMS	Organización mundial de la salud
OP	Osteoporosis
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds ratio
OSO	Obesidad osteosarcopénica
PCR	Proteína C Reactiva
PGC 1 alfa	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha
PGs	Prostaglandinas
PI3K	Fosfatidilinositol 3 kinasa
PICP	Propéptido carboxi terminal del procolágeno tipo I
PINP	Propéptido amino terminal del procolágeno tipo I
pQCT	Tomografía computarizada cuantitativa periférica
PTH	Paratohormona

RANK	Receptor activador del factor nuclear κ B
RANKL	Ligando de RANK
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROS	Reactive Oxygen Species
SARC-F	Test para el cribado de la sarcopenia (Strength, Assistance walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls)
SARMs	Selective Androgen Receptor Modulator
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SMI	Skeletal Muscle Index
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
SPPB	Short Physical Performance Battery
SPQ	Sherbrooke Postal Questionnaire
TAC	Tomografía axial computarizada
TBS	Trabecular Bone Score
TFI	Tiburg Frailty Index
TGF β	Transforming Growth Factor beta
TNF α	Tumor necrosis factor alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Fragilidad

I.1.1. **Concepto de fragilidad: definición, escalas de valoración y diagnóstico.**

La fragilidad es un síndrome geriátrico multidimensional, que se caracteriza por un aumento en la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia o mortalidad cuando se expone a un factor estresante (1). Aunque la fragilidad, la discapacidad y la plurimorbilidad a menudo coexisten e interactúan, son conceptos distintos (2).

A pesar de su claridad conceptual, esta definición presenta la dificultad de su inespecificidad, ya que no podemos ignorar el hecho de que el envejecimiento en sí es un proceso de deterioro también caracterizado por una mayor vulnerabilidad y una menor capacidad funcional, que aumenta con el tiempo y que progresivamente disminuye la reserva fisiológica. Sin embargo, la fragilidad no es una parte obligatoria del proceso de envejecimiento y muchos adultos llegan a edades avanzadas sin presentar fragilidad. El desarrollo de este proceso depende de la capacidad intrínseca del individuo, determinada por su carga genética, su estilo de vida, las enfermedades asociadas y los cambios ligados al envejecimiento, así como la presencia de determinados factores ambientales.

Por tanto, la fragilidad puede considerarse como un síndrome clínico que representa un continuo desde el adulto mayor saludable hasta aquel extremadamente vulnerable con alto riesgo de fallecer y con bajas posibilidades de recuperación. (Figura 1)

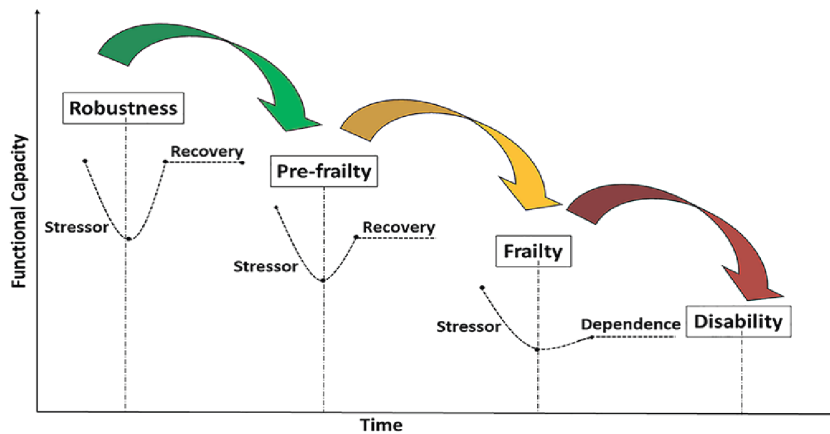


Fig. 1: La cascada de deterioro funcional en adultos mayores, desde la independencia hasta la fragilidad y la discapacidad (3)

En las primeras etapas de este proceso, hay cambios en órganos aislados que aún pueden revertirse y no afectan a su función debido a la alta reserva funcional. A medida que avanza la afección, otros órganos comienzan a deteriorarse, debido a los procesos de envejecimiento o a la acumulación de enfermedades crónicas que comparten mecanismos de daño similares. En esta etapa aparece el estado de fragilidad: todavía hay suficiente reserva para mantener la autonomía funcional, aunque se puede observar cierto deterioro en la actividad de estos órganos si se evalúan cuidadosamente. Si el proceso continúa progresando, la reserva funcional se agota y la discapacidad se afianza, con pocas posibilidades de recuperación (Figura 2).

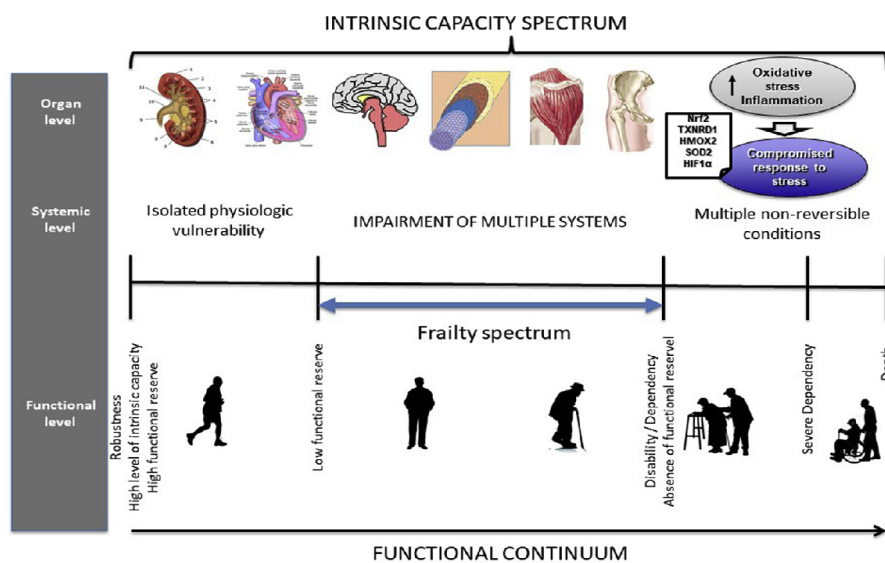


Figura 2. El espectro de la capacidad intrínseca desde la perspectiva orgánica y sistémica, y sus manifestaciones clínicas (3)

Por otra parte, a lo largo de la historia del concepto de fragilidad se han usado distintos criterios para definirlo: criterios médicos (presencia de enfermedades crónicas, alteración de la marcha, déficit sensoriales, mala autopercepción de salud, caídas recidivantes, polifarmacia, hospitalizaciones frecuentes), criterios funcionales (dependencia en actividades básicas de la vida diaria [ABVD] y dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria [AIVD]), criterios socioeconómicos (vivir solo, viudez reciente, edad >80 años, bajos ingresos económicos), criterios cognoscitivos/afectivos (depresión, deterioro cognitivo) y por último el criterio de necesitar ingresar en instituciones de larga estancia, como residencias, hospitales de crónicos, etc. (4–6) . Sin lugar a dudas cualquiera de estos elementos es de riesgo para una persona mayor. Sin embargo, es difícil estandarizar una definición operacional de este síndrome con estos criterios diagnósticos tan amplios.

Por ello, han surgido en los últimos años numerosos intentos para determinar cuáles son los criterios que mejor identifican a estos pacientes frágiles. La clasificación más aceptada es la publicada por una de las principales investigadoras del tema, Linda Fried (7), quien describió los resultados del seguimiento de 5317 personas con edades comprendidas entre los 65 y los 101 años, que fueron evaluados durante 4 a 7 años. Las personas incluidas en este estudio formaban parte de una cohorte dirigida a valorar distintos aspectos relacionados con el riesgo cardiovascular -“The Cardiovascular Health Study”-, en los que se definió la fragilidad de acuerdo a la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios: pérdida inintencionada de 4,5 kg de peso o más en el último año, debilidad -pérdida de fuerza- , cansancio o estado anímico de agotamiento –referido por el propio paciente- y disminución de la velocidad de la marcha y de la actividad física (Figura 3) (8)

1. Pérdida de peso involuntaria ¿Ha perdido más de 4 kilos y medio de peso de forma involuntaria en el último año?	No	Sí																				
2. Estado de ánimo decaído En la última semana ¿cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo? En la última semana ¿cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?	Nunca 0 días <input type="checkbox"/>	Siempre 7 días <input type="checkbox"/>																				
3. Velocidad de la marcha Según la altura y sexo ¿el paciente tarda igual o más de lo indicado en caminar 4,6 m?	No	Sí																				
Altura Tiempo ♂ ≤ 173 cm.....≥ 7 s ♂ > 173 cm.....≥ 6 s ♀ ≤ 159 cm.....≥ 7 s ♀ > 159 cm.....≥ 7 s	No	Sí																				
4. Actividad física El paciente realiza semanalmente menos o igual de la actividad física indicada? ♂: < 383 kcal/semana (pasear ≤ 2:30 horas/semana) ♀: < 270 kcal/semana (pasear ≤ 2 horas/semana)	No	Sí																				
5. Debilidad muscular Según el índice de masa corporal y sexo ¿la fuerza de presión de la mano es menor o igual a la indicada?	No	Sí																				
<table border="0"> <thead> <tr> <th>IMC</th> <th>DIM</th> <th>IMC</th> <th>DIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>♂ > 24.....</td> <td>≤ 29 kg</td> <td>♀ < 23.....</td> <td>≤ 17 kg</td> </tr> <tr> <td>♂ 24,1-26.....</td> <td>≤ 30 kg</td> <td>♀ 23,1-26.....</td> <td>≤ 17,3 kg</td> </tr> <tr> <td>♂ 26,1-28.....</td> <td>≤ 30 kg</td> <td>♀ 26,1-28.....</td> <td>≤ 18 kg</td> </tr> <tr> <td>♂ > 28.....</td> <td>≤ 32 kg</td> <td>♀ > 29.....</td> <td>≤ 21 kg</td> </tr> </tbody> </table> IMC: índice de masa corporal DIM: dinamometría manual	IMC	DIM	IMC	DIM	♂ > 24.....	≤ 29 kg	♀ < 23.....	≤ 17 kg	♂ 24,1-26.....	≤ 30 kg	♀ 23,1-26.....	≤ 17,3 kg	♂ 26,1-28.....	≤ 30 kg	♀ 26,1-28.....	≤ 18 kg	♂ > 28.....	≤ 32 kg	♀ > 29.....	≤ 21 kg	No	Sí
IMC	DIM	IMC	DIM																			
♂ > 24.....	≤ 29 kg	♀ < 23.....	≤ 17 kg																			
♂ 24,1-26.....	≤ 30 kg	♀ 23,1-26.....	≤ 17,3 kg																			
♂ 26,1-28.....	≤ 30 kg	♀ 26,1-28.....	≤ 18 kg																			
♂ > 28.....	≤ 32 kg	♀ > 29.....	≤ 21 kg																			

Figura 3: Fenotipo de Fried. DIM dinamometría manual. IMC índice de masa corporal

Existen, no obstante, otras escalas, como el índice de fragilidad de acumulación de déficits (FI-CD), que fue propuesta la primera vez por Rockwood y Mitnitski (9) como una manera de incorporar la naturaleza multidimensional de la fragilidad para su definición. Consiste en sumar 30 o más comorbilidades, síntomas, enfermedades, discapacidades o deficiencias de salud, con la idea de que, a mayor acúmulo, mayor déficit de salud, y por lo tanto mayor fragilidad. De manera ideal debe ser usado como un índice de seguimiento continuado. Se ha considerado que el índice obtenido orienta más a la predicción de la evolución que los distintos defectos incluidos. La limitación principal es que se requiere bastante tiempo para su cálculo, además de que no es una escala muy conocida (9,10).

El índice de fragilidad derivado de la valoración integral geriátrica (FI-CGA) es una simplificación de la FI-CD de Rockwood y Mitnitski. Consiste en una evaluación clínica

estándar global de los ancianos que incluye la valoración médica, nutricional, funcional y psicológica. (11)

El índice de fragilidad derivado del estudio de fracturas osteoporóticas (Study of Osteoporotic Fractures [SOF]-index) es fácil de aplicar, y establece la presencia de fragilidad cuando se dan al menos dos o más componentes de los siguientes: pérdida de peso en el último año de más del 5% (intencionada o no), cansancio (valorado por la contestación a la pregunta “¿se siente usted con energía?”), y movilidad reducida (valorada por la incapacidad para sentarse y levantarse de la silla 5 veces) (12). Hay que tener en cuenta que es una escala que en el medio hospitalario sobreestima la fragilidad debido al encamamiento. Por otro lado, estos autores (13) realizaron un estudio comparativo con el índice de Fried en el que afirmaban que el SOF-index predecía el riesgo de caídas, discapacidad, fractura y mortalidad en hombres tan bien como lo hace el índice de Fried.

La escala de fragilidad de Edmonton (EFS) ha sido validada para valorar la presencia de fragilidad en el ámbito hospitalario. Puntúa sobre un total de 17 y contiene 9 componentes: estado cognitivo, estado de salud, grado de independencia, soporte social, estado anímico, polifarmacia, continencia, estado funcional. Entre 0-5 puntos se considera que no existe fragilidad, entre 6-7 la persona es vulnerable, entre 8-9 es ligeramente frágil, entre 10-11 moderadamente frágil y entre 12-17 muy frágil (14).

El índice de FRAIL valora cinco componentes: cansancio, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso. Cada respuesta afirmativa es valorada con 1 punto. Se considera que el paciente puede ser clasificado como frágil con puntuaciones iguales o mayores de 3 y prefrágil si se obtiene 1 o 2 puntos (15).

La escala clínica de fragilidad (CFS) evalúa la discapacidad, el deterioro cognitivo y la presencia de comorbilidades como factores predictores de muerte o institucionalización a los 5 años, en pacientes adultos mayores hospitalizados. La puntuación de la escala oscila entre el 1 y el 9. Por encima de 5 se considera que la persona es frágil. Deriva de la CGA y ha sido validada para predecir la evolución de los pacientes ancianos hospitalizados (11).

El instrumento multidimensional pronóstico (MPI) es una herramienta pronóstica que se utiliza en pacientes hospitalizados. Deriva de la CGA y cuenta con 8 componentes: si el paciente tiene prescripción de múltiples fármacos, si es dependiente para las actividades básicas de la vida diaria, si es incapaz de realizar las actividades instrumentales de la vida diaria, si tiene alterado el estado cognitivo, si tiene déficit

nutricional, si tiene riesgo de desarrollar úlceras por presión, si presenta comorbilidades, si su estatus social es bajo. Cada ítem, si el paciente lo padece, se puntúa con 1 punto, si está parcialmente presente 0,5 puntos y si no está presente con 0 puntos; se hace la media y si el resultado es superior a 0,66 puntos se considera que el paciente es frágil. Tiene un alto valor predictivo para valorar la evolución adversa (16).

El indicador de fragilidad de Tilburg (TFI) es un autocuestionario con 15 preguntas sencillas sobre componentes físicos (salud, pérdida de peso, dificultad para la deambulación, equilibrio, oído, visión, cansancio, fuerza de prensión), componentes psicológicos (memoria, ánimo, ansiedad y adaptación), factores sociales (vive solo, aislamiento social, soporte social). Si la puntuación obtenida es igual o mayor de 5 indica fragilidad (17).

El PRISMA 7 es un cuestionario autoadministrado que contiene 7 preguntas: edad superior a 85 años, sexo, problemas de salud que limitan las actividades, necesidad de apoyo de otra persona, problemas de salud que obligan a permanecer en casa, necesidad de soporte social, necesidad de ayuda para la deambulación -uso de bastón, andador o silla de ruedas-. Si se dan 3 o más de estas circunstancias se considera al paciente frágil. Es una escala que tiende a sobreestimar la fragilidad en pacientes con limitaciones físicas (18).

El indicador de fragilidad de Groningen (GFI) posee 15 preguntas dicotómicas sobre actividades de la vida diaria (independencia para la compra, deambular, vestirse e ir al baño), problemas físicos de salud (visión, oído, pérdida de peso o polifarmacia) y aspectos psicosociales (componentes cognitivos de memoria, componentes sociales -como sensación de abandono, sensación de vacío- y componentes psicológicos -tristeza, nerviosismo o ansiedad-). Se puntúa de 0 a 15, significando el 0 absoluta independencia, y el 15 total dependencia. Una puntuación superior a 4 indica fragilidad (19).

El cuestionario postal de Sherbrooke (SPQ) comprende 6 cuestiones dicotómicas (sí/no): vive solo, toma tres o más medicamentos, movilidad, pérdida de visión, capacidad auditiva, problemas de memoria. Se suman los puntos y si el resultado es igual o mayor de dos se considera al paciente frágil (20).

La herramienta de screening de fragilidad Gerontopole (GFST) comprende dos pasos: un cuestionario y una valoración médica. El cuestionario incluye seis componentes (vive solo, pérdida de peso, fatiga, movilidad, memoria, y velocidad de la marcha). La valoración médica consiste en “intuir” si el paciente le parece frágil (21).

La escala CSBA (Conselice Study of Brain Aging) identifica fragilidad como la presencia de tres o más de los siguientes ítems: edad superior o igual a 80 años, ser mujer, inactividad física, déficits sensoriales, uso de más de tres drogas, diámetro de pantorrilla inferior a 31 cm, pobre estado físico, dificultad para la realización de cualquier ABVD, y escasa percepción de salud (2).

A pesar del gran número de escalas existentes, la escala más utilizada hoy en día, tanto en la práctica clínica como en los trabajos de investigación, es la de Fried, seguida de la de Rockwood y Mitnitski (FI) (22). Bouillon et al (23) realizaron hace cerca de diez años una revisión en la que observaron que el 69% de las publicaciones utilizaban la escala de fragilidad de Fried, seguida del índice de fragilidad de Rockwood y Mitnitski que se utilizaba en un 12% (22).

La escala de Fried permite clasificar a los sujetos en personas no frágiles, prefrágiles o frágiles, según el grado de afectación. Aquellos pacientes que cumplen uno o dos criterios se clasifican como prefrágiles y si cumplen tres o más se consideran frágiles (7). (Tabla 1)

Tabla 1: Criterios escala de Fried

Escala de Fried	
Pérdida de más de 4,5 kg de peso de manera no intencionada en el último año	Prefragilidad si cumple 1 o 2 criterios Fragilidad si cumple 3 o más criterios
Descenso igual o mayor del 20% en la fuerza de prensión ajustada por sexo e IMC	
Cansancio/agotamiento (autoreportado)	
Disminución de al menos un 20% en la velocidad de la marcha ajustada por sexo y altura	
Ejercicio semanal según el sexo	

Aunque la escala de Fried es la escala más utilizada en la práctica clínica diaria (24), conviene señalar que no distingue entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad. Al mismo tiempo hay estudios que describen la existencia de una serie de factores asociados a la fragilidad, como los factores sociodemográficos, la pobreza, la soledad, el vivir en áreas con bajo nivel educativo, los factores psicológicos -incluyendo la depresión-, la malnutrición, la mala higiene oral, la polifarmacia, o enfermedades como el cáncer, los desórdenes endocrinos o la demencia, además de la pobre actividad física. Estos factores no son evaluados por esta escala (25), a diferencia de lo que sucede con la escala de Rockwood y Mitnitski, en la que no sólo influyen los aspectos físicos sino también los psicosociales (10).

Dadas las diferentes opciones para describir y valorar la fragilidad, un comité de expertos intentó en el año 2012 unificar la definición de fragilidad, llegando al consenso de que se necesitaba un marco conceptual claro que tuviera en cuenta cuatro aspectos:

1) La fragilidad física es un importante síndrome médico; el grupo definió la fragilidad física como un síndrome médico de múltiples causas que se caracteriza por disminución de la fuerza, de la resistencia, y de la función fisiológica, lo que incrementa la vulnerabilidad del individuo, aumentando el desarrollo de dependencia o muerte.

2) La fragilidad física puede potencialmente ser prevenida o tratada con pautas concretas como ejercicio físico, suplementación calórica proteica, vitamina D o reducción de la polifarmacia.

3) Existen test de screening rápidos validados, como la escala de FRAIL que permite a los facultativos reconocer objetivamente a las personas frágiles.

4) Con el propósito de optimizar el manejo de los individuos con fragilidad física, todas las personas mayores de 70 años deberían someterse a un screening al igual que los pacientes con pérdida de más del 5% de su peso en el último año o pacientes con enfermedades crónicas (1).

I.1.2. Epidemiología

Estimar la prevalencia de la fragilidad es complejo, puesto que existen diferentes escalas de valoración y diferentes grupos poblacionales, que pueden variar tanto por la edad, el sexo, la raza, como por el país de origen.

Linda P. Fried llevó a cabo un estudio en el que describió que la prefragilidad era más prevalente en mujeres que en hombres, alcanzando estas diferencias significación estadística (57,7% vs 42,3%; $p:0,001$). La edad media de la población estudiada fue de casi 76 años en las mujeres y 75 años en los varones, observándose además un aumento de la prevalencia con la edad (7). Una posible explicación a la mayor prevalencia de fragilidad en las mujeres es que se ha demostrado que los hombres tienen una mayor probabilidad de morir repentinamente que las mujeres, lo que hace que estas últimas sufran el deterioro que acompaña al envejecimiento durante más tiempo, y por ello tengan más posibilidades de desarrollar fragilidad (26).

En 2018 se realizó un metaanálisis (estudio ADVANTAGE) sobre la prevalencia de la fragilidad en Europa, en el que se efectuó un análisis por grupos poblacionales. En el caso de pacientes dependientes la prevalencia de fragilidad alcanzaba el 75% en Polonia, obteniéndose una cifra similar entre las personas atendidas en residencias geriátricas de Rumanía. Por otra parte, cuando se estudió a la población no dependiente mayor de 50 años, la prevalencia más baja se encontró en Irlanda, con un 2%, seguida de Alemania. En este trabajo se señala que, como cabría esperar, en la mayoría de los estudios (91%) realizados en población global (incluyendo a toda la población, dependientes y no dependientes) la prevalencia se sitúa alrededor del 30%, bajando a un 12% cuando se analizaban solo los trabajos llevados a cabo en la población comunitaria (no dependiente), en contraposición a la prevalencia en la población no comunitaria (dependiente), que ascendía a un 45% (27).

En una revisión sistemática realizada por Collard et al. (28) que incluía a población estadounidense, canadiense, francesa, inglesa, danesa, italiana, australiana, y taiwanesa, se observó que la prevalencia de fragilidad en adultos de 65 o más años que vivían en la comunidad oscilaba entre el 4% y el 59%. La estimación media final de la prevalencia de fragilidad fue de alrededor de un 11% y la de prefragilidad del 40%. Si se consideraban sólo los estudios que valoraban la fragilidad mediante el índice de Fried la prevalencia de fragilidad era similar, alcanzando cerca del 10%, y el 44% en el caso de la prefragilidad. Cuando se valoraron los estudios que utilizaban otros métodos distintos al

índice de Fried, la presencia de fragilidad alcanzó el 13,6% y la de prefragilidad el 33,5%. Además, al estratificar por sexos, la prevalencia de fragilidad fue mayor en las mujeres que en los varones (9,6% vs. 5,2%; $p < 0,001$) (28,29).

Gale et al (30) en un estudio llevado a cabo en Inglaterra (English longitudinal study of ageing) utilizando la escala de Fried, describieron una prevalencia de 6,5% en las personas entre 60 y 69 años, y por encima del 65% en los mayores de 90 años

Ibrahim et al (24), en otro estudio realizado en el Reino Unido en 2019 en población mayor de 70 años, utilizando las escalas de Fried y FRAIL, comunicaron una prevalencia de fragilidad del 48% y 34%, respectivamente. Además, un 6% y un 20% fueron identificados como no frágiles usando ambas escalas. Estos autores también comprobaron que existía una concordancia moderada entre ambas escalas (Kappa de 0,46, IC 95% de 0,34- 0,58).

Según el estudio SHARE (Survey of Health Aging and Retirement in Europe Study) (31), la prevalencia de prefragilidad en Europa asciende a partir de los 65 años a 42,3%, oscilando los resultados entre un 35 y un 45% según los estudios y la de fragilidad al 17%. Si observamos la prevalencia de la fragilidad en función del país se encuentran diferencias que oscilan entre un 5,8% de prevalencia en Suiza hasta el 27,3% en España (28,31,32)

En España, según el estudio ADVANTAGE (27), la prevalencia de fragilidad es del 18% (IC 95% 15-21%), siendo más baja en los estudios realizados en el medio comunitario (12%; IC 95% 10-15%) que en los realizados en ámbitos no comunitarios (45%; IC 95% 27-63%). En otros estudios llevados a cabo en España, se observa que la prevalencia de fragilidad oscila entre un 2,1% entre la población de 65-69 años y el 20,1% entre los pacientes con 80-84 años (33). En otro trabajo que analiza la población mayor de 70 años, se ve que la prevalencia de la fragilidad oscila entre un 9,6% (34) y un 16,9%, ascendiendo según los estudios al 23,1% (35) o hasta el 68,8% (36) en los pacientes institucionalizados. Sin embargo, en las publicaciones en las que apenas participa población institucionalizada, la prevalencia de fragilidad en mayores de 65 años se reduce de forma manifiesta, siendo menor del 10% (8,4%) (33). En cuanto a la prefragilidad, se puede encontrar en casi la mitad de la población mayor de 70 años, concretamente entre un 47- 48,5% (34,35). Si se analiza por sexos, independientemente de la edad, se objetiva que la prevalencia de fragilidad oscila entre un 7,7% y un 12,5% en varones comparando con el 9,8%- 24,1% de las mujeres. Por tanto, en general parece que la prevalencia de fragilidad en España es superior a la reportada en trabajos como el Estudio de Salud

Cardiovascular (6,3%), pero similar a la del Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (23%) o el Estudio de Salud y Envejecimiento de la Mujer (WHAS) (25%) (35,37).

I.1.3. Etiopatogenia

Angulo et al (38) definen la fragilidad como un síndrome clínico que afecta a múltiples sistemas clave, como el endocrino, el respiratorio o el cardiovascular, así como al músculo esquelético. Este síndrome a menudo marca el inicio del proceso conocido como "ciclo de fragilidad", que conduce a la sarcopenia y otras alteraciones multisistémicas (Figura 4). El envejecimiento, junto con el aumento del daño oxidativo y la inflamación crónica, representan tres procesos interrelacionados, que favorecen la disfunción de los sistemas orgánicos y la aparición de las enfermedades crónicas relacionadas con la edad. Por otra parte, la interacción entre estas enfermedades crónicas, el proceso de envejecimiento, el estrés oxidativo y la inflamación puede conducir a una disfunción multisistémica y al desarrollo del fenotipo de fragilidad en los ancianos.

Existe una clara relación entre la fragilidad y la estructura y función muscular. Sin embargo, aunque la sarcopenia parece ser uno de los factores de riesgo para la fragilidad, hay que tener en cuenta que son entidades diferentes. De hecho, las alteraciones musculares se detectan solo en dos tercios de los pacientes con fragilidad, lo que sugiere que la influencia del trastorno muscular en el desarrollo de la fragilidad, guarda relación con el deterioro funcional multisistémico que acontece durante el proceso del envejecimiento. El porcentaje de masa muscular máximo al finalizar el desarrollo es del 50% del peso corporal total, disminuyendo hasta un 25% al alcanzar los 70-80 años de edad. Esta disminución tiene impacto sobre la movilidad, y se ha asociado a una resistencia anabólica. Con la edad no sólo se pierde masa muscular, sino que es más evidente la pérdida de capacidad o fuerza muscular, que es la que se asocia a la pérdida de habilidad física y limitación funcional. Algunos autores describen que con la edad se reduce el número de unidades motoras, existiendo una denervación muscular, con pérdida de axones musculares y muerte de unidades motoras. Como consecuencia se produce una reinervación de las fibras tipo II a partir de las motoneuronas, que se relacionan a menudo con las fibras tipo I; sin embargo, con la edad este mecanismo se pierde. El deterioro de

la función muscular no sólo contribuye al estado de fragilidad, sino que produce un incremento de la mortalidad.

En cuanto a la afectación del sistema respiratorio, se ha visto que con la edad la pérdida de alveolos y capilares reduce la capacidad de difusión. Además, la pérdida de capacidad de expansión de la pared torácica debida a la pérdida de fuerza de los músculos respiratorios determina una pérdida del volumen espiratorio forzado. El ejercicio físico tiene un efecto beneficioso sobre la capacidad pulmonar basal en los pacientes sin fragilidad, pero no se ha conseguido demostrar que este beneficio ocurra en pacientes frágiles, lo que podría orientar a que estas personas pueden presentar un aumento de las enfermedades respiratorias que empeoren su capacidad funcional, lo que agravaría su situación de fragilidad (38).

Otro de los factores que puede estar involucrado en la patogenia de la fragilidad son los cambios que acontecen en el sistema cardiovascular. Se ha demostrado que la rigidez arterial relacionada con la disfunción endotelial se asocia con el proceso de envejecimiento y tiene repercusión sobre la afectación micro y macrovascular. El grosor medio de la íntima se ha relacionado con la tensión arterial y se ha visto que puede asociarse con el riesgo de fragilidad a los 10 años. Se ha demostrado que la prefragilidad y la fragilidad incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares en un 23 y 70% respectivamente, por lo que se puede concluir que existe una relación bidireccional entre la fragilidad y el riesgo cardiovascular.

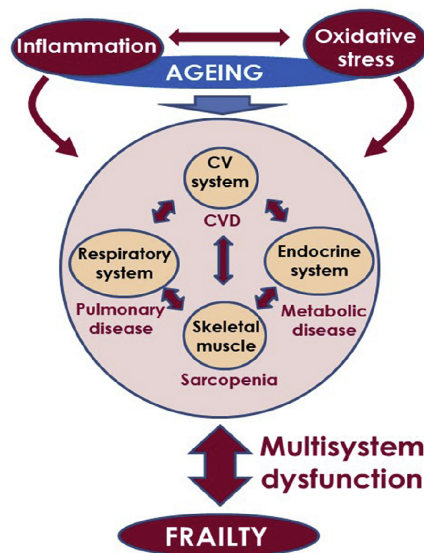


Figura 4: Diagrama de la etiología de la fragilidad (38)

En cuanto al sistema endocrinometabólico, se sabe que con la edad la producción de hormonas sexuales disminuye y que dicho mecanismo contribuye a la fragilidad. La concentración de testosterona libre disminuye, tanto en los varones como en las mujeres. Algo parecido sucede con la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (insulin-like growth factor 1 [IGF-1]), o la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), que también juegan algún papel en el aumento del riesgo de fragilidad. Además, se ha visto una clara relación bidireccional entre la diabetes y la fragilidad, ya que más allá de las cuestiones hormonales directas, existen efectos sobre las funciones vascular, muscular, etc. (38)

Desde el punto de vista molecular, el envejecimiento se asocia con un incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de la inflamación, produciendo una disfunción muscular. El descenso de niveles de IGF-1 produce una disminución de la síntesis proteica y del crecimiento muscular vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT/mTOR). El ejercicio es un potente antiinflamatorio y antioxidante que mejora la función muscular. Además, el ejercicio incrementa la síntesis proteica, por activación de IGF-1 que reduce la degradación de las proteínas. El ejercicio aumenta también la señal del factor de transcripción peroxisomal y su coactivador (PGC 1 alfa), mejorando la función mitocondrial y reduciendo la inflamación al disminuir la expresión del factor kB nuclear (NF kB)

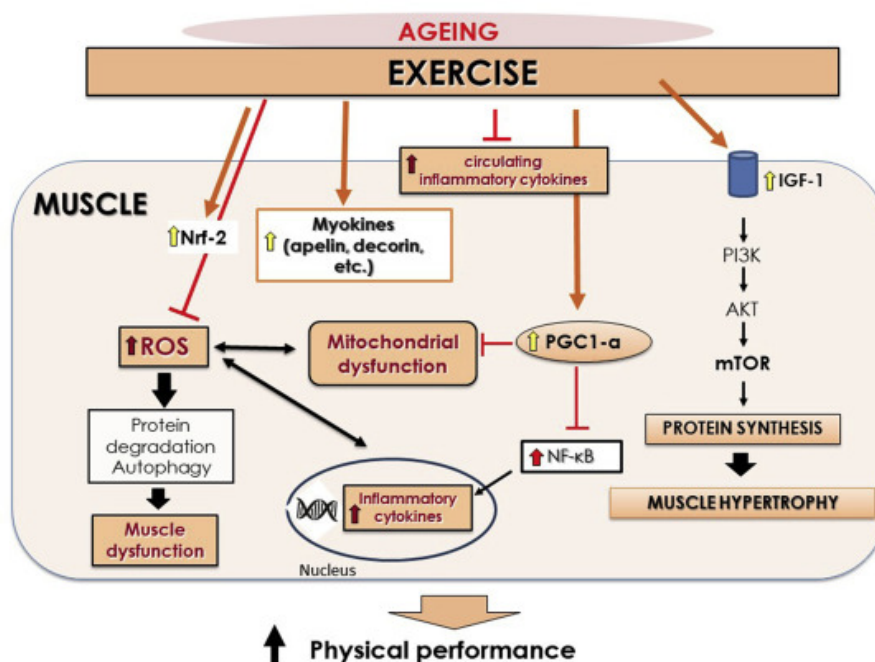


Figura 5: Patogénesis molecular de la Fragilidad (38)

Existen otros factores que pueden desempeñar algún papel en la etiopatogenia de la fragilidad. Por ejemplo, en algunos estudios se señala que la activación crónica del sistema inmune juega un papel importante en la patogenia del síndrome de fragilidad (39).

El aumento de algunas citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 podrían contribuir al desarrollo de la fragilidad o afectar a los factores determinantes (descenso de masa muscular, fuerza, potencial...) (40), pero sin embargo no todos los estudios encuentran relación entre dicha molécula y el síndrome de fragilidad (41).

Dado que la debilidad muscular y la lentitud son puntos cardinales del síndrome de fragilidad, la sarcopenia se considera clave para la fisiopatología de la fragilidad. De hecho algunos estudios han considerado la sarcopenia el primer paso para la realización de estudios de intervención del síndrome de fragilidad (42,43). Entre las causas incluyen los cambios que con la edad se producen en las motoneuronas, las fibras musculares tipo 1, así como la atrofia muscular, la desnutrición, la disminución de niveles de producción de hormona del crecimiento, o esteroides sexuales, al igual que la disminución de la actividad física (39).

Otros autores han encontrado que en personas de edad avanzada, la deficiencia de vitamina D se asocia con la prevalencia e incidencia de fragilidad, particularmente en la población masculina (44). De hecho, un estudio español demostró que los niveles de los marcadores óseos de la remodelación (PINP y CTX) y las concentraciones de parathormona (PTH) eran mayores en las mujeres con fragilidad que en las mujeres sin fragilidad, mientras que los niveles de vitamina D eran menores. Se vio además que la asociación de elevación de PINP con niveles bajos de vitamina D aumentaba el riesgo de fragilidad con una OR de 6,37 ($p < 0,0001$) (45).

Y sin olvidar incluso su relación con las enfermedades infecciosas, pues existen otras teorías que describen la posibilidad de que la infección crónica o persistente de microorganismos como el citomegalovirus (CMV) esté en relación con la fragilidad, puesto que se han objetivado títulos positivos de IgG anti-CMV en estos pacientes (46). Además, la infección crónica por CMV, definida como la presencia de ADN de CMV en monocitos de sangre periférica, se asocia con una expansión de células T CD8+ CMV específicas y elevación de neopterina (producto metabólico producido por los macrófagos tras la estimulación del interferón gamma) en pacientes ancianos, provocando una situación de activación inmune persistente que se ha relacionado con la fragilidad (47).

Teniendo en cuenta la etiología multifactorial de este proceso, algunos autores han sugerido que la agudización de enfermedades crónicas podría acelerar el desarrollo de la fragilidad o empeorar su presentación clínica o efectos adversos (39).

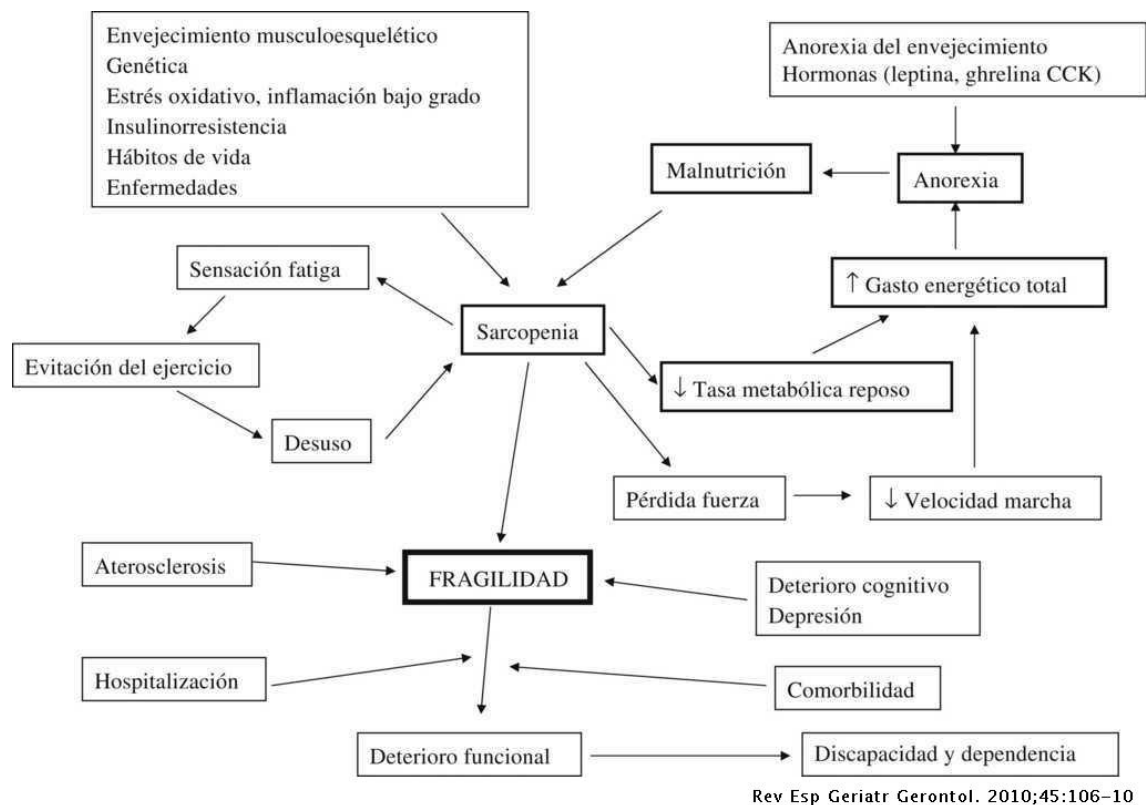


Figura 6: Interrelación de la fragilidad con otras entidades (48).

Finalmente, en 2016 un grupo español realizó un estudio sobre los factores que podrían influir en el desarrollo de la fragilidad, observando que existía una relación significativa entre el riesgo de fragilidad y la edad, el sexo femenino, el nivel educativo, la presencia de artrosis, enfermedad vascular periférica, caídas previas, dolor, polifarmacia, anorexia, estado nutricional, actividad física, masa muscular, obesidad, anemia y la función renal. No se observó, sin embargo, una clara relación con las concentraciones de grelina, testosterona, insulina o IGF-1 (49).

En un estudio longitudinal en población mayor de 70 años que basalmente no se encontraba en situación de fragilidad y que fue seguida durante un periodo de 18-54 meses, se observó que casi el 60% de los participantes tuvieron al menos una transición

de no frágil a prefragil o de prefragil a frágil. Aunque la mayoría de las transiciones fueron hacia el estado de fragilidad, hubo un porcentaje no desdeñable de personas que recuperaron cierto grado de funcionalidad (23%), lo que sugiere que la fragilidad además de ser un proceso cuya intensidad varía por etapas, posee cierto grado de reversibilidad. Ello debe estimular el diseño de modelos de intervención que mejoren la funcionalidad (50).

I.1.4. Tratamiento

Las intervenciones nutricionales, con corrección de las deficiencias, incluyendo micro-nutrientes, evitan la pérdida de peso y probablemente tienen un efecto positivo sobre la fragilidad, aunque no existe una evidencia suficiente. En cuanto a terapia farmacológica, se necesita llevar a cabo más estudios en el síndrome de la fragilidad, pues todavía no se han realizado evaluaciones que muestren una evidencia consistente. Siempre que sea posible, y principalmente en aquellos pacientes cuya fragilidad no es reversible, se debe realizar una intervención no sólo en los aspectos biológicos, sino también en los factores socioeconómicos (39).

En relación al tratamiento de la fragilidad, se publicó en 2019 una guía sobre el manejo de la fragilidad en la que cabía destacar como métodos con evidencia moderada la realización de un programa físico de actividad para mejorar la fuerza muscular, el equilibrio y la habilidad física, con objeto de evitar las caídas. No obstante, no parece estar claro qué tipo de circuito de actividad física se debe llevar a cabo. Sí que hay evidencia científica en relación con la utilidad del entrenamiento dirigido a mejorar la resistencia física, cuando se realiza de forma rutinaria. Por otra parte, no hay evidencia suficiente para recomendar la administración de suplementos vitamínicos de manera general (3).

I.2. Sarcopenia

I.2.1. **Concepto de sarcopenia: definición, escalas de valoración y diagnóstico.**

El término de sarcopenia -del griego, sarco (carne) y penia (pobreza)- hace referencia a la pérdida de masa y potencia muscular que ocurre durante el envejecimiento. Este término fue introducido en 1989 por Irwin Rosenberg para describir la pérdida de masa muscular que aparece con los años (51).

Diez años más tarde de la descripción propuesta por Rosenberg, Baumgartner et al (51) introdujeron la definición de sarcopenia basada en la masa muscular, tras analizar los datos de un estudio llevado a cabo en nuevo Méjico (NMAPS). Los autores realizaron una densitometría de cuerpo entero (DXA) en la población general, y propusieron establecer el diagnóstico de sarcopenia en aquellas situaciones en las que se observe la disminución de 2 desviaciones estándar por debajo de la normalidad en sujetos sanos jóvenes, siguiendo un criterio similar al utilizado para definir la osteoporosis. Sin embargo, este sistema conllevaba múltiples desventajas, dado que asumía que la masa muscular era el parámetro clínico más importante para definir a la sarcopenia. Además, en estudios posteriores se comprobó que la masa muscular no es el parámetro ideal porque, en la práctica clínica, es preferible utilizar la medida de la fuerza muscular (52). Por otra parte, hay que recordar que la masa y la función muscular disminuyen a partir de los 35 años y que la fuerza y potencia muscular disminuyen más rápidamente que la masa muscular (53,54)

Al igual que sucedía con la fragilidad, en los últimos años han surgido numerosos intentos para determinar cuáles son los criterios que mejor identifican a las personas que padecen este síndrome, aunque, como veremos a continuación, una de las más aceptadas es la que ha elaborado el “Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia y Personas Mayores” (European Working Group on Sarcopenia in Older People –EWGSOP-)

La European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) definió a la sarcopenia como la condición caracterizada por una pérdida de masa y fuerza muscular, asociada no exclusivamente a la situación de envejecimiento, sino también a otras situaciones, como la malnutrición y la caquexia (55).

Otra definición es la aportada por la IWGS (56) (International Working Group on Sarcopenia), que se basa en la medida de la pérdida de la masa muscular y la velocidad

de la marcha, considerando esta última alterada cuando es inferior a un metro por segundo.

Un grupo de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups- ESPEN-SIG-), elaboró posteriormente unos criterios basados en la medición de la pérdida de masa muscular y la velocidad de la marcha que, en este caso eran menos estrictos que los de la IWGS, al poner el límite en 0,8 metros por segundo (57) .

Para la FNIH (58) (Foundation for the National Institutes of Health), los criterios se deben también basar en la medición de la pérdida de la masa muscular y la fuerza de prensión.

Por tanto, a pesar de que no existe un consenso en los criterios específicos, sí que existe acuerdo en considerar que la sarcopenia no sólo debe definirse teniendo en cuenta la masa muscular sino que hay que valorar también la fuerza y la capacidad funcional (59), mientras que la pérdida aislada de fuerza muscular asociada a la edad se definiría según algunos autores como “dinapenia” (60).

Finalmente, hace unos diez años, el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) estableció unos criterios diagnósticos basados en la medición de la masa muscular, la fuerza muscular y el rendimiento físico, que han sido ampliamente aceptados (59). Se consideran que los parámetros están alterados cuando: la masa muscular es menor de 7,26 kg/m² en varones y menor de 5,5 kg/m² en las mujeres; la fuerza muscular es menor de 30 kg en varones y de 20 kg en mujeres o la velocidad de la marcha en un trayecto de 4 metros es inferior a 0,8 m/s. Se considera sarcopenia cuando los pacientes tienen baja masa muscular y una de las dos condiciones siguientes: baja fuerza muscular o bajo rendimiento físico. La aparición de una masa muscular baja con fuerza muscular y rendimiento físico normales se considera “presarcopenia”. Cuando se alteran los tres parámetros se define entonces como “sarcopenia severa”.

Para medir la fuerza muscular se utiliza la fuerza de prensión, valorada generalmente mediante un dinamómetro de mano. Aunque de manera intuitiva parezca que existe una relación lineal entre la masa muscular y la fuerza, no es así. Sí que existe, no obstante, una relación entre la fuerza de presión manual y la fuerza muscular de las extremidades inferiores. Por lo que, cuando es viable, la fuerza de prensión medida con dinamómetro de mano puede ser un marcador indirecto fiable de medidas más complicadas de la fuerza muscular en los antebrazos o las piernas (60). La fuerza muscular disminuye con la edad en mayor cuantía que la masa muscular (61).

Existen varios métodos para medir la masa muscular: análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), la absorptometría de rayos X de doble energía (DXA) o la tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT). La más utilizada en clínica y en ensayos clínicos es la DXA. Aunque hay que tener en cuenta sus limitaciones, como por ejemplo que puede proporcionar datos erróneos en función del estado de hidratación de los pacientes. Por otro lado su buena precisión, facilidad y seguridad hacen que sea el método al que más se recurre en las definiciones de sarcopenia (62,63). La pQCT permite la medida del área de sección del músculo o el volumen muscular si se analizan varias secciones. Sin embargo, su coste y baja disponibilidad hacen que no muestre ventajas sobre otro tipo de técnicas.

Para valorar el rendimiento físico disponemos de la medida de la velocidad de la marcha o la realización de una batería de pruebas como el SPPB (Short Physical Performance Battery) (59)

En este trabajo del EWGSOP se establecieron los siguientes puntos de corte:

- Masa muscular, determinada mediante DXA de cuerpo entero, analizando la masa muscular en extremidades (Appendicular Skeletal muscle Mass (ASM), y el índice de masa muscular (Skeletal muscle Mass Index -SMI-) según la fórmula de Baumgartner ($SMI = ASM / altura^2$ (kg/m²). Se considera alterada cuando sea menor de 7,26 kg/m² en varones y menor de 5,5 kg/m² en las mujeres
- Fuerza muscular (valorada mediante un dinamómetro de mano): Se considera alterada cuando sea menor de 30 kg en varones y 20 kg en mujeres
- Rendimiento físico valorado registrando la velocidad habitual de la marcha en un trayecto de 4 m. Se considera alterada una velocidad inferior a 0,8 m/s.

En 2018 el mismo grupo de trabajo realizó una actualización de los criterios diagnósticos del síndrome de sarcopenia (EWGSOP 2) (64). La novedad de esta revisión es que la fuerza muscular pasa a un primer escalón y se reconoce que la fuerza es mejor predictor que la masa en cuanto a eventos adversos. Por tanto, la EWGSOP2 usa la fuerza como primer parámetro a valorar, y si está disminuida, puede posteriormente diagnosticarse a un paciente de sarcopenia cuando se confirma la presencia de baja calidad o cantidad muscular. De manera que la definición quedaría de la siguiente manera: a) sarcopenia probable, si la persona tiene baja fuerza muscular, b) sarcopenia si además tiene baja masa muscular, y c) sarcopenia severa cuando además de los puntos 1 y 2, la persona tiene bajo rendimiento físico.

El EWGSOP2 recomienda además el uso del cuestionario SARC-F (test para el cribado de la sarcopenia – Strength, Assistance in walking, Rise from chair, Climb stairs, Falls) como una forma de obtener información a partir de los propios pacientes sobre los signos de características de sarcopenia. Este cuestionario consta de 5 ítems (de ahí su nombre, sarcopenia-five) y las respuestas se basan en la percepción del paciente de sus limitaciones relacionadas con la fuerza, la capacidad para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras o su experiencia con las caídas. Tiene una sensibilidad baja o moderada pero muy alta especificidad para predecir la disminución de la fuerza muscular.

Como alternativas a las pruebas tradicionales se propone el uso de TAC en la 3ª vertebral lumbar, puesto que parece que la masa muscular a este nivel se correlaciona significativamente con la masa muscular corporal, y se ha usado para detectar baja masa muscular incluso en pacientes con peso elevado. También puede utilizarse el test de dilución de creatinina, puesto que parece que sus resultados se relacionan con las medidas llevadas a cabo mediante RMN, y parcialmente con las de BIA y DXA (se necesita la medición de la creatinina urinaria de 24 horas) (61). Se ha propuesto también la ecografía dentro del protocolo para la medición del grosor muscular, el área seccional, la longitud, y la ecogenicidad que refleja la calidad muscular, pudiendo de esta manera hacer medición de la calidad y de la cantidad. Ha mostrado buena correlación con la DXA, RMN y TAC.

En este consenso se contempla también la distinción entre sarcopenia primaria y secundaria, considerándose esta última cuando existen factores causales más allá de la edad, como son los procesos inflamatorios o estados de malignidad. También hacen referencia a la sarcopenia aguda o crónica, entendiéndose por crónica a la que presenta más de 6 meses de evolución.

Al mismo tiempo los puntos de corte para definir la sarcopenia fueron también modificados:

- La fuerza de prensión medida por dinamómetro desciende en varones a menos de 27 kg para ser patológico y en las mujeres a 16 kg (partíamos en la definición anterior de 30 y 20 kg respectivamente)
- Para la masa muscular, medida a través de DXA (SMI), descienden los valores en los varones a 7 kg/m^2 ($7,26 \text{ kg/m}^2$ en los criterios del EWGSOP 1) y en las mujeres asciende a 6 kg/m^2 , cuando en la anterior definición partíamos de $5,5 \text{ kg/m}^2$.
- No se han introducido cambios en la velocidad de la marcha. $0,8 \text{ m/s}$ (64).

I.2.2. Epidemiología.

Teniendo en cuenta los distintos criterios diagnósticos y las distintas poblaciones en las que se ha valorado, no es de extrañar que exista una alta heterogeneidad en la prevalencia de sarcopenia que se describe en la literatura. Se estima que cuando se realiza su valoración con la escala de EWGSOP, en torno a un 10% de la población estadounidense mayor de 65 años la padece (65). Beaudart et al. (66) en un estudio llevado a cabo en Bélgica en mayores de 65 años, utilizando otros criterios diagnósticos distintos para medir la masa muscular, la fuerza muscular y el rendimiento físico, describen una prevalencia de sarcopenia entre un 8,4% y un 27,6%. Akune et al (67), utilizando la escala EWGSOP en población japonesa de más de 65 años, encuentran una prevalencia de sarcopenia del 13,8% en mujeres y 12,4% en varones. En Taiwan se ha señalado prevalencias de 4,1% a 16,6% en mujeres y de 5,8% a 14,9% en hombres mayores de 65 años, valorando la sarcopenia con los criterios IWGS y EWGSOP y utilizando dos índices de masa muscular diferentes (índice de músculo esquelético apendicular relativo e índice de músculo esquelético porcentual) (68). En Tailandia la prevalencia de sarcopenia en la población adulta (mayor de 60 años) fue del 10%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se utilizaron los criterios del grupo asiático de sarcopenia que son distintos a los del EWGSOP. Así, el valor de corte para la fuerza muscular se establece en 26 kg y 18 kg en varones y mujeres respectivamente, la masa muscular (SMI-DXA) en 7 y un 5,7 kg/m², también respectivamente, mientras que no varió la velocidad de la marcha (0,8 m/s) (69).

En 2011 el grupo internacional de sarcopenia (56) publicó una revisión sobre la prevalencia de sarcopenia en población estadounidense y europea, que describimos en la tabla 2. Como puede apreciarse, parece que la prevalencia es menor en Europa (en este caso Dinamarca y Holanda) que en EEUU. También existen variaciones en función de la edad y del sexo.

Tabla 2: Prevalencia de sarcopenia en EEUU y Europa

Estudio	Prevalencia Varones	Prevalencia Mujeres
Melton et al (65) (>70 años) (EEUU)	28%	52%
Morley et al (70) (EEUU)	Varones y mujeres menores de 70 años: 12% Varones y mujeres mayores de 80 años: 30%	
Beudart et al (Bélgica) (66)	Considerando ambos sexos: 8,4- 27,6%	
Akune et al (Japón) (67)	12,4%	13,8%
Lee et al (Taiwan) (68)	5,8-14,9%	4,1%- 16,6%
Khongsri et al (Tailandia) (69)	Considerando ambos sexos 10%	
Tanko et al (>70 años) (71) (Dinamarca)	Considerando ambos sexos 12%	
Ianuzzi Sucich et al (>65 a) (72) (EEUU)	27%	23%
Newman et al 70-79 años (54) (EEUU)	20%	20%
Schaap et al (73) (Amsterdam)	Considerando ambos sexos 15%	
Zengin et al (Gambia) (74)	9%	15%
Espinel Bermúdez et al (Méjico) (75)	9%	11%
Patel et al (Reino Unido) (76)	7,9%	4,6%
Volpato et al (Italia) (77)	Varones y mujeres 70-74 años: 1,2 y 2,6% Varones y mujeres > 80 años: 17,4 y 31,6%	

De cualquier manera, tampoco en este caso los resultados son homogéneos. Por ejemplo, en el estudio realizado por Zengin et al. (74) en Gambia la prevalencia de sarcopenia en los varones (40-75 años), utilizando los criterios de la EWGSOP, se situó en torno al 15%, mientras que en las mujeres fue del 9%. Sin embargo, en Méjico, Espinel-Bermúdez et al (75) describen una prevalencia similar en ambos sexos (11% en varones y 9% en mujeres) (edad media de 68,4 años), mientras que en otro estudio llevado a cabo en el Reino Unido en 2013 (76) se observó que la prevalencia de sarcopenia en

varones de 67 años era del 4,6% (utilizando los criterios de la EWGSOP), mientras que se situaba en el 7,9% en las mujeres. Hay que tener en cuenta, no obstante, que en este estudio se determinó la masa muscular no sólo mediante DXA sino que se consideró también el espesor del pliegue cutáneo libre de masa grasa.

En otro estudio llevado a cabo en Italia en personas de 65 o más años, la prevalencia de sarcopenia fue también mayor en las mujeres y aumentó con la edad. Concretamente, fue del 2,6% y 1,2% en mujeres y hombres entre los 70 y 74 años, mientras que alcanzaba el 31,6% y 17,4% en mujeres y hombres de más de 80 años (77). Cifras similares, mayores del 20%, se han descrito en población mayor de 85 años del Reino Unido (76).

También hay diferencias en función de otros aspectos, como los relacionados con la situación funcional (dependencia para las ABVD) de las personas estudiadas o de su ubicación (institucionalizadas o en su domicilio). Así, en un estudio llevado a cabo en Bélgica, se observa que la prevalencia de sarcopenia es especialmente elevada en personas institucionalizadas, en las que alcanza una cifra cercana al 40% (66). En el Reino Unido, la prevalencia de sarcopenia oscila entre un 1% al 29% en la población general que vive en su comunidad, ascendiendo a un 33% en las personas ingresadas en residencias (66,76).

De forma similar, en un metaanálisis realizado en 2014 por el EWGSOP y que revisó los artículos publicados entre el año 2000 y 2013, se llega a la conclusión de que la prevalencia de sarcopenia se situaría entre un 1-29% en la población adulta que vive en su comunidad, en un 10% en un hospital de agudos, ascendiendo a un 33% en pacientes institucionalizados o que precisaban de cuidados a largo plazo (78).

Tal y como hemos expuesto previamente existe un documento consenso en el que se establece una serie de ajustes en los criterios diagnóstico respecto a los de la primera versión de la EWSGOP. De cualquier forma, en un trabajo realizado en ancianos institucionalizados de la provincia de Granada, que tenían una media de 85 años de edad, se compararon los resultados de las dos versiones de la escala de la EWGSOP sin observarse diferencias significativas. Con la primera versión de la escala (EWGSOP1), el 63% de los ancianos tenía sarcopenia y un 61% sarcopenia grave, mientras que con la segunda versión (EWGSOP2) los porcentajes fueron del 60% y 58 %, respectivamente (79).

Por otra parte, si tenemos en cuenta el progresivo envejecimiento de la población, cabe esperar que la prevalencia de la sarcopenia aumente en el futuro. Así, en 2015 un grupo de investigadores belgas realizó una estimación de la prevalencia futura de la sarcopenia en Europa. En este trabajo se comenta que basándose en la prevalencia de sarcopenia de ese momento, que se encontraba en torno a un 11,1%, en 2045 se situaría entre el 12,9% y el 22,3%, según se hiciera una estimación más o menos conservadora (66).

También existen datos sobre la epidemiología de la sarcopenia en España, especialmente en ancianos institucionalizados.

Tabla 3: Prevalencia de sarcopenia en población institucionalizada en España

Estudio	Prevalencia en mujeres	Prevalencia en varones
Moral-Moral et al (80)	77,1%	75,9%
Rubio-Maicas et al (81)	73,75%	79,2%
ELLI (82)	46%	15%

En Barcelona, se llevó a cabo un estudio en una unidad de hospitalización de pacientes crónicos, en el cual se incluyeron 205 pacientes con una edad media de 77,6 años, un IMC de 20,85 kg/m² y un Índice de Charlson elevado, la prevalencia global de sarcopenia fue de 76,4%, siendo en el 91% de los casos clasificada como grave, utilizando los criterios de la EWGSOP. Entre los hombres el 75,9% fueron sarcopénicos y entre las mujeres el 77,1%. (80)

Un estudio realizado en Valencia analizó 166 pacientes mayores de 18 años ingresados en un centro de media-larga estancia para tratamiento paliativo, convalecencia o rehabilitación. La prevalencia de sarcopenia fue de 77,6% (73,75% en mujeres y 79,2% en varones), presentando la mayor parte de ellos sarcopenia severa (91,2%). La valoración se hizo mediante los criterios de EWGSOP. La edad media de 78,12 años (81)

En otro estudio que se llevó a cabo también en Barcelona, se incluyeron pacientes de Residencias participantes en el estudio ELLI (personas mayores de 70 años que vivían en Residencias de tres provincias distintas, que podían caminar y no padecían una demencia avanzada, una enfermedad terminal y tampoco presentaban edemas u otros trastornos que pudieran alterar los resultados de la bioimpedancia). La muestra final incluyó un total de 276 personas, con una mediana de 87,2 años. El 69% eran mujeres y el IMC medio fue de 26,8 kg/m². La prevalencia de sarcopenia fue del 37% (15% en los

hombres, 46% en las mujeres), de los cuales el 89,1% eran sarcopenias graves, y un 37% mostraba una baja masa muscular (82)

Más recientemente, se revisó la prevalencia de sarcopenia en ancianos ingresados por fractura de cadera en un hospital madrileño (83). La edad media fue de 87,6 años. En este caso se llevó a cabo la evaluación con los criterios de la nueva versión de sarcopenia de la EWGSOP2 para valorar la fuerza muscular, pero la masa muscular se determinó mediante bioimpedancia utilizando los criterios de Janssen y Masanes (84). La prevalencia de sarcopenia fue de un 11,5% según los criterios de Janssen y de un 34,9% según los criterios de Masanes.

Como conclusión podemos decir que la prevalencia de sarcopenia varía con los criterios y métodos diagnósticos que se utilicen y la población en la que se estudie.

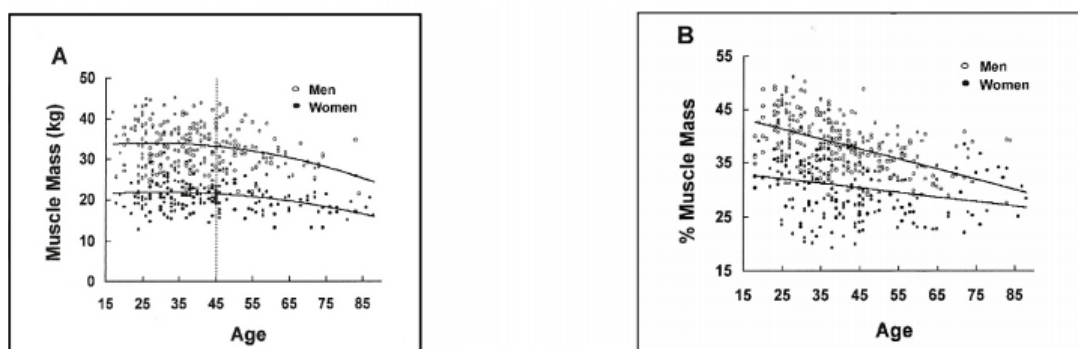


Figura 7: Relación entre la masa muscular en Kg y porcentaje en relación con la edad en varones y mujeres (84)

1.2.3. Etiopatogenia y tratamiento

Etiopatogenia:

Después de los 35 años se produce una pérdida de masa muscular de alrededor de un 1-2% al año, que se asocia a una pérdida de la fuerza muscular que alcanza el 1,5% anual y que se acelera después de los 60 años, llegando a perderse en torno al 3% cada año. Como consecuencia de ello, el grosor muscular desciende en un 50% entre los 20 y los 60 años.

Por otra parte, aunque con la edad se produce una pérdida de unidades motoras lentas (fibras tipo I) y rápidas (fibras tipo II), la pérdida de unidades rápidas se produce

de manera más intensa. Además de la pérdida de fibras de tipo II, parece ser que hay una atrofia de las mismas. Para adaptarse a esta situación, algunas fibras tipo II se transforman en fibras tipo I, lo que provoca un incremento del porcentaje de fibras tipo I en relación con las de tipo II. La pérdida de unidades motoras rápidas produce una disminución de la potencia muscular que se refleja en estas personas al realizar determinados movimientos, como sentarse en una silla, subir escalones, o mantener la postura tras perder el equilibrio. Además, la disfunción de las células satélite, que son células madres miogénicas que se diferencian hacia nuevas fibras musculares para facilitar el crecimiento de los tejidos o reparar el daño, parece relacionarse con el desarrollo de la sarcopenia (85).

En esta pérdida de masa y fuerza muscular interviene varios factores, entre los que se encuentran factores medioambientales, factores hormonales, factores relacionados con el músculo y su vascularización, o factores relacionados con la acción de determinadas citoquinas y factores de crecimiento (Fig 8). Los factores medioambientales actúan durante la fase de desarrollo del tejido muscular y también a lo largo de la vida adulta, y entre ellos se encuentran la dieta y el ejercicio. Las dietas bajas en proteínas se asocian con atrofia de los músculos esqueléticos, acelerando también la pérdida de masa ósea (86). Se piensa que existen otros factores medioambientales, como el bajo peso al nacer, que predice la debilidad muscular en la edad adulta valorada a través de la fuerza de prensión con el dinamómetro. También se ha señalado que la deficiencia de vitamina D podría ser perjudicial para el músculo. Las células musculares poseen receptores para el metabolito activo de la vitamina D, el 1,25(OH)₂D o calcitriol (87), y en algunos estudios y varios metaanálisis se ha señalado que existe una relación entre los niveles bajos de vitamina D y la frecuencia de caídas. Sin embargo, el papel de la vitamina D en el desarrollo de la sarcopenia no está claro, y algunos estudios han arrojado resultados contradictorios, lo que podría guardar relación con la heterogeneidad de los sujetos incluidos en los estudios, las dosis de vitamina D utilizada y los factores ambientales (88).

Existe una clara evidencia de que la sarcopenia empeora en situaciones de inmovilidad o ejercicio físico reducido. Sin embargo, incluso los atletas veteranos desarrollan sarcopenia, lo que sugiere que la actividad física no es capaz de prevenir por completo el desarrollo de este proceso. Pero es evidente que el estilo de vida sedentario hace que la inactividad acelere la pérdida de masa muscular. Este efecto podría estar mediado por algunos factores hormonales. Con la edad se produce un descenso de muchas hormonas anabolizantes, especialmente GH, testosterona y estrógenos, que hace que disminuya su efecto trófico sobre el músculo, lo que puede provocar atrofia muscular y

sarcopenia. La testosterona incrementa la masa muscular y los altos niveles de esta hormona se asocian con menos pérdida de masa corporal. Sin embargo, el papel de los estrógenos en la sarcopenia es controvertido. De hecho, la pérdida de fuerza muscular en el hombre es casi el doble que en las mujeres tras tres años de seguimiento. Hay que tener en cuenta, además, que la función y la fuerza muscular están influenciadas por el área muscular y por la cantidad de grasa que infiltra el músculo (89–94) y que la pérdida de masa magra, libre de grasa, es dos veces mayor en varones que en mujeres (88). Por otra parte, en respuesta al ejercicio físico se produce un aumento del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*Insulin-like growth factor 1* [IGF-1]) que estimula el crecimiento muscular.

Existe evidencia de que con el envejecimiento se altera el funcionamiento del sistema inmune, lo que se ha denominado *inmunosenescencia*. En estas circunstancias se produce un mal funcionamiento de los mecanismos de control de la respuesta inmune que provoca un incremento de la producción de citoquinas inflamatorias, como la interleuquina 1 beta (IL-1b), la interleuquina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa), que pueden acelerar la pérdida de aminoácidos por el músculo. Este estado de “inflamación subclínica” puede determinar la aparición de un estado catabólico que también afectaría al músculo provocando sarcopenia (95).

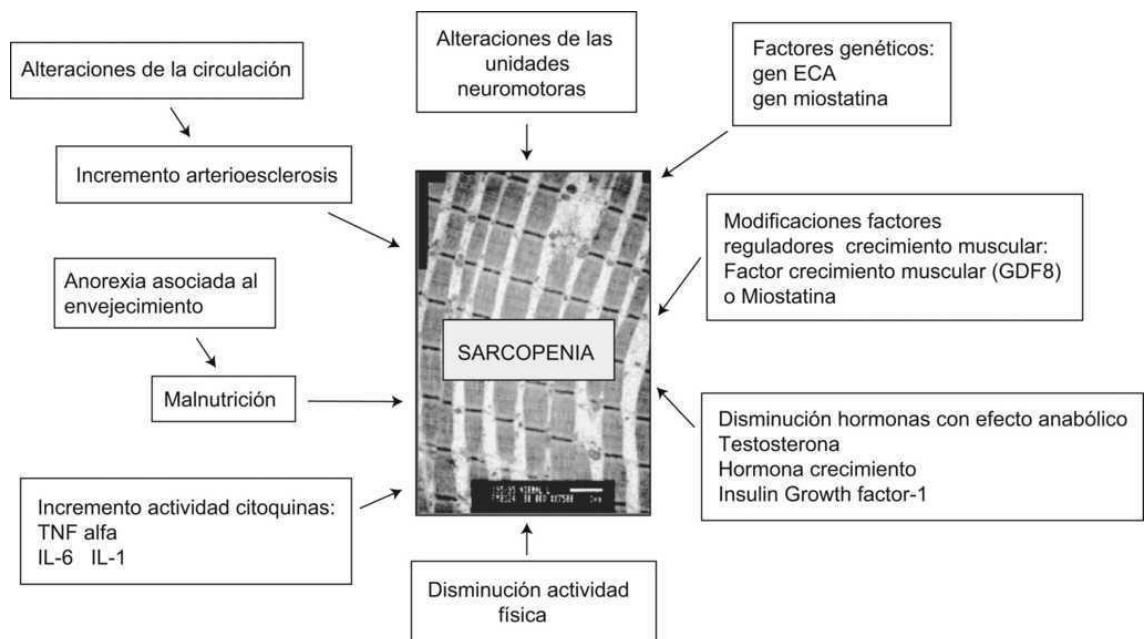
Los estudios genéticos sugieren que entre el 36% y el 65% de la fuerza muscular de un individuo, el 57% del rendimiento de las extremidades inferiores y el 34% de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (AVD) son explicados por la herencia (96).

En 1997 se describió el gen de una proteína que interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación muscular, la miostatina. Se trata de una proteína (formalmente conocida como “factor 8 de crecimiento y diferenciación”) que limita el crecimiento del tejido muscular. Esta proteína se produce en células del músculo esquelético, circula en sangre y actúa en el tejido muscular, al parecer retrasando el desarrollo de las células madre musculares, aunque el mecanismo exacto sigue siendo desconocido. La miostatina inhibe la hipertrofia muscular y el ejercicio conduce a la secreción hepática del inhibidor de la miostatina, la follistatina (95).

También algunos polimorfismos relacionados con los genes de la quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2), de la proteína del retinoblastoma (RB1), el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1A (CDKN1A) y el antígeno de diferenciación

miogénica 1 (MYOD1) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), parecen estar fuertemente relacionados con la fuerza muscular.

Otros genes, como la variante del gen del factor neurotrófico ciliar (alelo CNTF A), pueden estar relacionados con la pérdida de potencia muscular y de calidad muscular durante la edad adulta (95).



Semin Fund Esp Reumatol. 2010;11:14-23

Figura 8. Factores implicados en el desarrollo de sarcopenia (96)

También parecen intervenir las proteínas FoxO, que son una familia de factores de transcripción que juegan un papel importante en la regulación de la expresión de genes involucrados en el crecimiento celular, la proliferación, la diferenciación y la longevidad. Estos factores parecen estar relacionados con la atrofia muscular, dado que inhiben la proliferación de células musculares. Pero en la vía de transcripción se encuentra el efecto contrario cuando se produce la fosforilación FoxO que tiene como consecuencia su inhibición y por lo tanto reprime su actividad catabólica.

Al igual que ocurre con el hueso y la osteoporosis en la que se plantea un desequilibrio entre la formación y la resorción, a nivel muscular existe un descenso desproporcionado de la síntesis proteica. Existe una vía -la vía IGF-I/PI3K- AKt- que ha mostrado jugar un papel importante en el incremento de síntesis proteica. La activación

de PI3K (fosfatidilinositol 3 kinasa) por el IGF-1 permite la activación de la kinasa serina/treonina (AKt) que activa mTOR (mammalian Target of Rapamycin Kinasa – diana de rapamicina en células de mamífero-), lo que determina un incremento de la síntesis proteica.

Por tanto, existen múltiples factores que pueden influir en el desarrollo de sarcopenia y que aún distan de estar completamente aclarados. En este sentido, Binkley et al (89) basándose en el concepto de la escala FRAX (la denominaron FRAX like) escogieron 6 factores asociados a la salud musculoesquelética que veían que se asociada a un mayor riesgo de sarcopenia: osteoporosis, caídas, fuerza muscular, masa muscular, obesidad y baja actividad física. Para estos autores, la presencia de tres o más factores permitiría identificar a los pacientes con lo que denominaron “síndrome de dismovilidad”

Finalmente, la fragilidad según L. Fried comparte con la definición de sarcopenia del EWGSOP la debilidad y la lentitud, por lo que, consecuentemente, según su teoría los pacientes con fragilidad presentan también con frecuencia sarcopenia (7). (Fig 9)

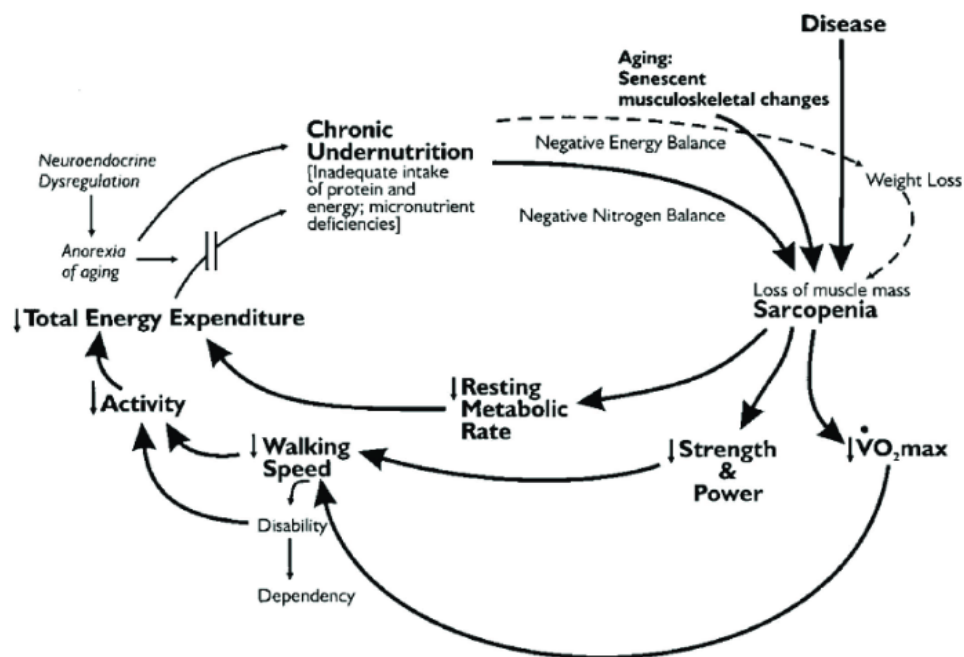


Figura 9. El ciclo de la fragilidad (Fried) (7)

Tratamiento:

Existen tres estrategias para prevenir y tratar la sarcopenia: tratamiento nutricional, tratamiento farmacológico y ejercicio físico.

En los ancianos cualquier pérdida de peso da lugar a una pérdida muscular, por lo que en ellos se debe intentar impedir aquella –o al menos controlarla-. En los ancianos malnutridos una baja ingesta proteica dificulta la ganancia de masa ósea y de potencia muscular. Además, se ha descrito cómo algunos aminoácidos esenciales, como la leucina, o la administración de vitamina D pueden estimular el anabolismo proteico en los ancianos (90,94,95) . Por ello, se recomienda que la ingesta de proteínas sea mayor de 1 g al día, aunque en una revisión de la Cochrane se refiere que no hay una evidencia consistente de que la ingesta de 1,2-1,5 g/k/día de proteínas permita evitar o tratar la sarcopenia (55).

En relación a la dieta, se ha observado que entre los 40 y 70 años la cantidad de alimentos que ingerimos disminuye en un 25%, además de tender a una alimentación poco variada y como consecuencia un inadecuado aporte de nutrientes (97)

A día de hoy no se recomienda el tratamiento farmacológico. La hormona de crecimiento ha mostrado que provoca un aumento de masa muscular, pero no mejora claramente la funcionalidad. Por otra parte, la testosterona incrementa la masa y fuerza muscular, pero su administración se ha relacionado con eventos cardiovasculares. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han mostrado una mejoría de la función física, con la mejora del test de los seis minutos, pero hacen falta más estudios para confirmar su validez. Se ha objetivado también que los agonistas de la grelina que producen unos niveles de GH e IGF-1 elevados en sangre con aumento de la masa muscular, pero sin mejoría funcional (91,98)

Por otra parte, se ha visto que los moduladores selectivos del receptor de andrógenos, los SARMs, administrados durante tres meses incrementan la masa muscular y la capacidad de subir escaleras en varones de edad avanzada y mujeres postmenopáusicas (94).

Estudios más esperanzadores son los relacionados con los anticuerpos de miostatina, que incrementan la masa muscular y el diámetro de la fibra muscular en ratones, habiendo datos de que podría actuar de manera similar en humanos. En este sentido, un anticuerpo monoclonal, el bimagrumab, ha demostrado que incrementa el volumen muscular en personas con sarcopenia disminuyendo además el tejido adiposo

intermuscular -aunque se necesitan más estudios para poder recomendar este tipo de tratamiento (86).

De todas formas, la mejor manera de prevenir o revertir la sarcopenia es sin duda alguna la actividad física, y más concretamente los ejercicios de potenciación muscular. El entrenamiento físico progresivo de resistencia mejora la capacidad funcional, aumenta la fuerza en las extremidades inferiores y por lo tanto mejora el registro de la velocidad. (96). Los beneficios de estos programas de entrenamiento se obtienen en tan solo 8 semanas con ejercicio dos o tres veces a la semana, habiéndose conseguido mejorías incluso en ancianos de más de 90 años. Además, el incremento de la potencia muscular tiene importantes implicaciones funcionales, como mayor capacidad y velocidad de la marcha y mayor capacidad para subir escaleras, y por tanto mayor capacidad para mantenerse físicamente independiente. El problema es que la mejoría conseguida se pierde en gran medida si no se continúa con el programa de ejercicio (85).

I.3. Osteoporosis

I.3.1. **Concepto de osteoporosis**

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la calidad del hueso, lo que conlleva una menor resistencia ósea, con el consiguiente aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de las fracturas. La disminución de la masa ósea se establece en el caso de las trabéculas a base de un adelgazamiento (y en su caso, desaparición) de las mismas, y en el caso de la cortical por un adelgazamiento e incremento de la porosidad. Por tanto, hay cierta superposición entre los conceptos de disminución de la masa ósea y alteración de la calidad (99). El diagnóstico de osteoporosis debería basarse en ambos aspectos. Sin embargo, la calidad ósea es difícil de valorar, y en la práctica sólo se consideran los aspectos cuantitativos. La disminución de la masa ósea y las alteraciones de la calidad son asintomáticas por lo que la osteoporosis sólo determina manifestaciones cuando se producen fracturas. Las fracturas osteoporóticas son el resultado de la interacción entre la resistencia ósea y la sobrecarga mecánica a que se somete el esqueleto. Dado que, en

el caso de la osteoporosis, la resistencia ósea está disminuida, no es preciso que la sobrecarga mecánica sea intensa, por lo que con frecuencia se habla de fracturas patológicas o por fragilidad. Pueden producirse en cualquier localización esquelética si excluimos la calota y los huesos de la cara; en general se excluyen también las fracturas de los dedos de las manos y de los pies. Las más reconocidas son las que afectan a las vértebras toracolumbares, el tercio proximal del fémur -en el trocánter o el cuello femoral- (también denominadas fracturas de cadera) y radio distal (en general, una fractura de Colles) También se consideran fracturas osteoporóticas las que afectan al húmero proximal y a la pelvis.

Para establecer el diagnóstico de osteoporosis se utilizan dos tipos de criterios: uno densitométrico y otro clínico.

I.3.1.1. Criterios densitométricos

La masa ósea puede ser valorada de forma exacta y precisa mediante métodos no invasivos como la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA).

En 1994 un grupo de expertos de la OMS propuso definir la osteoporosis como aquella situación en que la DMO fuera inferior a la media juvenil en 2,5 o más DE, lo que se representaba por $-2,5 T$ ($T < -2,5$). En principio, la finalidad de esta definición no era diagnóstica, sino meramente epidemiológica. Sin embargo, más tarde este criterio se ha ido aceptando con valor diagnóstico. Originalmente el concepto se estableció únicamente para mujeres postmenopáusicas de raza blanca, pero posteriormente se ha ido extendiendo a los varones y a las mujeres de otras razas. Por otra parte, la definición inicial no matizaba el lugar en que debía realizarse la medición; más tarde se señaló que debía ser el cuello de fémur, y finalmente la mayor parte de los autores aceptan que se realice en columna lumbar, cuello femoral, la denominada cadera total o el radio distal. La OMS ha propuesto también utilizar el término osteopenia para referirse a las situaciones correspondientes a valores de densidad ósea entre -1 y $-2,5 T$, y el de osteoporosis establecida, para aquellas situaciones en que la osteoporosis (densidad igual o menor de $-2,5 T$) se acompañe de fractura. Para las mujeres premenopáusicas y los varones en edades equivalentes no existe un criterio diagnóstico claro; se ha sugerido un valor igual o inferior a la media de las personas de la misma edad y sexo en más de 2 DE, lo que se representa por $Z < -2,0$ (100).

I.3.1.2. Criterios clínicos

Ya hemos comentado que la pérdida de masa ósea es asintomática por lo que la osteoporosis sólo determina manifestaciones cuando se producen fracturas, que, como hemos comentado, son inapropiadas para el traumatismo que las provoca (fracturas por fragilidad).

Se considera por tanto fractura por fragilidad la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto, considerando como tal una caída desde la posición de bipedestación con los pies a la altura del suelo. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal (100). El 95% de las fracturas de cadera se ve precedido por una caída de este tipo. En las fracturas vertebrales no existen necesariamente antecedentes de caídas, sino que la sobrecarga mecánica suele ser de otro tipo (p. ej., flexión forzada, levantamiento de peso). En dos tercios de los casos se desarrollan de forma aparentemente espontánea.

Por tanto, de acuerdo con el criterio clínico se diagnostica osteoporosis a las personas con fracturas desarrolladas en ausencia de otro motivo que las justifique (traumatismo de cierta intensidad, otras alteraciones óseas)

De hecho, la National Bone Health Alliance ha propuesto considerar el diagnóstico de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones mayores de 50 años con fractura de cadera, independientemente del valor de la DMO, así como ante una fractura vertebral, del húmero proximal o de la pelvis, si se constata un T score igual o inferior a -1,0. Hay dudas al respecto a la fractura del antebrazo, que en algunos casos podría incluirse según la edad o el mecanismo de la fractura (101). Este grupo de trabajo ha propuesto también aceptar el diagnóstico de osteoporosis cuando el riesgo de fractura valorado por alguna de las herramientas de predicción de riesgo sea superior a los umbrales establecidos al efecto. Este criterio, sin embargo, no ha llegado a ser reconocido universalmente.

I.3.2. Epidemiología

La osteoporosis, en su forma primaria -con mucho la más frecuente-, es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (columna lumbar, cuello femoral y cadera total), se calcula que el 30% de las mujeres postmenopáusicas

estadounidenses serían osteoporóticas (102). En el caso de los hombres, esta enfermedad afectaría a uno de cada cinco varones mayores de 50 años. En España estas cifras se encuentran entre el 26% y el 31% en las mujeres y 8% y el 16% en los hombres (103–105).

La estimación de la prevalencia de osteoporosis a nivel mundial es de unos 450 millones de personas, con una afectación superior en los países desarrollados, dada su mayor esperanza de vida. De todos modos, debe tenerse en cuenta que es difícil determinar la incidencia exacta de las fracturas vertebrales osteoporóticas, dado que la mayor parte de ellas son asintomáticas, por lo que no suelen recibir atención médica (106,107).

Se calcula que, en el año 2000, se produjeron alrededor de 9 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales 1,6 millones fueron fracturas de cadera, 1,7 millones fracturas de antebrazo y 1,4 millones fracturas vertebrales clínicas que exigieron atención médica (108–112).

Además, se estima que para el año 2050, el número de fracturas de cadera anuales aumentará 5 millones, esperándose los incrementos más significativos en Asia y América Latina (109). Según la International Osteoporosis Foundation (IOF), en el mundo se produce una nueva fractura vertebral cada 22 segundos, siendo éstas el tipo más común de fractura por fragilidad ósea (considerando conjuntamente las clínicas y las asintomáticas). De hecho, se calcula que la prevalencia de fractura vertebral en los varones y mujeres de raza blanca mayores de 50 años oscila entre el 20 y el 25%. Esta cifra aumenta hasta el 50% en las mujeres mayores de 80 años, en las que la presencia de una fractura vertebral multiplica por siete el riesgo de padecer otra fractura vertebral osteoporótica en el lapso de un año (110)

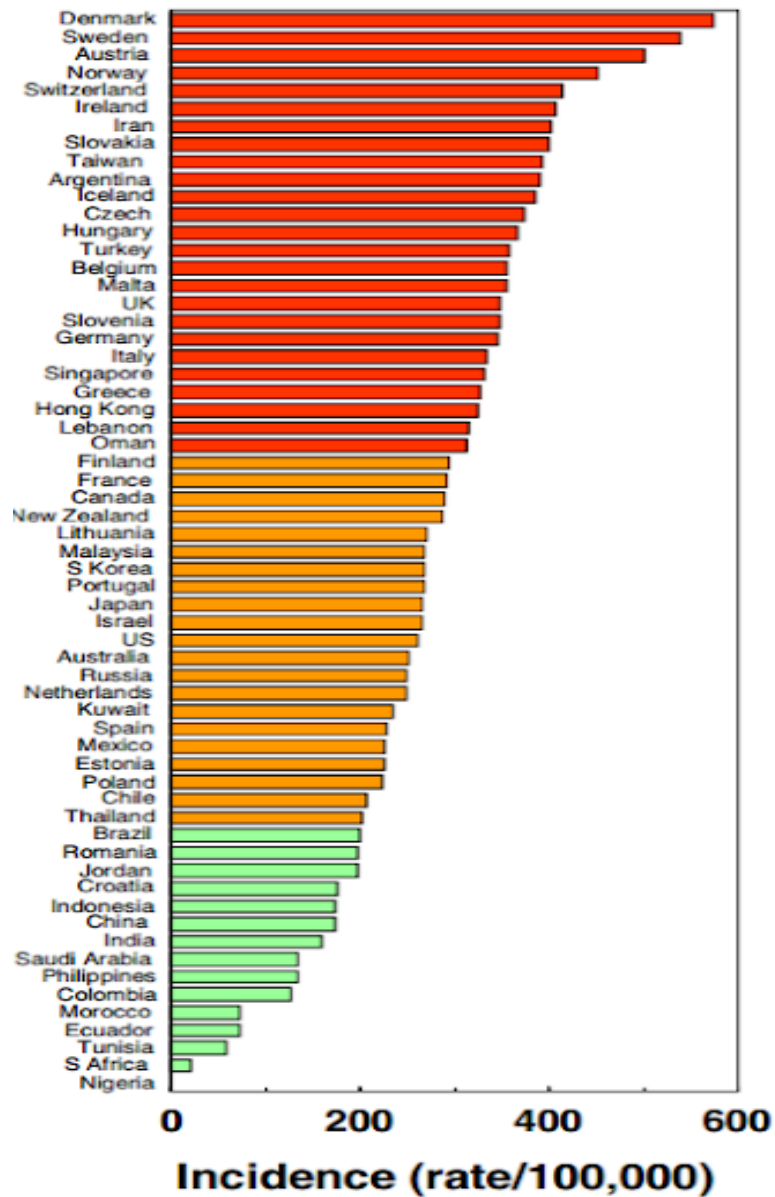
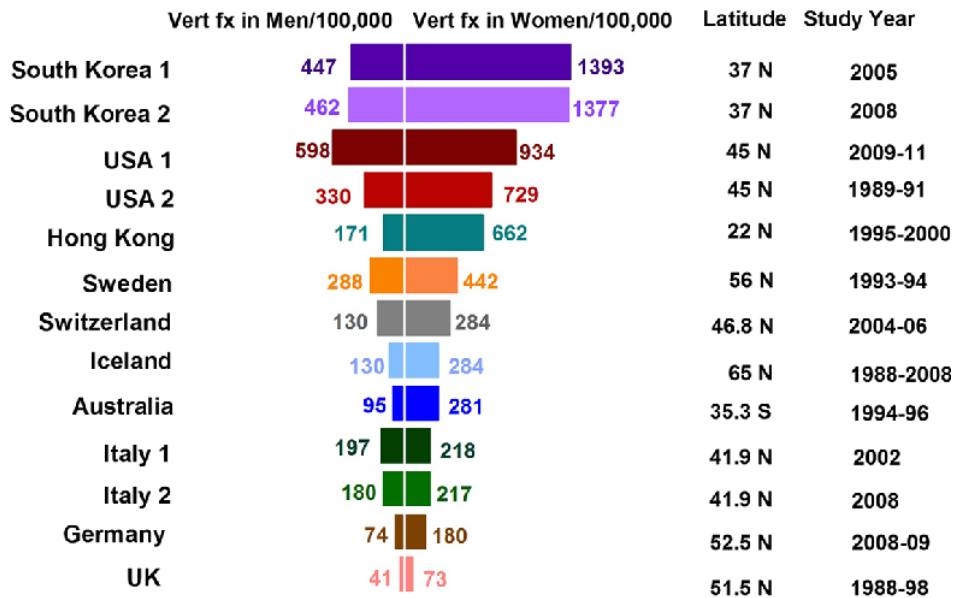


Figura 10: Tasas de incidencia (/100.000) de fractura de cadera estandarizadas por la edad en mujeres de diferentes países del mundo, categorizados por el riesgo de padecerla (112)

En función de la disponibilidad de datos, los países son codificados en rojo (incidencia anual >250/100,000), naranja (incidencia anual 200–250/100000) o verde (incidencia anual <200/100000).

a Standardized to 2010



b Standardized to 2015

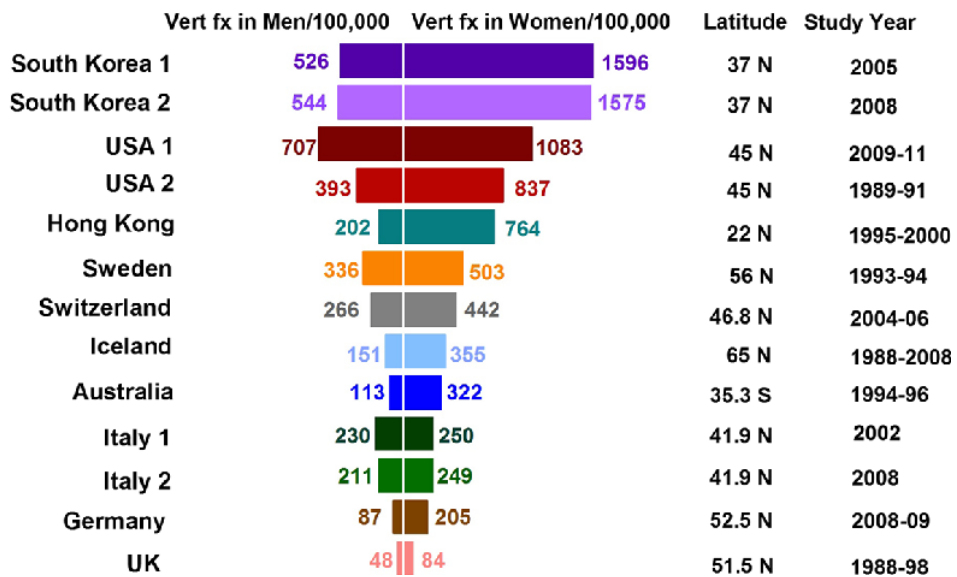


Figura 11: Tasas de incidencia de fractura vertebral en varones y mujeres de distintas partes del mundo (113)



Figura 12: Incidencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes según la edad y el sexo (114)

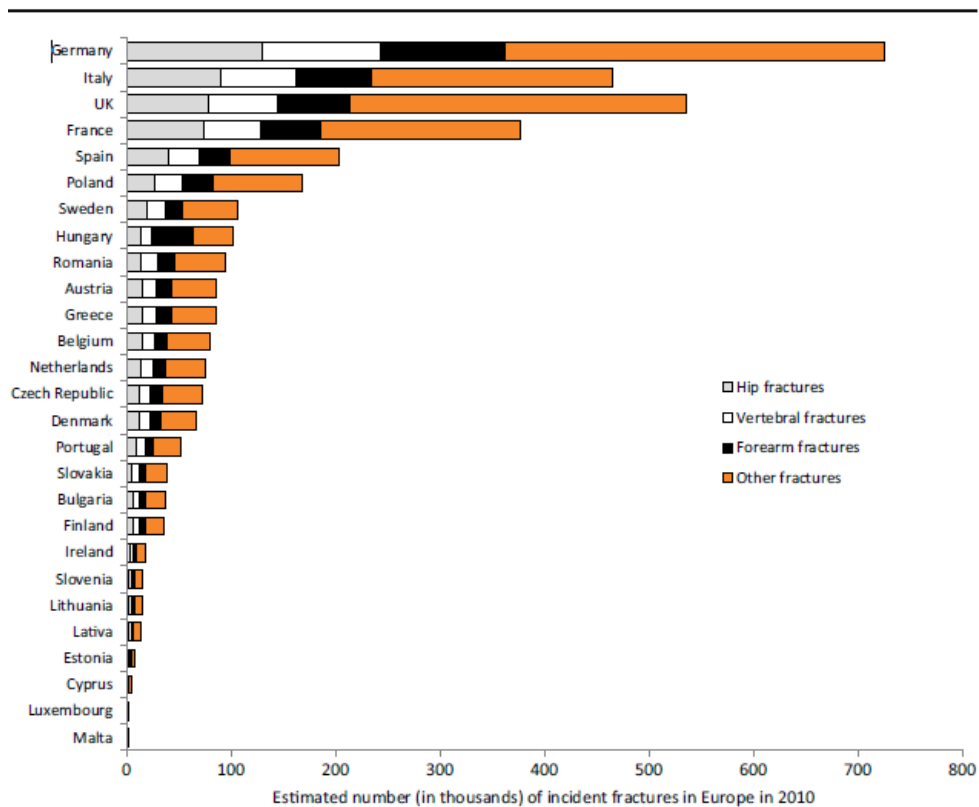


Figura 13: Número de fracturas osteoporóticas incidentes en diferentes países europeos (115)

En cuanto a la epidemiología de las fracturas en España la tasa de fractura de cadera referida a la población mayor de 65 años es de 503 casos por 100.000 habitantes y año (116). La relación de fracturas de cadera en España respecto a Suecia es de 0,39 y respecto a EEUU de 0,50 (117) . La incidencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 70-75 años y se calcula que 1 de cada 3 personas mayores de 80 años sufre o ha sufrido una fractura de cadera.

En consecuencia, dado el aumento en la esperanza de vida que tiene lugar en las sociedades occidentales, el número de pacientes que sufren una fractura de cadera ha aumentado notablemente en los últimos años. Así, las fracturas de cadera ocurridas en nuestra región se incrementaron en un 64% entre 1988 y 2002 (118), aunque al ajustar por edad, la tasa de incidencia permaneció relativamente constante. No obstante, conviene señalar que la mayoría de estos estudios epidemiológicos tienen un diseño transversal, basado en el análisis de los registros hospitalarios de los pacientes ingresados por presentar este tipo de fractura en un determinado periodo (generalmente un año). De hecho, sólo se ha publicado un estudio con un seguimiento prospectivo de una cohorte de sujetos españoles en el seno del proyecto europeo EVOS-EPOS (119,120).

La epidemiología de los aplastamientos vertebrales es peor conocida. Ello es probablemente debido a que en la mayoría de los casos (dos de cada tres) son asintomáticas y a la dificultad que en ocasiones entraña su diagnóstico. La fractura vertebral osteoporótica se define fundamentalmente por una disminución de la altura del cuerpo vertebral, y dicha pérdida constituye un continuo respecto al cual debe establecerse de forma consensuada un punto de corte para separar las situaciones de fractura de las de no fractura. En relación con ello, se han establecido diversos criterios de evaluación, que proporcionan resultados diferentes (121). Así, la prevalencia de fracturas vertebrales en personas mayores de 50 años se sitúa en España entre el 10% y el 25%, según el criterio radiológico utilizado. Es mayor en mujeres que en varones, aunque en menor medida que otras fracturas osteoporóticas, y aumenta con la edad, especialmente en las mujeres de más de 60-65 años (120,122). En las mujeres postmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años de nuestra región, la prevalencia de fracturas vertebrales se sitúa en torno al 20% (123).

Al igual que sucede con la fractura de cadera, existen muy pocos datos derivados de estudios prospectivos que permitan valorar la incidencia de fracturas vertebrales en nuestro país. Naves et al. en una cohorte de 624 varones y mujeres mayores de 50 años de Oviedo seguidos durante 6 años, estimaron que la incidencia de fractura vertebral

(siguiendo los criterios de Genant), rondaría las 1.000 fracturas por 100.000 personas/año, cifra 4 veces superior a la de cadera y el doble que la de Colles (120).

La fractura del tercio distal del radio es también frecuente, aunque sus características epidemiológicas son algo distintas. Predomina en mujeres, pero la edad de inicio es más temprana (en torno a los 55 años). En los varones la incidencia no varía prácticamente con la edad (124). También en este caso, la incidencia ha sido estudiada en contadas ocasiones en nuestro medio. En el trabajo de Naves et al (120), la tasa de incidencia en personas mayores de 50 años se acercó a los 800 casos por 100.000 personas/año en el caso de las mujeres, siendo sensiblemente inferior en los varones (140 por 100.000 personas/año). Resultados similares se obtuvieron en las mujeres del estudio ECOSAP (887 casos por 100.000 mujeres/año) (125).

Por otro lado, tampoco existen prácticamente datos sobre otras fracturas apendiculares, además de la fractura de cadera y la de Colles. En el estudio ECOSAP, la prevalencia global de fractura osteoporótica después de los 35 años alcanzó el 20%, siendo la fractura de Colles la más frecuente (7%), seguida de la de húmero y peroné (3% en ambos casos) (125). En Cantabria, según los datos de la cohorte Camargo, la prevalencia de fracturas después de los 40 años en mujeres postmenopáusicas alcanzó el 16%, siendo también la fractura de radio la más frecuente (6%) (118,126). Finalmente, en el estudio FRODOS llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas de la provincia de Barcelona, la prevalencia de fracturas en la postmenopausia alcanzó el 17% (127).

1.3.3. Etiología y factores de riesgo

La osteoporosis es una enfermedad plurietiológica, en cuya determinación el peso de los factores causales es muy variable (128). Como ocurre en otros procesos en que se da este mismo fenómeno, con frecuencia nos referimos a ellos con el nombre de “factores de riesgo”. Ya que las posibles combinaciones son muy numerosas, en realidad no tiene sentido hacer una clasificación etiológica de la osteoporosis. Sin embargo, la costumbre ha sancionado la clasificación que se recoge en la tabla 5. En definitiva, se denomina “osteoporosis secundarias” aquellas en que los factores esporádicos tienen un peso fundamental (sobre todo cuando corresponden a enfermedades o fármacos). Cuando los principales factores responsables de la osteoporosis son la edad o la menopausia, se habla de “osteoporosis primarias”, en su forma involutiva. La clasificación recoge formas primarias idiopáticas, que se refieren a dos formas muy infrecuentes de osteoporosis,

fácilmente distinguibles de las involutivas, como indican sus nombres por la edad en que se establecen.

Tabla 4: Clasificación etiológica de la osteoporosis (129)

OSTEOPOROSIS PRIMARIAS	OSTEOPOSOSIS SECUNDARIAS
<p><i>Involutiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Postmenopáusica (tipo I) ● Senil (tipo II) <p><i>Idiopática:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Juvenil (adolescencia) ● Del adulto joven 	<p><i>Endocrinas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hipertiroidismo ● Hiperparatiroidismo ● Hipogonadismo ● Hiperkortisolismo ● Diabetes mellitus tipo 1 <p><i>Hematológicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mieloma ● Leucemia/linfoma ● Mastocitosis ● Anemias hemolíticas <p><i>Enfermedades crónicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Conectivopatías ● Neuropatías ● Hepatopatías ● Malabsorción y enfermedad inflamatoria intestinal ● Trasplantes <p><i>Genéticas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Osteogénesis imperfecta ● Homocistinuria <p><i>Fármacos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Glucocorticoides ● Antiestrógenos y antiandrógenos <p><i>Inmovilización</i></p>

La masa ósea de una persona en un momento determinado de su vida depende de la cantidad de hueso obtenido al final del desarrollo esquelético y de la pérdida posterior. Existen múltiples factores, con distinta relevancia, que influyen sobre ambos aspectos. Riggs y Melton han intentado resumirlos utilizando la fórmula: $Y = I - (a^1t^1 + a^2t^2 + a^3, t^3)$, donde Y representa la masa ósea en un momento determinado, I la cantidad de hueso alcanzada al finalizar el desarrollo esquelético, a^1 a los factores relacionados con el envejecimiento, a^2 a los relacionados con la menopausia y a^3 otros factores. Los símbolos t^1 , t^2 y t^3 representan el tiempo de actuación de los diversos factores (129).

Tabla 5: Factores de riesgo para la osteoporosis (130)

FACTOR DE RIESGO	
<p>Edad</p> <p>Sexo femenino</p> <p>Menopausia/hipogonadismo</p> <p>Factores genéticos</p> <p>Estilo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • Alcohol • Sedentarismo • Delgadez (IMC < 19 kg/m²) • Escasa ingesta de calcio • Deficiencia de vitamina D 	<p>Enfermedades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo • Reumatológicas: artritis reumatoide • Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa • Digestivas: Malabsorción, enfermedad inflamatoria crónica, hepatopatías graves, • Neoplásicas: mieloma múltiple <p>Tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides • Inmunosupresores • Antiestrógenos/antiandrógenos • Anticoagulantes • Heparina

Cabe, por tanto, deducir de esta fórmula que los factores de riesgo más relevantes guardan relación con la edad y el sexo femenino (la osteoporosis es más frecuente en mujeres y en el último tercio de la vida). No obstante, los factores de riesgo de la osteoporosis son muy numerosos aunque no todos se asocian a la enfermedad con la misma fuerza (131).

A partir de los 35-40 años se produce una pérdida fisiológica de hueso (alrededor del 0,5-1% anual) que se debe al establecimiento de un equilibrio óseo negativo en las unidades de remodelación óseas (BRU, *bone remodeling units*) (ver patogenia). Al parecer son varias las razones que contribuyen a ello. La menor actividad física propia de la edad adulta, y probablemente también el propio proceso de envejecimiento, disminuyen la actividad osteoblástica. Por otro lado, el aumento en la secreción de PTH que aparece con la edad sería responsable del aumento de la actividad osteoclástica. Las razones del aumento de la secreción de PTH son diversas: pérdida de la función renal, síntesis insuficiente de calcitriol, disminución en la absorción intestinal de calcio y menor dotación de vitamina D.

La asociación de la osteoporosis con el sexo femenino guarda relación en parte con el menor desarrollo de la masa ósea en la mujer durante la infancia y juventud y en parte con la pérdida de la misma tras la menopausia. Durante los 5-10 años que siguen al cese de la actividad ovárica aumenta el recambio óseo, lo que determina una pérdida

acelerada del hueso (alrededor del 3% anual), que afecta sobre todo al hueso trabecular, metabólicamente más activo que el cortical. Cuando la menopausia es precoz (antes de los 40 años), sobre todo si es quirúrgica, la repercusión es mayor, dado que la ovariectomía provoca la reducción brusca de la secreción estrogénica, a diferencia de lo que sucede durante la menopausia natural. Algo parecido se observa en otras situaciones que cursan con déficit estrogénico (síndrome de Turner, anorexia nerviosa).

En el varón, el déficit androgénico (síndrome de Klinefelter, prolactinoma, terapia hormonal del cáncer de próstata) también facilita la pérdida del hueso (112).

Otro de los factores que influye sobre la masa ósea y el riesgo de fracturas es el ejercicio físico. La inmovilización prolongada se acompaña de una pérdida rápida de masa ósea, pero cuando la movilidad sólo está reducida, la relación con la osteoporosis no está tan bien documentada. Aunque no se dispone de evidencia sólida de la eficacia del ejercicio físico en la reducción de la pérdida de masa ósea en la menopausia, sí se ha asociado a una mejora de la movilidad y de la función muscular, lo que disminuye el riesgo de caídas en ancianos. Caídas que ya hemos comentado que guardan relación con las fracturas, salvo en las vertebrales, en las que con frecuencia no hay antecedentes de caídas. En este sentido conviene señalar que cada año, más del 30% de las personas mayores de 65 años sufrirá al menos una caída; según diferentes estimaciones, un 6% de dichas caídas originan fracturas. Por otro lado, el riesgo de caída supera el 50% a partir de los 80 años de edad y tienen en su mayoría un origen multifactorial (132).

I.3.4. Patogenia

I.3.4.1. Remodelación ósea

El tejido óseo no es un tejido inerte, sino que está sometido a un continuo proceso de renovación denominado “remodelación ósea” (figura 14). El proceso se inicia cuando, por mecanismos sólo parcialmente conocidos, los precursores de los osteoclastos (OC) son atraídos a un lugar determinado del hueso (fase de activación), se transforman en osteoclastos maduros, y comienzan a resorber hueso (fase de resorción). Tras un periodo de aparente inactividad (fase de inversión), van llegando a esta zona los precursores osteoblásticos que proliferan y se diferencian a osteoblastos. Inicialmente los osteoblastos (OB) sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea (osteóide) que se mineraliza unos 15 días después (fase de formación). En el seno de este tejido óseo renovado van

quedando enterrados los osteoblastos que forman hueso a su alrededor, que se transforman así en osteocitos. Al finalizar el proceso de formación de osteoide, los osteoblastos que se encuentran en las superficies óseas se transforman en células de revestimiento, que tapizan dichas superficies y las separan del medio interno (fase de reposo). Finalmente, en la remodelación ósea intervienen células del sistema inmune (tanto macrófagos como linfocitos), y células endoteliales y pericitos.

El fenómeno se lleva a cabo siempre en superficies óseas, fundamentalmente la superficie trabecular, la endocortical y la de los sistemas de Havers; la superficie perióstica apenas sufre remodelación. La existencia de estas unidades fue descrita por Frost, que las denominó “unidades de remodelación ósea”. A la unidad ósea resultante la denominó “unidad estructural ósea”. Cuando se trata del hueso cortical, también nos referimos a ella como “osteona”. El conjunto de células que determina la renovación de dicha unidad ha recibido el nombre de “unidad multicelular básica” (133).

Este proceso permite al esqueleto mantener sus características de órgano de soporte (renovando el hueso viejo y sustituyendo el hueso con microlesiones por hueso nuevo), para adaptarse a los cambios de las necesidades mecánicas. Además, interviene en la regulación de la calcemia y es posible que intervenga también en la regulación del equilibrio ácido-base. Por otra parte, se ha demostrado su importancia en el mantenimiento de las células madres hematopoyéticas, alojadas en la médula ósea junto a la superficie trabecular.

La diferencia entre la cantidad de hueso que se destruye y la que se forma en cada una de las BRU se conoce como “balance óseo”, siendo su valor igual a cero hasta los 30-40 años. Cuando hay una adecuada coordinación temporal y espacial entre la activación de los osteoblastos y los osteoclastos se dice que existe un “acoplamiento” entre ambos. A partir de los 40 años hay un pequeño balance negativo (aproximadamente del 3% en cada BRU) que es el responsable de la pérdida fisiológica de masa ósea que se produce con la edad. La velocidad de renovación ósea, o lo que es lo mismo, el volumen de hueso renovado en la unidad de tiempo, se conoce con el término de “recambio óseo” (*turnover óseo*). Cuando las BRU se encuentran en balance negativo, un aumento de su número, y por tanto del recambio, supone un incremento en las pérdidas óseas totales.

Los OC son células multinucleadas de la línea monocito-macrofágica, activadas por las células del estroma de la línea osteoblástica que expresan el ligando del activador del receptor de NFκB (RANKL), el efector paracrino para la activación de osteoclasto. El RANK tras unirse a su receptor en los preosteoclastos, estimula de forma potente la

actividad osteoclástica: aumenta la diferenciación, incrementa la actividad y disminuye la apoptosis de los osteoclastos. El RANKL es necesario para la activación osteoclástica. Existen otras sustancias que intervienen en el proceso como son la osteoprotegerina (OPG) que impide la interacción entre RANK y RANKL, evitando la activación de los osteoclastos, o el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), que es también necesario para que se produzca la diferenciación de los precursores de los osteoclastos (134).

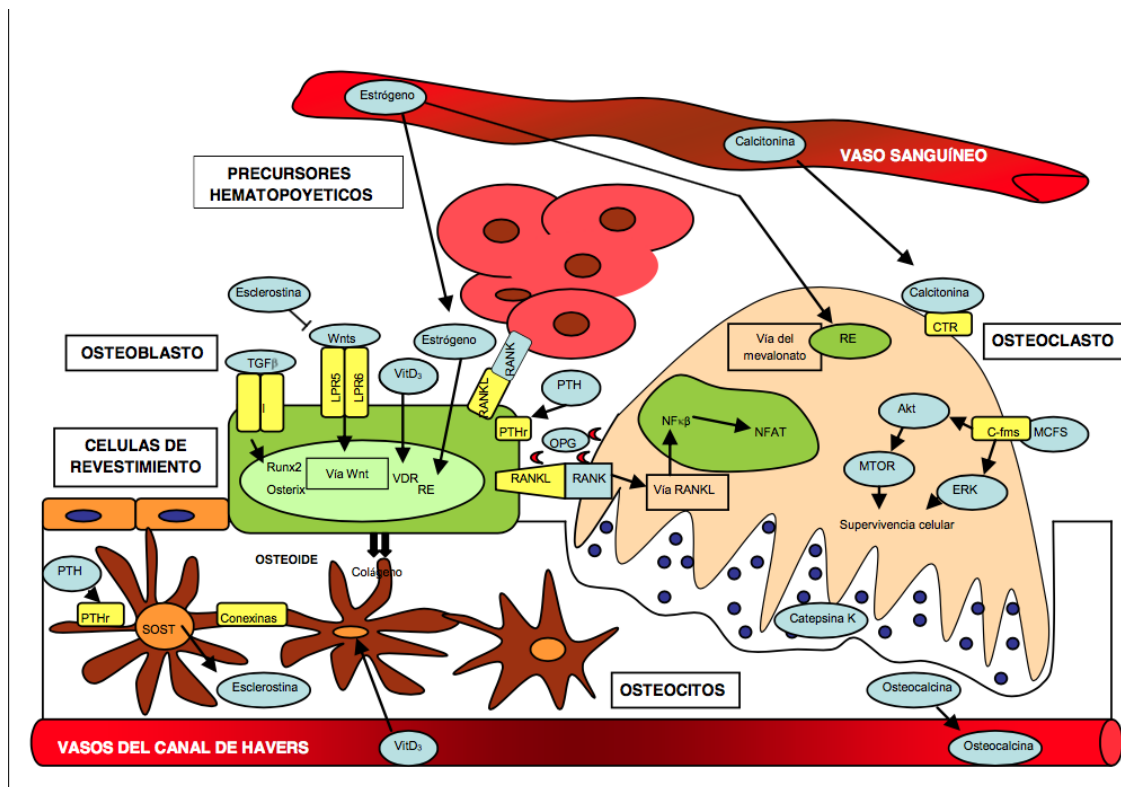


Figura 14: mecanismos de regulación de la resorción ósea (135)

RANK: Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B. RANKL: Ligando de RANK. LRP-5: Proteína 5 relacionada con el receptor LDL. LRP-6: Proteína 6 relacionada con el receptor LDL. OPG: Osteoprotegerina. PTHi: Hormona paratiroidea intacta. VDR: Receptor de Vitamina D. RE: Receptor de Estrógenos. NFκB: Factor Nuclear Kappa-B. CTR: Receptor de Calcitonina. NFAT: Factor Nuclear de Células T Activadas

En la regulación de la remodelación ósea interviene un elevado número de factores, tanto locales como generales. La existencia de algunos de ellos sólo se intuye, sin que lleguemos a conocerlos (129)

Factores locales:

Se piensa que, cuando una unidad de tejido óseo debe ser renovada, dicha necesidad es detectada por los osteocitos, los cuales envían diversas señales a la superficie ósea. Algunas de ellas (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) atraen capilares y, con ellos, precursores de los OC. Otras (RANKL o ligando del receptor RANK) estimulan (en unión con el factor estimulador de colonias monocíticas o M-CSF) estos precursores para que maduren y lleven a cabo su función. El RANKL es producido por células del estroma de la médula ósea, por células osteoblásticas inmaduras y, sobre todo, por los osteocitos. Una vez destruida la cantidad adecuada, los OC son inhibidos por varios factores. Uno de ellos es la osteoprotegerina (OPG), una sustancia producida por células de estirpe osteoblástica, incluidos los osteocitos; la OPG tiene una gran afinidad por el RANKL, al que se une para impedirle actuar sobre el RANK (129,136). Otro factor que inhibe los OC es el TGF- β , que está depositado en el hueso y es liberado del mismo cuando es destruido.

Una vez finalizada la resorción ósea, comienza la formación de hueso nuevo, para lo que debe estimularse la actividad osteoformadora de los OB (134). A ello contribuyen algunas de las sustancias liberadas del hueso durante su resorción, como el mismo TGF- β , así como otras producidas por los propios OC (proteínas Wnt y proteínas morfogenéticas del hueso o BMP). De forma similar a lo que sucede en el proceso de resorción, en el que la mayoría de los factores locales actúan modulando la acción del denominado sistema RANK/RANKL/OPG, la principal vía de señalización, aunque no la única, implicada en los aspectos osteoformadores del osteoblasto, se considera que es el sistema Wnt- β -catenina. Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor, receptor de la lipoproteína 5 (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, disminuye la actividad fosforilativa de la GSK3 (enzima que actúa fosforilando a la β -catenina) lo que reduce la degradación proteasómica de la β -catenina. La β -catenina hipofosforilada se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde regula la expresión genética a través de la activación de diversos factores de transcripción que estimulan los genes implicados en la formación ósea. Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs). Existen otras sustancias que participan en la destrucción- formación ósea como la esclerostina, o las citoquinas. El papel de las citoquinas sigue siendo controvertido, explicando la interacción de las células de la médula ósea con las células de la línea

osteoblástica; así la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α) y prostaglandina E2 parecen incrementar la activación osteoclástica; sin embargo el *Transforming Growth Factor β* (TGF β) incrementa la apoptosis de los osteoclastos y la calcitonina inhibe de manera transitoria la actividad osteoclástica reduciendo por dichos mecanismos la pérdida ósea (134).

Cuando los OB han formado la cantidad de hueso prevista, reciben señales inhibitoras, con lo que finaliza la formación ósea. Se cree que la principal señal inhibitora es la esclerostina, sustancia producida por los osteocitos que inhibe la actuación de las proteínas Wnt (137).

Factores generales:

Los factores generales son de tipo hormonal y de tipo mecánico. Dentro los factores hormonales hay que citar en primer lugar a las hormonas calciotropas, como la parathormona (PTH), la calcitonina y la vitamina D. La calcitonina actúa directamente sobre los OC, a los que inhibe. La PTH y la vitamina D incrementan la expresión de RANKL en las células del estroma osteoblásticas, así como, en algunos casos, inhiben la síntesis de OPG, con un efecto neto de incremento de la resorción ósea. Pese a ello, el efecto final de la vitamina D es inhibir los OC, ya que tanto por aumentar la absorción intestinal de calcio como por actuar directamente sobre las células paratiroideas, reducen la secreción de PTH. Otras hormonas con importante repercusión esquelética son los estrógenos y los glucocorticoides. Los estrógenos inhiben a los OC de forma directa y de manera indirecta, aumentando los niveles de OPG. Además, actúan a través de los linfocitos T, que también producen RANKL y citoquinas. Los estrógenos intervienen no sólo en la homeostasis esquelética femenina, sino también en la masculina, en la que de hecho son más importantes que los andrógenos. Se cree que el mecanismo de acción de estos es similar al de los estrógenos. Por otra parte, los glucocorticoides a concentraciones fisiológicas permiten la formación ósea, deprimiéndola en caso de concentraciones farmacológicas. En este segundo caso actúan sobre los OB con un doble efecto: inhibición de su actividad osteoformadora y aumento de la relación RANKL/OPG, con lo que indirectamente estimulan a los OC (134).

Más allá de los mecanismos hormonales, las fuerzas biomecánicas (mecanostato) participan también en la regulación de la remodelación. La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravidez, encamamiento), un efecto negativo,

incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los estímulos mecánicos son detectados por los osteocitos activándose vías de señalización intracelular (MAPK). En los osteoblastos de los huesos sometidos a sobrecarga mecánica se ha descrito un aumento de Runx2 y osterix, así como de β catenina. Ello probablemente guarda relación con el hecho de que el estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista de la vía Wnt por unirse al LRP5, impidiendo la unión de las proteínas Wnt al receptor de las mismas en su vía canónica, el complejo Frizzles-LRP5. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el Dkk1. El estímulo mecánico inhibe la producción de RANKL por los osteocitos. Como, por otra parte, a través del aumento de β catenina, aumenta la OPG, la relación RANKL/OPG disminuye. Además del sistema esclerostina-Wnt/ β catenina en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos parecen implicadas otras sustancias, como el óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas (PGs) (137).

Alteraciones de la remodelación ósea en la osteoporosis

La osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo (138)

Ya hemos comentado que a partir de los 30-40 años se aprecia un ligero balance negativo en cada unidad (la destrucción supera a la formación), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea que acontece con la edad (0,5-1% anual). Esta pérdida puede ser todavía más notable si el número de BRU aumenta, como ocurre, por ejemplo, en la menopausia, o si se hace más pronunciado el balance negativo, como tras la administración de glucocorticoides. Cuando la pérdida de hueso se produce de forma rápida (generalmente con aumento intenso de la resorción), pueden llegar a perforarse las trabéculas, mientras que si la pérdida es lenta, sólo presentan adelgazamiento. En el hueso cortical, las osteonas más profundas pueden también perforarse a la cavidad medular, lo que supone un adelgazamiento de la cortical. Todo ello predispone al padecimiento de fracturas.

I.3.5. Diagnóstico

I.3.5.1. Clínica

La aparición de fracturas con las consiguientes manifestaciones acompañantes (dolor, impotencia funcional, deformidad) constituyen el rasgo clínico fundamental de esta enfermedad. Debe insistirse en la idea de que la osteoporosis sin fractura es asintomática, ya que la osteoporosis sólo determina síntomas a través de las fracturas que condiciona (138,139).

Para aceptar que una fractura es de causa osteoporótica, debe cumplir al menos dos requisitos: ser desproporcionada al traumatismo que la ha producido (o haberse producido en ausencia del mismo), y no identificarse otro factor que la pueda justificar (diagnóstico de exclusión), junto a algún otro que se comenta más abajo. No suelen considerarse fracturas osteoporóticas las localizadas en las vértebras por encima de T4, en los huesos de la cara, en la mano o el pie, y según algunos autores, en el tobillo. Dentro de las fracturas clásicamente osteoporóticas, la más sujeta a controversias es la de la muñeca, dado que con relativa frecuencia es difícil decidir si dicha fractura la explica el traumatismo por sí mismo. Es por tanto, de gran relevancia la anamnesis del paciente encaminada a la búsqueda de factores de riesgo, y exploración clínica rigurosa de sus complicaciones (140)

I.3.5.2. Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA)

La pérdida de masa ósea puede ser evaluada de manera indirecta desde el punto de vista cuantitativo mediante medidas no invasivas de densidad mineral ósea (DMO). La densidad mineral ósea es un parámetro que nos ayuda al diagnóstico de la osteoporosis, en concreto el procedimiento recomendado es la medición de la densidad mineral ósea en cadera y columna, o densitometría central. La técnica que se utiliza a tal efecto es la densitometría de rayos X de doble nivel de energía, conocida habitualmente como DXA. Ya hemos comentado que en la práctica diaria, la enfermedad suele definirse por determinados valores de DMO y también por la presencia de fracturas por fragilidad (fundamentalmente en columna, cadera o muñeca), que constituyen su principal complicación clínica (138).

Los criterios diagnósticos basados en la determinación de la DMO se recogen a continuación (141): (Tabla 6):

DIAGNÓSTICO	DXA
● Normal	● T-score ≥ -1 DE
● Baja densidad ósea (osteopenia)	● T-score < -1 y $> -2,5$ DE
● Osteoporosis	● T-score $\leq -2,5$ DE
● Osteoporosis grave (establecida)	● T-score $\leq -2,5$ DE y Fx por fragilidad

I.3.5.3. El índice trabecular óseo (TBS)

El «índice trabecular óseo» (Trabecular Bone Score [TBS] en terminología anglosajona) es una medida que puede obtenerse de la imagen de la densitometría ósea, proporcionada por algunos densitómetros de rayos X de doble nivel de energía (DXA). Se relaciona con la microarquitectura ósea y ofrece información adicional a la densitometría convencional sobre la textura ósea (142,143). El TBS se calcula en pocos segundos a partir de las imágenes de la DXA, mediante un software específico instalado en el propio densitómetro.

Se considera que un TBS igual o mayor de 1,310 es normal; entre 1,230 y 1,310 la microarquitectura ósea estaría degradada parcialmente, y por debajo de 1,230 existiría ya una degradación manifiesta (144).

En estudios prospectivos se ha observado que el TBS predice el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas. Martineau *et al* (145), tras el seguimiento de una cohorte de 33.352 mujeres de 40-99 años de la provincia canadiense de Manitoba, comprobó que el TBS seguía siendo un factor de predicción estadísticamente significativo de fracturas osteoporóticas principales excluyendo la fractura de cadera (*hazard ratio*/desviación estándar -HR/DE- =1,18 [IC 95%: 1,12-1,24]), de fractura de cadera (HR/DE=1,23 [IC 95%: 1,09-1,38]) y de muerte (HR/DE=1,20 [IC 95%: 1,14-1,26]), tras el ajuste completo por los factores de riesgo incluidos en FRAX.

Hay que tener en cuenta que el tejido óseo y el tejido blando absorben los rayos X, y que la calidad de las imágenes por DXA depende de la absorción de los rayos X por los tejidos, de manera que la cantidad de tejido blando que haya durante la adquisición de la DXA puede interferir en el análisis del TBS. Por ello, no se recomienda esta técnica si el IMC es mayor de 37 o menor de 15 kg/m² (146).

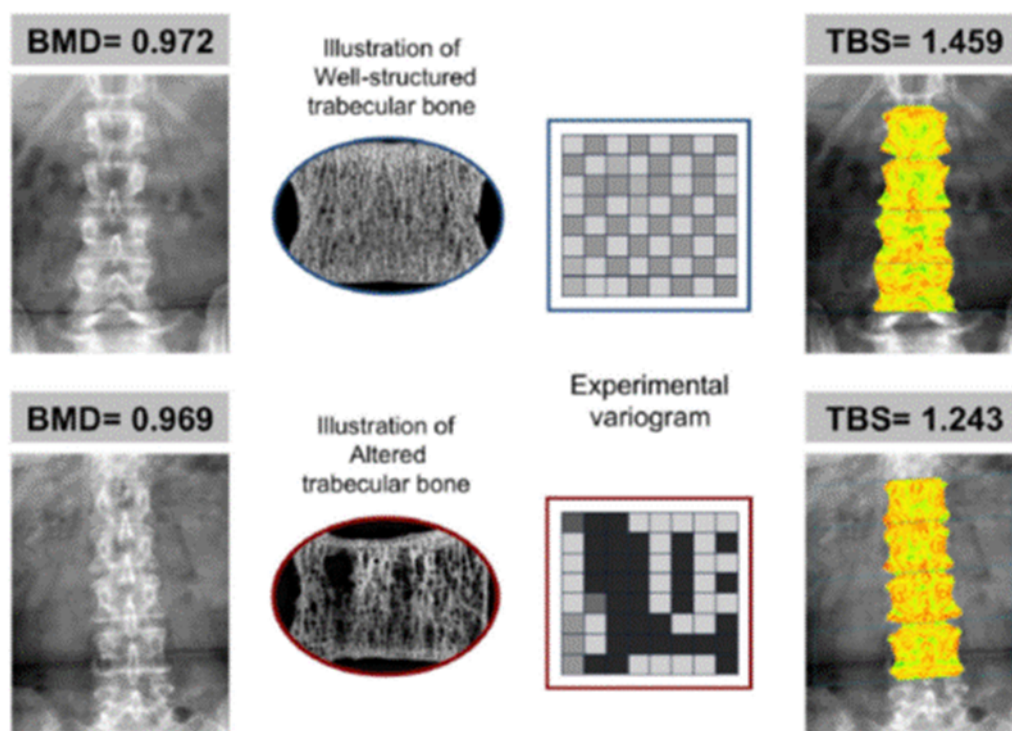


Figura 15: Índice trabecular óseo (TBS) (147)

BMD: densidad mineral ósea (bone mineral density)

I.3.5.4. Radiografía simple

Los clásicos signos de rarefacción ósea vertebral (acentuación de los platillos, trabeculación vertical, hipertransparencia) no son útiles para valorar la densidad ósea con fiabilidad. Tampoco la cuantificación del grosor de la cortical en los metacarpianos (radiogrametría) ni la valoración de la estructura trabecular en el extremo proximal del fémur (índice de Singh) son de gran utilidad clínica. Estos aspectos, por tanto, no pueden utilizarse para el diagnóstico de osteoporosis.

En cambio, en el caso de las fracturas, su identificación se realiza lógicamente con el estudio radiológico. Ya hemos comentado que a pesar de que la OMS no ha hecho referencia a ellas en su definición de osteoporosis, es unánimemente reconocido que la presencia de una fractura de características osteoporóticas permite hacer el diagnóstico de osteoporosis aún en ausencia de densitometría. En principio una fractura se califica de osteoporótica cuando cumple los siguientes requisitos: a) ausencia de otro factor que justifique la fractura (traumatismo de suficiente intensidad, lesión ósea de otra naturaleza,

etc), como hemos comentado antes; b) presencia de factores de riesgo (edad, antecedentes de tratamiento con corticoides, etc); c) localización apropiada (aún cuando la cadera, las vértebras y la muñeca son las localizaciones principales, también son posibles otras, como el húmero o las costillas; en cambio, otros huesos, como los del cráneo o las vértebras cervicales y las cuatro primeras torácicas, no se afectan en la osteoporosis) (148).

No es preciso que nos detengamos en las características radiológicas de las fracturas de los huesos largos. Sin embargo, las fracturas vertebrales de origen osteoporótico sí merecen algunos comentarios. Existen tres tipos de ellas:

- a) acñamiento (disminución de la altura de la vértebra en su porción anterior)
- b) biconcavidad o deformidad en diábolo o en pez (disminución de la altura de la porción central)
- c) aplastamiento completo (pérdida de la altura en las porciones central, anterior y posterior).

Hay diversos criterios para definir las, aunque probablemente el más ecuánime sea considerar que existe aplastamiento cuando la pérdida de altura es mayor del 20%.

Se pueden utilizar métodos semicuantitativos, como el desarrollado por Genant, dado que mejora la estandarización y la reproductibilidad, y se consigue una mayor precisión (121). (Figura 16)

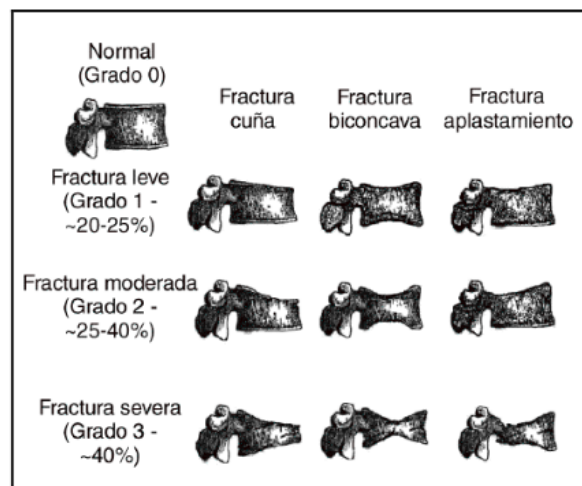


Figura 16: Escala de Genant (121)

I.3.5.5. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea

Durante el proceso de remodelación, las células que intervienen en su desarrollo (fundamentalmente los osteoblastos y osteoclastos), elaboran o liberan desde la matriz ósea una serie de sustancias que pueden valorarse en sangre o en orina y cuya concentración o actividad reflejan la formación o la resorción ósea. Suelen denominarse de forma genérica con el nombre de marcadores bioquímicos de la remodelación ósea (MRO). Algunos son sintetizados por los osteoblastos (como por ejemplo la fosfatasa alcalina total y su isoenzima óseo -fosfatasa alcalina ósea-, la osteocalcina, o los propéptidos carboxi y amino terminales del procolágeno tipo I -PICP y PINP-), o por los osteoclastos (fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b, FATR 5b). Otros son liberados desde la matriz ósea durante el proceso de resorción (como ocurre con el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I generado por metaloproteinasas -CTX-MMP o ICTP- o los telopéptidos amino y carboxi-terminales del colágeno tipo I generados por la catepsina K [NTX y CTX-I], la piridinolina y desoxipiridinolina, la hidroxiprolina y la hidroxisilina). Cuando hablamos de CTX sin añadir otra matización, solemos referirnos al CTX-I. Los MRO sintetizados por los osteoblastos constituyen los marcadores de formación y los restantes los marcadores de resorción ósea. Por otra parte, desde el punto de vista funcional, los MRO se dividen en dos grupos: componentes de la matriz ósea liberados en la circulación durante la formación o la resorción ósea y enzimas que reflejan la actividad metabólica de los osteoblastos o los osteoclastos.

Las concentraciones de los MRO guardan relación con los parámetros de formación y resorción obtenidos mediante la histomorfometría ósea, que es el método de referencia para evaluar el recambio óseo. Presentan, sin embargo, una gran variabilidad interindividual que limita su utilización clínica y además están influidos por la dieta, por algunos tratamientos farmacológicos, y por la existencia de fracturas y de enfermedades crónicas hepáticas o renales (133,149). Además, algunos presentan un ritmo circadiano.

De cualquier forma, los MRO menos sensibles sólo detectan con fiabilidad cambios intensos en la destrucción y formación óseas, por lo que son útiles desde el punto de vista clínico en procesos como la osteomalacia o en la enfermedad de Paget, mientras que en los trastornos en que estos cambios son más sutiles, como sucede en la osteoporosis, su utilidad clínica es menor. En estas situaciones son más útiles los MRO que se modifican marcadamente con los cambios del recambio óseo propios de la osteoporosis, como el PINP y el CTX. En este sentido, conviene señalar que la IOF ha recomendado que se

utilicen las determinaciones séricas de ambos marcadores en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis: PINP, como marcador de formación, y CTX, como marcador de resorción (150)

Tabla 7: Marcadores bioquímicos de la remodelación ósea (MRO)

MARCADORES DE FORMACIÓN	MARCADORES DE RESORCIÓN
PINP* (S)	CTX-I** (S)
Fosfatasa alcalina total (S)	NTX-I (O)
Fosfatasa alcalina ósea (S)	CTX-MMP (ICTP) (S)
Osteocalcina (S)	Piridinolina y Desoxipiridinolina (O)
PICP (S)	Péptido helicoidal 620-633 de la cadena α 1 de colágeno tipo I (O)
	Hidroxiprolina (O)
	Hidroxilisina (O)
	FATR 5b (S)

(*): Recomendado como marcador de formación ósea de referencia por la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

(**): Recomendado como marcador de resorción ósea de referencia por la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

(S): Determinaciones realizadas en el suero. (O): Determinaciones realizadas en la orina.

PINP: Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I; PICP: Propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I; CTX-I: Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I; NTX-I: Telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I; CTX-MMP (ICTP): Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I generado por metaloproteinasas de la matriz; FATR 5b: Fosfatasa tartrato resistente, isoforma 5b.

I.3.6. Tratamiento

Tabla 8: Resumen de la eficacia frente a las fracturas de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la OP. (151)

Grupo farmacológico	Vía administración e intervalo entre dosis	Reducción fracturas	
		Vertebral	Cadera
Bisfosfonatos			
Alendronato	Oral: Diario/semanal	Sí	Sí
Risedronato	Oral: Diario/semanal/mensual	Sí	Sí
Ibandronato	Oral: Mensual, Iv/3meses	Sí*	ND
Zoledronato	Iv: anual	Sí	Sí
Inhibidores RANK-L			
Denosumab	Subcutáneo semestral	Sí	Sí
Estrógenos			
Estradiol, estrógenos conjugados (THS)	Oral, transdérmico, implantes	Sí	Sí
SERM			
Raloxifeno	Oral, diario	Sí	ND
Bazedoxifeno	Oral, diario	Sí	ND
Bazedoxifeno+estrógenos conjugados	Oral, diario	ND	No
Antagonista receptor PTH			
Teriparatida	Subcutáneo, diario	Sí	ND
Abaloparatida (USA)	Subcutáneo, diario	Sí	ND
Inhibidor de la esclerostina			
Romozosumab	Subcutáneo, mensual	Sí	Sí

ND: no demostrada

(*): sólo vía oral. THS: terapia hormonal sustitutiva

I.4. Fragilidad y osteoporosis

A pesar de los factores de riesgo que comparten (IMC bajo, sedentarismo o inmovilización, nutrición no equilibrada, polifarmacia...) (152,153) la relación entre la fragilidad y la osteoporosis no está clara. Esta circunstancia se debe, al menos en parte, a los distintos criterios utilizados para definir la fragilidad y la osteoporosis, y a la heterogeneidad de las poblaciones en que han sido estudiadas.

Sternberg et al (154) realizaron un estudio examinando la relación entre la fragilidad y osteoporosis en un grupo de mujeres de edad avanzada. Midieron la fragilidad tanto por la escala de Fried como por el cuestionario de vulnerabilidad de ancianos o VES-13. El VES 13 se desarrolló como parte de una evaluación de cuidados de ancianos vulnerables (ACOVE) basada en la autoevaluación del estado de salud y del estado funcional. El cuestionario consiste en 13 preguntas referidas a la edad, el estado de salud, la dificultad para llevar a cabo las tareas diarias, el conocimiento de sus enfermedades, y la valoración de si tenían dificultades para su propio cuidado. Se puntuaba cada una de las preguntas con un valor entre 0-10. Una puntuación de 0-2 indica ausencia de fragilidad, mientras que una puntuación de 3 o más indica fragilidad (155). No encontraron correlación entre densidad mineral ósea y el CHS (fragilidad valorada según la escala Cardiovascular Health Study) o la VES 13, pero observaron que, durante el seguimiento, las mujeres que habían sido identificadas como frágiles en el VES 13, tenían una DMO más baja en cadera o columna lumbar que las mujeres que no habían sido clasificadas como frágiles. Concluye por ello, que el estado de fragilidad definido mediante VES 13 predice una disminución de la DMO en el plazo de 1 año. (154).

Ma et al (156) han comunicado que las puntuaciones elevadas en la escala de fragilidad de VES se asocian con una menor DMO en el calcáneo, incluso después de ajustar por edad y sexo, concluyendo que la autopercepción de fragilidad podría considerarse un factor de riesgo predictor de OP. Frisoli et al (157), en un estudio llevado a cabo en aproximadamente 250 mujeres ancianas y utilizando un modelo de regresión logística ajustado por diversos factores de confusión, comprobaron que el grado de osteopenia/osteoporosis no se asociaba significativamente con la fragilidad; sin embargo, la coexistencia de sarcopenia y osteoporosis aumentaba sustancialmente la probabilidad de presentar fragilidad. Gerdhem et al (158) desarrollaron un estudio para intentar relacionar la masa ósea con la fragilidad en cerca de 1.000 mujeres no hospitalizadas. El

criterio diagnóstico de fragilidad se basó en la percepción subjetiva por parte de las participantes de su estado general de salud; el resultado se transfirió a una escala arbitraria. Las conclusiones a las que llegaron estos autores fueron que, aunque esta escala de fragilidad no permite predecir la masa ósea, una puntuación alta de la misma se correlaciona con factores que afectan -o es probable que afecten- a la propensión a las caídas (como la disminución en la fuerza y velocidad de la marcha, la existencia de trastornos en el equilibrio o la menor actividad física). Esta circunstancia podría indicar que una puntuación alta de fragilidad es un factor de riesgo de fractura, independientemente de la masa ósea.

Kenny et al. (159), en un estudio realizado en 392 varones con edades comprendidas entre 58 y 95 años, observaron que casi la mitad de los sujetos - concretamente el 48%-, presentaban una baja masa ósea, y un 8,7% osteoporosis. De acuerdo con la escala de fragilidad de Fried, era frágil el 6%, prefrágil el 55% y no frágil el 39%. El índice T en cuello femoral presentó una relación inversa con el grado de fragilidad, aunque la significación se perdía al corregir por la edad. Por otro lado, dos componentes de la fragilidad, la velocidad de la marcha y la fuerza de prensión, se asociaron independientemente a baja DMO en cuello femoral.

Tabla 9: Estudios que valoran la relación entre la fragilidad y la osteoporosis.

Estudio	Valoración de la fragilidad	Valoración de la OP	Resultado
Sternberg et al (154)	Escala de Fried, VES-13	DMO	La fragilidad predice disminución de DMO
Ma et al (156)	VES	DMO	La fragilidad es un factor de riesgo predictor de la OP
Frisoli et al (157)	Fried	DMO	No relación significativa
Gerdhem et al (158)	Subjetiva	DMO	No relación significativa, pero la fragilidad es un factor de riesgo de Fx independiente de la DMO
Kenny et al (159)	Fried	DMO	Disminuye la DMO, en proporción al aumento de fragilidad (salvo cuando se corrige por edad)

VES-13: cuestionario de vulnerabilidad en ancianos; Fx: fractura

I.5. Fragilidad y sarcopenia

El fenotipo de fragilidad presenta un solapamiento sustancial con la sarcopenia. De hecho, la sarcopenia podría ser considerada el sustrato biológico sobre el que se desarrolla la fragilidad. La sarcopenia es considerada más frecuentemente desde el punto de vista científico y la fragilidad desde el punto de vista clínico (160). La sarcopenia se caracteriza por una pérdida de la masa y la función musculares relacionada con la edad. Habitualmente precede a la fragilidad, la cual favorece la pérdida de habilidades y aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia o mortalidad cuando se expone a un factor estresante. La fragilidad debe ser vista, por tanto, como una condición más compleja, relacionada principalmente con la edad; en cambio el concepto de sarcopenia se centra más en el músculo (161). La sarcopenia y fragilidad son factores de riesgo recíprocos y ambas condiciones pueden ocurrir en una misma persona (162).

En un estudio llevado a cabo en 2016 sobre población geriátrica holandesa con una edad media de 82 años, se observó que existía un mayor número de pacientes con fragilidad en el grupo de sarcopénicos que al revés, sarcopénicos en el grupo de fragilidad. Al mismo tiempo explicaban que la definición de Fried para la fragilidad mostraba una concordancia con la definición de sarcopenia mayor que la de la definición de Roockwood, ya que Fried asumía la fragilidad como una cuestión física (162).

Ibrahim et al (24) estudiaron la prevalencia de fragilidad y sarcopenia en pacientes hospitalizados. Estos autores encontraron que el 32% de los pacientes presentaba sarcopenia, según los criterios del EWGSOP. La prevalencia de fragilidad en ellos fue del 34% usando la escala de Frail y del 48% cuando se utilizó la escala de Fried (24). Sin embargo, tan sólo se pudo determinar la masa muscular en un 50% de los pacientes y la velocidad de la marcha en un 30%, aunque en el 95% de los pacientes se pudo valorar la fuerza.

En un estudio longitudinal llevado a cabo en personas de más de 70 años que no presentaban fragilidad en el momento de ser incluidas en el estudio, se evaluó la aparición de este trastorno tras un periodo de seguimiento de 18 a 54 meses. Durante el transcurso del estudio, el 57,6% de los participantes evolucionaron desde la situación de normalidad o prefragilidad hacia la situación de prefragilidad o fragilidad, respectivamente. No obstante, un 23%, experimentaron una mejoría, pasando a un nivel de menor afectación

(prefragilidad o normalidad). Ello debe hacer pensar que la fragilidad es un proceso dinámico, que puede hacerse reversible diseñando modelos de intervención relacionados con la disminución de la sarcopenia (50).

I.6. Osteoporosis y sarcopenia

El músculo y el hueso tienen un origen embriológico, un desarrollo y una función comunes, constituyendo la unidad hueso-musculo. Sin embargo, las enfermedades asociadas al envejecimiento de esta unidad, han sido consideradas hasta hace poco tiempo de manera independiente, hasta que recientemente se ha demostrado en múltiples estudios la relación que mantienen y surgiendo el término de osteosarcopenia (163), que después matizaremos.

El esqueleto y el sistema muscular están íntimamente relacionados: los mecanismos de fuerza aplicados sobre los huesos a través de las contracciones condicionan la densidad, fuerza y microarquitectura ósea. La pérdida de masa ósea, de masa muscular o de fuerza son cambios que incrementan el riesgo de padecer fracturas por fragilidad.

En los adultos la masa muscular y la fuerza se asocian con un aumento de la densidad mineral ósea determinada mediante DXA (164). El aumento de masa y de fuerza se asocian también con un aumento de la densidad mineral ósea volumétrica y con un aumento del área cortical valorados por TC cuantitativa (164). La disminución de la fuerza de presión se relaciona con el rápido deterioro de la microarquitectura del hueso cortical. Ello sugiere que el deterioro de la microarquitectura ósea con la edad guarda relación con el músculo, pudiendo estar influida por él. La contracción muscular crea un estímulo difuso en el hueso, fundamentalmente sobre la cortical, donde se realiza la inserción tendinosa. En este sentido cabe mencionar que el estrés mecánico determina una disminución en la expresión de esclerostina por los osteocitos, lo que favorecería la formación ósea. En las situaciones en que se disminuye la fuerza muscular, la disminución de este estímulo podría determinar una pérdida de masa ósea. (165)

Por otra parte, existen otros factores paracrinicos o endocrinos que pueden influir sobre esta unidad funcional osteomuscular (166,167). Los osteocitos son estimulados por la acción mecanostática produciendo factores como IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), MGF (factor de crecimiento de mecano), VEGF (factor de crecimiento

endotelial vascular), y HGF (factor de crecimiento hepatocitario) que estimulan la función muscular y su formación (168).

El fenotipo fruto de la combinación de sarcopenia y baja densidad mineral ósea se denomina *osteosarcopenia*. Para la mayoría de los autores, en este concepto se incluirían a los pacientes con sarcopenia y osteopenia ($T < -1,0$), mientras que en otros estudios se considera únicamente a los pacientes que presentan sarcopenia y osteoporosis ($T < -2,5$). En aras a una mayor precisión, en el presente trabajo denominamos *osteoporosis sarcopénica* a la presencia de osteoporosis definida según los criterios densitométricos de la OMS ($T < -2,5$) y sarcopenia (169).

La sarcopenia -y en menor medida la osteoporosis e incluso la osteopenia- se han definido de distintas maneras, por lo que no es de extrañar que los datos sobre la epidemiología de la osteosarcopenia varíen mucho de unos trabajos a otros. A esta variabilidad contribuyen las distintas características de las personas en las que se ha evaluado (edad, sexo, país de origen, etc). Por ejemplo, en una revisión sistemática reciente (170), se señala que la prevalencia de osteosarcopenia ($T < -1,0$) oscilaría entre el 5 y el 37%. En pacientes con antecedentes de fracturas osteoporóticas, la sarcopenia estuvo presente entre el 7,8 y el 58% de las mujeres y entre el 1,3 y el 96,3% de los hombres. En este estudio se llevó a cabo un metaanálisis en el que incluyeron 17 estudios. Nueve de ellos permitieron valorar la prevalencia de sarcopenia en pacientes con fractura por fragilidad, siendo la cifra del 46 % (95 % IC 44-48; $p < 0,001$). El riesgo relativo de fractura en las personas con sarcopenia frente a las no sarcopénicas, calculado en base a los datos proporcionados por cuatro de los estudios, fue de 1,37 (IC del 95 %: 1,18-1,59; $p < 0,001$). Finalmente, la densidad mineral ósea del cuello femoral y la puntuación T en el mismo (valoradas a partir de cinco y tres estudios respectivamente), fueron significativamente inferiores en las personas con sarcopenia [-0,07 g/cm² (IC del 95 %: 0,08-0,06) en el primer caso y -0,34 (IC del 95 % - 0,46- 0,23) en el segundo].

Por último, en un estudio realizado en España, en el Hospital de Getafe, en 93 personas, en su mayoría mujeres (78%), con una media de edad de alrededor de 80 años, se observó que la prevalencia de osteosarcopenia fue del 21,5% (los criterios diagnósticos de sarcopenia fueron los del EWGSOP, aunque para valorar la masa muscular utilizaron la masa apendicular ajustada a la altura) (171).

Sin embargo, la prevalencia de osteoporosis sarcopénica (sarcopenia y T-score $\leq -2,5T$) ha sido escasamente estudiada. Loquet et al (172), encontraron cifras claramente inferiores a las descritas para la osteosarcopenia (4,5%). Frisoli et al (173) en un estudio

llevado a cabo en Brasil en población anciana (media de edad cercana a los 80 años), el estudio SARCOS, observaron que el 25% de los varones y cerca del 18% de las mujeres presentaban sarcopenia según los criterios del EWGSOP, mientras que la presencia de osteoporosis densitométrica ($T \leq -2,5$) estuvo presente en alrededor del 25% de los varones y del 43% de las mujeres. Algo más de la mitad de los pacientes sarcopénicos presentaban una osteoporosis, mientras que la presencia de sarcopenia se detectó en cerca del 30% de los pacientes osteoporóticos. Tras analizar los resultados por sexos y realizar el ajuste estadístico, se comprobó que la osteoporosis se asociaba con la sarcopenia en los varones (OR: 2,93; $p=0,041$), mientras que en las mujeres esta asociación no alcanzó significación estadística (OR: 2,28; $p= 0,137$). En una revisión reciente llevada a cabo por autores australianos, la prevalencia de osteoporosis sarcopénica en la población adulta japonesa que vive en la comunidad (osteoporosis + sarcopenia según AWGS) alcanzó alrededor del 5% (174,175), mientras que en China fue del 12,6% en personas mayores con una media de edad de 75 años (176). Finalmente, en un estudio llevado a cabo en Austria en población geriátrica (163) -ancianos con una media de edad superior a los 80 años-, la prevalencia de osteoporosis sarcopénica (EGSWOP) fue del 14,2%, sin observarse diferencias entre los sexos.

Otro aspecto que ha merecido la atención de diversos autores es la posible relación entre la presencia de sarcopenia y de fracturas por fragilidad. En este sentido Zhang et al (177) llevaron a cabo un metaanálisis encaminado a valorar la asociación entre la sarcopenia y las fracturas osteoporóticas en la población anciana, comprobando que existía una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de sarcopenia, definida mediante los criterios de AWGS (fuerza de prensión inferior a 28 kg en varones y de 18 en mujeres, menos de 1 m/s recorriendo 6 metros, y test de la marcha superior a 12 segundos) y el riesgo de fractura (RR: 1,34; IC 95%: 1,13-1,58, $p=0,001$). Al estratificar por sexos, observaron que esta asociación era significativa en los varones ($p=0,002$), pero no en las mujeres ($p=0,45$). Además, la asociación entre fracturas y sarcopenia desaparecía cuando se utilizaban los criterios del EWGSOP ($p= 0,112$) o de Newman ($p= 0,339$) para definir la sarcopenia (177).

En cuanto a la relación entre los distintos componentes de la sarcopenia y la osteoporosis, algunos estudios observacionales han comunicado una asociación directa entre la fuerza de prensión y baja masa ósea (174,176,178). En los pocos estudios que hay en varones, no se ha encontrado asociación entre la DMO femoral y la fuerza de prensión (174–176,178,179). Sin embargo, en el estudio OFELY se observó que la fuerza

de presión se comportaba como un factor de riesgo independiente de osteoporosis definida por fractura (180). La etiología de la baja fuerza de presión es desconocida, pero se atribuye a factores nutricionales, desuso, atrofia o estados inflamatorios (158). Por otro lado, la velocidad de la marcha se ha asociado positivamente con la DMO (175), pero sólo en mujeres. Más tarde Taylor et al describieron que la disminución de la velocidad de la marcha era un factor de riesgo de fractura en mujeres, con independencia de la DMO, lo que podría guardar relación con la propensión a las caídas (179).

I.7. Interrelación entre fragilidad, osteoporosis y sarcopenia

El estudio WHAS II (157) tenía como objetivo evaluar el impacto individual y conjunto de la osteopenia severa/osteoporosis y la sarcopenia sobre el estado de fragilidad en mujeres mayores de la comunidad, definiendo la osteopenia severa por la existencia de un índice T de entre -2 y -2,49 y la osteoporosis cuando la T era igual o menor de -2,5. El estudio se llevó a cabo en 250 mujeres de entre 76-86 años, clasificadas siguiendo los criterios de Fried para la fragilidad y de Baumgartner para la sarcopenia. La masa muscular y la masa ósea se valoraron mediante DXA. Se detectó fragilidad en un 6,8% (17 mujeres), prefragilidad en un 47,6% (119 mujeres) y no fragilidad en un 45,6% (114 mujeres), mientras que la prevalencia de sarcopenia fue del 42,2% (106 mujeres). Algo más de la mitad de las mujeres frágiles (52,9%) presentaban también sarcopenia, mientras que en las prefrágiles la sarcopenia se detectó en un 42,3% (50 mujeres). La osteoporosis tuvo una prevalencia del 26,2% en las mujeres con sarcopenia ($p=0.016$) y la presencia de osteopenia fue tres veces más alta en el grupo de sarcopénicas que de no sarcopénicas (66,3% $p=0,013$). El 40% de las mujeres sarcopénicas presentaban la osteopenia severa u osteoporosis, mientras que el 58,3% de las osteoporóticas fueron diagnosticadas de sarcopenia. En el grupo de osteopenia se describió un 48,5% de sarcopenia. En el caso de las mujeres con osteopenia severa la prevalencia de sarcopenia fue del 54,4%. Finalmente se observó que el 30% de las mujeres frágiles, el 17,8% de las prefrágiles y el 14,8% de las no frágiles presentaban osteopenia severa/osteoporosis y sarcopenia. Por tanto, los autores de este trabajo concluyen que, la osteopenia severa/osteoporosis y la sarcopenia, consideradas por separado no se asocian significativamente con la fragilidad, pero cuando se consideran juntas, sí lo hacen ($p=0,03$).

I.8. El papel de la obesidad en la osteoporosis y sarcopenia

I.8.1. **Obesidad sarcopénica**

La obesidad sarcopénica es una entidad clínica y fisiopatológica que se ha asociado a una mayor discapacidad y morbilidad que las dos entidades por separado. En apartados anteriores hemos comentado ya las diversas definiciones que hay de sarcopenia (I-2). A continuación describimos las diferentes posibilidades definitorias de obesidad basadas fundamentalmente en el índice de masa corporal, en el índice de masa grasa o en el porcentaje de masa grasa. Se define obesidad como un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 o un índice de masa grasa igual o superior a 9 kg/m^2 en el varón o igual o superior a 13 kg/m^2 en las mujeres. En relación al porcentaje de masa grasa hay que tener en cuenta que no sólo es diferente en el varón que en la mujer, sino que también varía en función del país donde se desarrollen los estudios. Los puntos de corte de referencia son diferentes, pudiendo oscilar entre un 27 y un 28% en las mujeres, y entre un 35 y un 40% en los varones (181,182).

La etiología de la obesidad sarcopénica es multifactorial, existiendo una relación entre la edad, estilo de vida sedentario, hábitos dietéticos poco saludables y factores como la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica o el estrés oxidativo, resultando todo ello en una reducción cuantitativa y cualitativa de la masa y fuerza muscular y en un aumento concomitante de la masa grasa.

La sarcopenia y la obesidad asociadas a la edad se deben habitualmente a una progresiva reducción de la actividad física y de la ingesta proteica. Esto daría lugar a una reducción del gasto energético y a un aumento de la resistencia insulínica, generando una serie de cambios en el tejido adiposo; más específicamente, los adipocitos aumentarían en tamaño y número, y las células inmunes infiltrarían el tejido adiposo dando lugar a una respuesta inflamatoria. Los adipocitos y las células inmunes estimularían la producción de algunas adipoquinas, como por ejemplo la leptina, la quemerina o la resistina y disminuirían la de otras, como la adiponectina, además de inducir la liberación de determinadas citoquinas, como el factor $\text{TNF-}\alpha$, interleuquinas, o interferón- γ , creando por tanto, una situación de inflamación de bajo grado. Este perfil desfavorable de adipoquinas/citoquinas aumentaría aún más la respuesta inmune, la cual amplificaría la

inflamación y el estrés oxidativo, pero también contribuiría al acúmulo de grasa ectópica. La inflamación sistémica de bajo grado y el acúmulo intramuscular de grasa resultaría en una disfunción mitocondrial y en un desequilibrio de las mioquinas secretadas por los miocitos (miostatina, irisina, TNF- α y IL). Más específicamente, la β -oxidación mitocondrial estaría dañada, lo que conduciría a un aumento de la peroxidación lipídica. Esto, a su vez, aumentaría la acumulación de lípidos intermedios y de radicales libres, lo que empeoraría aún más la resistencia insulínica, la inflamación, el estrés oxidativo y lipotoxicidad dentro del miocito, provocando su disfunción y apoptosis. Además, las mioquinas pueden exacerbar la resistencia insulínica en el tejido adiposo y en otros tejidos. Se establecería por tanto un círculo vicioso (Figura 17) en el que se mantendría una interacción negativa no sólo entre el músculo y el tejido adiposo, sino también con el tejido óseo. Se ha descrito que el aumento de los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) se asocia con un riesgo de dos a tres veces mayor de pérdida significativa (más del 40%) de la fuerza muscular y, por tanto, puede considerarse factor de riesgo para desarrollar sarcopenia. También se ha sugerido que el TNF- α podría ser un potencial biomarcador de riesgo de sarcopenia (183).

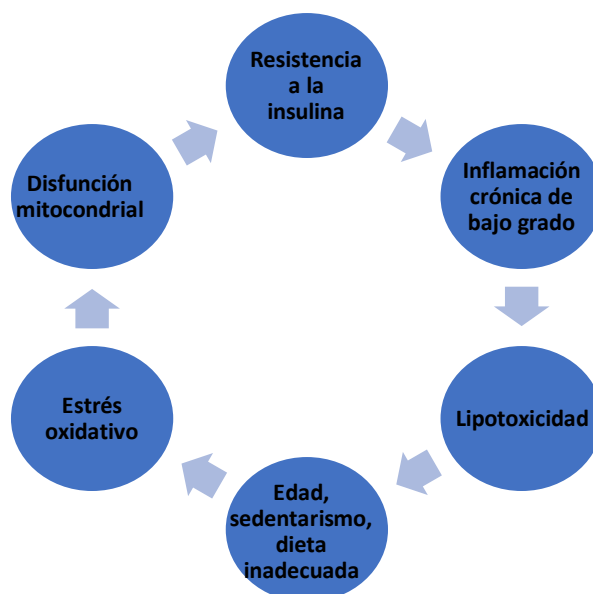


Figura 17: Círculo etiopatogénico de la obesidad sarcopénica

(adaptación de figura del artículo (183))

Dada la heterogeneidad de la definición, establecer una prevalencia es complejo. Por ejemplo, en el estudio NHANES (184) (National Health and Nutrition Examination Surveys), llevado a cabo en alrededor de 5.000 personas de 60 o más años que disponían de estudio densitométrico, se observó que la prevalencia de obesidad sarcopénica en las mujeres fue de 27,3% y 12,5% utilizando la definición de sarcopenia por masa apendicular (menor de 19,75 kg en los varones y de 15,02 kg en las mujeres - criterios propuestos por la Foundation for the National Institutes of Health –FNIH-), o la definición de sarcopenia por la relación entre la masa apendicular y el IMC respectivamente (IMC menor de 0,789 kg/m² en los varones y de 0,512 kg/m² en las mujeres). En los varones fue de 19,1% y 33,5%.

En un registro similar en población coreana (Korean National Health and Nutrition Examination –KNHANES-) utilizando el criterio de masa muscular como indicador de sarcopenia, señalan una prevalencia de obesidad sarcopénica del 7,6% en varones y del 9,1% en mujeres (185).

En otro estudio llevado a cabo en Canadá en más de 3,000 personas de 65 o más años de edad, y en el que se utilizó la fuerza de prensión y la circunferencia de la cintura para definir la sarcopenia y la obesidad, se observó un 4,1% de obesidad sarcopénica en el varón y del 14% en las mujeres (186).

En España Gómez-Cabello y cols. (187) mostraron que la obesidad sarcopénica, entendida como la presencia de baja masa muscular asociada a elevación en el porcentaje de masa grasa, se incrementa con la edad y alcanza al 15% de la población española mayor de 65 años, alcanzando valores de hasta el 23,4% y 20,1% en hombres y mujeres mayores de 75 años, respectivamente.

Posteriormente, en 2013, basándose en la cohorte del estudio multicéntrico EXENERT, Muñoz-Arribas et al (188) con los mismos criterios diagnósticos de obesidad sarcopénica, concluyeron que el 25% de las mujeres y los varones mayores de 80 años padecían obesidad sarcopénica.

I.8.2. Obesidad osteosarcopénica

El término "obesidad osteosarcopénica" (OSO) se ha acuñado para denominar la asociación de obesidad, sarcopenia y osteopenia/osteoporosis. Es un síndrome descrito

recientemente, en el que se ponen en conexión el tejido óseo (osteopenia/osteoporosis), muscular (sarcopenia) y graso (obesidad) (189).

El envejecimiento se acompaña de una pérdida de masa ósea y muscular. Sin embargo, el tejido graso aumenta con el envejecimiento hasta cierta edad, aunque luego tiende a estabilizarse o disminuir en edades muy avanzadas. Además, se produce una redistribución de la grasa, aumentando la grasa visceral y la infiltración tanto del músculo como del hueso, lo que provoca una disminución de la fuerza y la actividad funcional, un mayor riesgo de caídas y fracturas, y un aumento de la morbilidad.

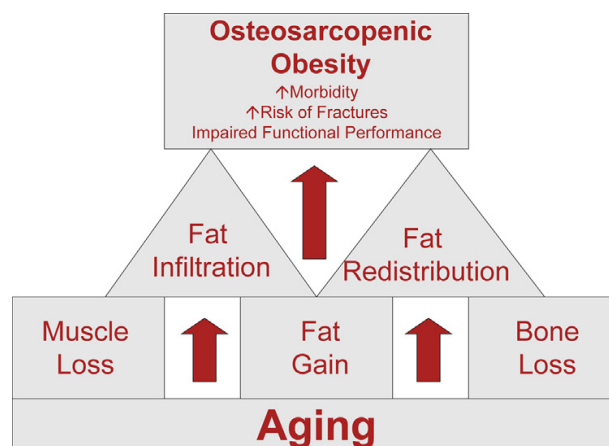


Figura 18 : Cambios en el músculo, grasa y hueso relacionados con el envejecimiento (189).

En la tabla 10 se recogen los criterios que se han utilizado para diagnosticar la obesidad osteosarcopénica. La osteopenia se define de la forma habitual ($T \leq -1$, mediante DXA) al igual que la sarcopenia (criterios EWGSOP y S-Score). En el caso de la obesidad se utiliza el porcentaje de grasa determinado mediante DXA o bioimpedancia o parámetros antropométricos (IMC) (182).

No obstante, como en nuestro trabajo estamos interesados en el estudio de la asociación de obesidad, sarcopenia y osteoporosis ($T < -2,5$), nos referiremos a esta asociación como "obesidad osteoporótica sarcopénica".

Tabla 10: Criterios diagnósticos de la obesidad osteosarcopénica (182).

The revised physical diagnostic criteria for osteosarcopenic obesity in males and females.

Component of OSO	Males	Females
Bone Mass	1 T-score for bone mineral density at the femoral neck, proximal femur or lumbar spine (DXA) ≤ -1.0 SD	1 T-score for bone mineral density at the femoral neck, proximal femur or lumbar spine (DXA) ≤ -1.0 SD
	2 Total Bone Mass T-score (BIA-ACC [®]) ≤ -1.0 SD	2 Total Bone Mass T-score (BIA-ACC [®]) ≤ -1.0 SD
Muscle Mass	1 Skeletal Mass Index (DXA, BIA) ≤ 5.45 kg/m ²	1 Skeletal Mass Index (DXA, BIA) ≤ 7.26 kg/m ²
	2 ≤ 20 th percentile of Appendicular Lean Mass (DXA, BIA)	2 ≤ 20 th percentile of Appendicular Lean Mass (DXA, BIA)
	3 S-Score (BIA-ACC [®]) ≤ -1.0 SD	3 S-Score (BIA-ACC [®]) ≤ -1.0 SD
Fat Mass	1 Total body fat (DXA, BIA) $\geq 25\%$	1 Total body fat (DXA, BIA) $\geq 32\%$
	2 Fat Mass Index ≥ 9 kg/m ²	2 Fat Mass Index ≥ 13 kg/m ²
Central or Visceral Fat	1 Visceral fat (CT, MRI) ≥ 130 cm ²	1 Visceral fat (CT, MRI) ≥ 110 cm ²
	2 Visceral/Subcutaneous fat ratio (DXA) > 1	2 Visceral/Subcutaneous fat ratio (DXA) > 1
	3 Android/Gynoid fat ratio (DXA) ≤ 1.0	3 Android/Gynoid fat ratio (DXA) ≤ 1.0
	4 Intramuscular adipose tissue (IMAT) (BIA-ACC [®]) $> 2.0\%$	4 Intramuscular adipose tissue (IMAT) (BIA-ACC [®]) $> 2.0\%$
	5 Waist circumference ≥ 102 cm (40 inches)	5 Waist circumference ≥ 88 cm (35 inches)
	6 Waist-hip ratio > 0.90	6 Waist-hip ratio > 0.85

OSO, Osteosarcopenic obesity; DXA, dual-energy x-ray absorptiometry; BIA, Bioelectrical Impedance Analysis; CT, Computerized Tomography; MRI, Magnetic Resonance Imaging.

En la OSO, la alteración en alguno de los tejidos involucrados (hueso, músculo, grasa), puede terminar afectando al resto de tejidos, probablemente a través de la liberación de factores locales (osteoquinas, mioquinas o adipoquinas) (que pueden tener efectos sistémicos). De hecho, actualmente se considera al tejido óseo, muscular y grasa como verdaderos órganos endocrinos (182).

En una excelente revisión, Ilich et al (189) (*Figura 18*) plantean la posibilidad de una etiopatogenia multifactorial en la que OSO pueda desarrollarse debido a la presencia de sobrepeso u obesidad, perpetuándose esta situación por un estado de inflamación crónica debida a una dieta y estilo de vida inadecuadas (desnutrición, inmovilización...). Este estado de inflamación favorece la diferenciación adipocitaria de las células madres y con ello la adipogénesis en el hueso y en el músculo. Intervienen al mismo tiempo otros factores, como son las enfermedades neurodegenerativas o endocrinológicas, considerando como el más importante el factor edad.

A algunos de estos factores se ha hecho referencia en otros estudios como el “Korean National Health and Nutrition Examination”, que mostraba que los individuos mayores de 50 años con OSO mostraban niveles de vitamina D más bajos, además de una dieta de peor calidad y un mayor índice pro inflamatorio cuando se comparaban con los individuos sin esta entidad (190). También se ha observado que existe una asociación entre la OSO y la baja fuerza de prensión y un balance más pobre, además de dificultad en la deambulación cuando se comparan mujeres añosas (169). Finalmente, Szlelf et al mostraron que la OSO tenía una asociación independiente con la fragilidad (191).

Algunos modelos fisiopatológicos justifican la entidad basándose en que existen una serie de cambios comunes en el proceso del envejecimiento y en la obesidad que consisten en una disminución de los niveles de las hormonas anabólicas. Como consecuencia se produce una disminución de la masa, función y capacidad muscular.

Dentro de esas hormonas anabólicas es de relevancia la testosterona, pues niveles elevados se han asociado con una reducción en la masa grasa y un aumento en la masa y fuerza musculares. Bajos niveles de testosterona, pero no de estradiol, son predictores de fragilidad en varones mayores. Por otra parte, existen otras hormonas anabólicas no androgénicas que predicen el riesgo de fragilidad en hombres mayores incluyendo la dehidroepiandrosterona, la hormona paratiroidea y la vitamina D (192).

Como parte de ese circuito de relaciones participan también las señales de insulina y la resistencia a la misma que se ven perturbadas con la obesidad y el envejecimiento favoreciendo la disregulación en las adipocinas contribuyendo al aumento de masa grasa y pérdida de la magra.

Se ha dicho que el desarrollo de la OSO se produce en tres fases: crecimiento, donde los osteoblastos y miocitos dominan el ambiente provocando el crecimiento óseo y muscular mientras la adipogénesis se mantiene en nivel basal; una segunda fase de mantenimiento donde los tres tipos celulares mantienen su actividad y por último una fase de desregulación donde predomina la adipogénesis provocando una reducción de masa magra y ósea además de la fuerza como consecuencia de la infiltración grasa de esos tejidos. Otra posibilidad es que la obesidad sarcopénica sea el resultado de un incremento de la masa grasa y su infiltración en el músculo por causas multifactoriales como la dieta o el estilo de vida, lo que produce una pérdida de la masa muscular, así como de su calidad y funcionalidad y, por lo tanto, un incremento de la fragilidad. La disminución de la movilidad reduce a su vez la masa magra, lo que, combinado con la edad o un estado inflamatorio, acelera la infiltración grasa incluso en el hueso, desarrollando el fenómeno

de obesidad osteosarcopénica. Lo que no queda claro es si los cambios físicos, es decir, la pérdida de hueso o masa magra, precede a la pérdida de funcionalidad o a la inversa. (189,193)

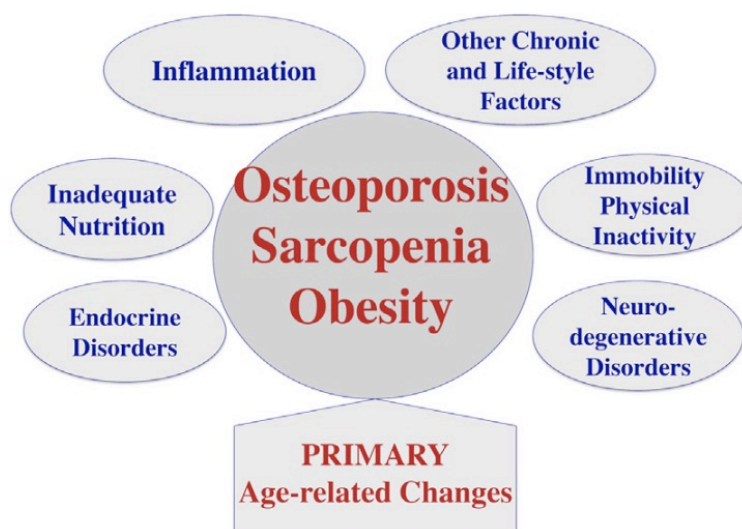


Figura 19: Factores que intervienen en el desarrollo de la obesidad osteosarcopénica (189).

Teniendo en cuenta los distintos criterios diagnósticos utilizados para definir a la OSO, no es de extrañar que la prevalencia de esta entidad sea muy variable. Debido en parte a este motivo, los resultados oscilan desde un 19% de afectación de obesidad osteosarcopénica en mujeres mejicanas de más de 50 años, a un 4,1% en mujeres mayores de 50 años de origen coreano. En otras poblaciones los valores más frecuentes rondan el 10-12% (191).

En relación al tratamiento dirigido contra la obesidad osteosarcopénica se han propuesto ciertas intervenciones que, aunque no disponen de estudios específicos dirigidos a evaluar la respuesta al tratamiento, podrían ser beneficiosas para su control, y que van dirigidas a mejorar los distintos aspectos que conforman este síndrome (la obesidad y la pérdida de masa ósea y muscular). Por ejemplo, algunos programas de actividad física moderada han demostrado mejorar la movilidad en adultos mayores, atenuando el acúmulo de grasa intramuscular y mejorando la actividad funcional. Se ha visto también que realizar ejercicio tres veces por semana tiene efectos beneficiosos para prevenir de la osteoporosis, ya que ejerce un efecto beneficioso sobre la formación ósea (194). En relación a la nutrición, se ha dicho que la ingesta adecuada de proteínas, calcio,

magnesio y vitamina D, además de los ácidos grasos omega 3, podrían desempeñar un papel favorable en la prevención de la osteoporosis, la sarcopenia y la obesidad. Se ha visto que la suplementación de leucina mejora la síntesis de proteína miofibrilar en varones adultos independientemente del grado de ejercicio que realicen. El estudio VIVE 2, concluye que la combinación de ejercicio y suplementación con proteínas, calcio y vitamina D en mayores de 70 años disminuye la grasa intramuscular (194,195). Otros trabajos hacen referencia a la microbiota intestinal que podría tener un papel en los procesos de inflamación (196).

Dentro de los aspectos nutricionales y de alimentación, algunos estudios han demostrado que las mujeres de mediana edad que siguen una dieta saludable tienen menos anormalidades en la composición corporal (197). Además, la dieta mediterránea se ha asociado con menos pérdida de masa muscular y mejor forma física, así como con una reducción significativa del perímetro abdominal y de la incidencia de fragilidad. Parece también que el contenido proteico de la dieta es un factor de riesgo modificable para la sarcopenia en adultos mayores, de forma que una dieta rica en proteínas contribuye al mantenimiento de la masa muscular (198). Sin embargo, no hemos encontrado estudios destinados específicamente al estudio de la dieta en el caso de la obesidad osteosarcopénica.

La delgadez es un factor de riesgo de osteoporosis. De hecho el IMC es uno de los factores que se incluyen en la herramienta FRAX[®] para calcular el riesgo de fractura osteoporótica. Además, se ha visto que la baja masa muscular es un factor de riesgo para la osteoporosis, a diferencia de la masa grasa que cuando está elevada ejerce un papel protector en mujeres postmenopáusicas (199). Por otra parte, se ha señalado que el riesgo relativo de osteoporosis en varones con obesidad sarcopénica es superior al de las mujeres (200).

De cualquier manera, la revisión de la literatura muestra que mientras hay datos que apoyan la existencia de la obesidad osteosarcopénica como una entidad clínica específica, existen muchas dudas acerca de su identificación, fisiopatología, etc. Además, la relación causal entre los componentes de la obesidad osteosarcopénica no está todavía suficientemente aclarada y se necesitan más estudios para comprender los fenómenos biológicos que los une. Por ello, algunos autores señalan que no hay evidencia suficiente para que la obesidad osteosarcopénica pueda ser consideradas como una nueva entidad clínica (201).

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La fragilidad es un síndrome propio de las personas ancianas que conlleva un aumento de la mortalidad y del número de hospitalizaciones. Sin embargo, su estudio se ha visto limitado por la falta de unos criterios concretos que definan de forma operativa el conjunto de aspectos englobados en este síndrome. Ello ha determinado que se hayan elaborado diferentes herramientas diagnósticas. La más conocida es la definición de Fried, que exige la concurrencia de tres de los cinco criterios siguientes: a) disminución de la fuerza de prensión; b) poca energía; c) lentitud de la marcha; d) baja actividad física; y e) pérdida no intencionada de peso.

Con la edad se produce también una pérdida progresiva de masa y fuerza del músculo esquelético conocida como sarcopenia. Este trastorno está íntimamente relacionado con la fisiopatología de la fragilidad y por todo ello puede ser considerado como un verdadero síndrome geriátrico. Sin embargo, la prevalencia de sarcopenia es mal conocida en nuestro medio, debido en parte a los distintos criterios utilizados para su diagnóstico. En este sentido, en 2010 el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (European Working Group on Sarcopenia in Older People [EWGSOP]) publicó un documento en el que se exponía una definición clínica práctica y unos criterios diagnósticos de consenso de la sarcopenia relacionada con la edad, basados en la medición de la masa y fuerza muscular, así como del rendimiento físico.

La osteoporosis, en su forma involutiva -con mucho la más frecuente-, es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. Las fracturas osteoporóticas son, por definición, patológicas, es decir, inapropiadas para el traumatismo que las provoca. En su desarrollo intervienen fundamentalmente dos factores: la debilidad ósea y el traumatismo. Ambos aspectos pueden guardar relación con la sarcopenia y con la fragilidad corporal. De hecho, esta relación se ha estudiado en diversos trabajos, que no siempre se han centrado en los mismos aspectos. Algunos trabajos han analizado la relación del síndrome de fragilidad con las fracturas en general, mientras que otros se han centrado en valorar su relación con la densidad mineral ósea (DMO).

Merece la pena llamar la atención sobre el hecho de que un tipo de paciente que está prácticamente ausente de los estudios realizados intentando relacionar la osteoporosis con el síndrome de fragilidad es el del paciente con fracturas vertebrales. Esta

diferenciación es importante en relación con la fragilidad, porque mientras que la producción de una fractura vertebral no requiere la caída del paciente, la de las no vertebrales prácticamente lo hace siempre. Y dado que la tendencia a las caídas hemos visto que es un aspecto característicamente asociado a la sarcopenia y a la fragilidad, este hecho vincula la osteoporosis con ambos procesos. Por razones análogas a las señaladas para la relación entre la fragilidad y las fracturas vertebrales (la ausencia de caídas y la edad), es difícilmente previsible la existencia de asociación entre la fragilidad y la osteoporosis densitométrica, sin fracturas. Y, sin embargo, existen estudios epidemiológicos que la sugieren.

La sarcopenia y la osteoporosis pueden así mismo coincidir porque ambas se asocian con el envejecimiento, pero también porque pueden tener factores etiológicos comunes (por ejemplo, la inactividad física) e incluso porque las alteraciones musculares pueden repercutir en el hueso y viceversa. Esto ha llevado a considerar la existencia de un síndrome mixto que engloba los dos procesos. Algunos autores han sugerido el término "osteosarcopenia" para designar un trastorno caracterizado por la coexistencia de sarcopenia y masa ósea con un T-score $< -1,0$ (osteopenia y osteoporosis).

Además, en los últimos años ha aumentado la preocupación por la posible asociación de la sarcopenia con la obesidad, ya que el envejecimiento se asocia con una disminución de la masa muscular y un aumento de la masa grasa. Esto ha llevado a acuñar el término "obesidad sarcopénica". La adiposidad puede tener un efecto perjudicial sobre el músculo al infiltrarlo con grasa. La alteración de la función muscular, a su vez, puede facilitar las caídas y, en última instancia, aumentar -al menos teóricamente- el riesgo de fracturas.

Si la sarcopenia tiende a estar asociada con la osteoporosis por un lado y la obesidad por el otro, es concebible que también haya una tendencia a que las tres condiciones estén asociadas. El término "obesidad osteosarcopénica" se ha acuñado para denominar la asociación de obesidad, sarcopenia y osteopenia/osteoporosis.

De todo lo anterior se deduce el interés por precisar el tipo de relación que tiene la sarcopenia y la fragilidad con la osteoporosis.

Al lado de los aspectos clínicos de la osteoporosis antes mencionados (fracturas), hay otros aspectos de la misma cuya relación con la fragilidad y la sarcopenia merece la pena estudiar. Por ejemplo, los marcadores de remodelación ósea, como el CTX, cuyo aumento se asocia a un deterioro óseo estructural, la concentración de 25(OH)D o la concentración de PTH.

En relación con todo lo comentado hasta ahora, lo que nos proponemos en el presente proyecto es analizar la relación de la fragilidad y la sarcopenia con la osteoporosis considerando los diversos tipos y grados de la misma, así como los factores relacionados con ella que pueden modificar dicha relación y a los que nos hemos referido en los comentarios previos.

HIPÓTESIS DE PARTIDA:

- Los pacientes frágiles y los sarcopénicos presentan una mayor prevalencia de trastornos del metabolismo óseo que la población sana.
- La presencia de fragilidad o sarcopenia aumenta el riesgo de fractura.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Generales:

- Analizar la asociación entre la existencia de fragilidad o de sarcopenia con la de osteoporosis densitométrica o fracturas por fragilidad y distintos aspectos relacionados con dicha osteopatía, en mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años de nuestro entorno. Además, en razón de la actualidad del tema, conocer si uno de estos trastornos (la sarcopenia) guarda relación con la obesidad.

Específicos:

- Conocer la prevalencia de fragilidad, de sarcopenia y de osteoporosis en las personas de nuestro entorno.
- Conocer la prevalencia de pacientes con fragilidad y osteoporosis, así como la de los pacientes con osteoporosis y sarcopenia -osteoporosis sarcopénica-.
- Conocer la prevalencia de fracturas osteoporóticas en las personas con fragilidad y en las personas con sarcopenia.
- Determinar si existe asociación entre la fragilidad y la osteoporosis, así como entre la osteoporosis y la sarcopenia.
- Conocer si existe alguna relación entre la coexistencia de fragilidad y sarcopenia con la prevalencia de fracturas por fragilidad (vertebrales y no vertebrales).
- Analizar si existe relación entre los distintos componentes que integran la definición de sarcopenia y los parámetros densitométricos.
- Analizar si existe relación entre los distintos componentes que integran la definición de sarcopenia y la presencia de fracturas por fragilidad.

- Conocer la prevalencia de pacientes con obesidad y sarcopenia -obesidad sarcopénica-.
- Determinar si existe alguna relación entre la existencia de osteoporosis, sarcopenia y obesidad, dando lugar a la obesidad osteoporótica sarcopénica.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

Los participantes fueron reclutados de la cohorte Camargo. Se trata de un estudio prospectivo realizado en personas no institucionalizadas iniciado en 2006, y diseñado para evaluar la prevalencia e incidencia de enfermedades metabólicas óseas y alteraciones del metabolismo mineral en mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años. Los detalles de la cohorte Camargo han sido publicados anteriormente (104,123,202).

En el caso concreto de nuestro trabajo, la muestra estudiada la forman las primeras 1.000 personas que fueron valoradas en el tercer control evolutivo (2017-2018).

El municipio de Camargo pertenece al cinturón de la bahía de Santander, cuenta con 7 núcleos poblacionales y más de 30.000 habitantes (Figura 20). Su pirámide de población muestra un predominio de la población comprendida entre los 40 y los 65 años de edad (Figura 21).

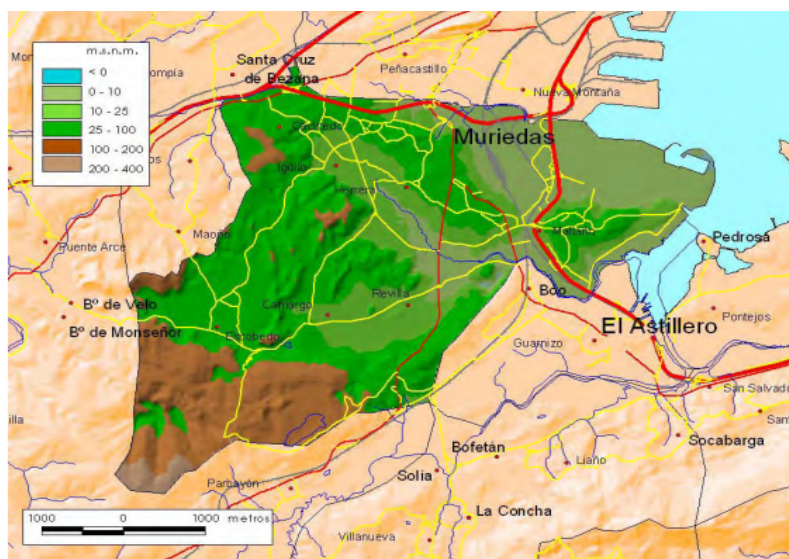


Figura 20. Municipio de Camargo

Pirámide de población 2021.

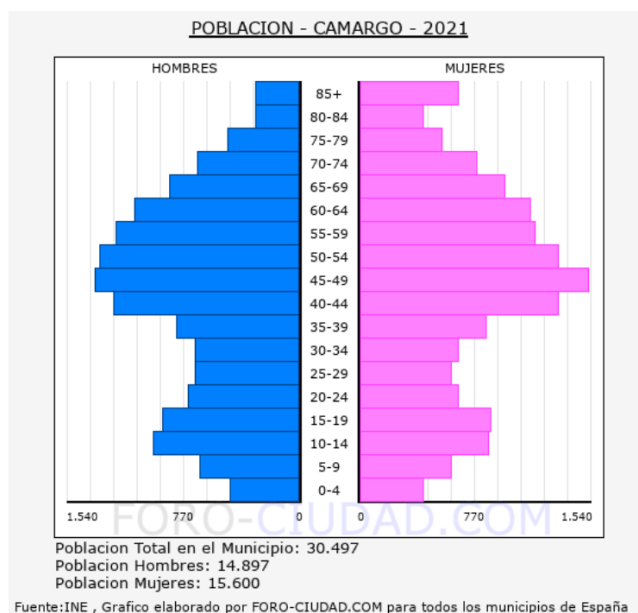


Figura 21: Pirámide de población del municipio de Camargo (2021)

Fuente: Instituto Cántabro de Estadística. Fichas municipales. Camargo 2021. <https://www.foro-ciudad.com/cantabria/camargo/habitantes.html>

Aunque puede considerarse un municipio urbano si atendemos al número de habitantes, dotación de servicios y proximidad a la capital de la Comunidad Autónoma, sigue conservando un carácter mixto urbano-rural. Cuenta con dos núcleos urbanos principales que suponen el 28% de la superficie y algo más del 70% de los habitantes y seis rurales con el 72% de la superficie y cerca del 30% de la población. En estudios previos se ha comprobado que los datos demográficos y socioeconómicos de esta población son similares a las del conjunto de la población de Cantabria (123).

En el proyecto participan médicos de familia de los Centros de Salud Camargo-Interior y Camargo-Costa y especialistas de la Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). La cohorte se estableció entre los meses de febrero de 2006 y febrero de 2010, y ha sido seguida desde entonces con controles realizados cada cuatro años.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria-IDIVAL (Código Interno: 2016.003) y todos los participantes firmaron el consentimiento informado (ANEXO I).

En la visita inicial, los sujetos fueron entrevistados por su médico de familia y se recogieron datos en relación con los factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas. Para ello se utilizó un cuestionario estructurado informatizado que incluía la edad, raza,

edad de menarquia, edad de menopausia, antecedentes personales de fractura en edad adulta (>40 años), historia familiar de fracturas, consumo de tabaco, de productos lácteos, de café y de alcohol, ejercicio físico, número de caídas en el último año, enfermedades crónicas (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, urolitiasis, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, etc) y consumo presente o pasado de fármacos con efectos sobre el hueso (ANEXO II). Asimismo, se hizo una evaluación antropométrica, consistente en la medición del peso, la talla, la envergadura, la distancia occipucio-pared, la distancia entre la última costilla y la pelvis, y el perímetro abdominal.

Posteriormente fueron remitidos a la Unidad de Metabolismo Óseo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en donde se realizó un estudio radiológico simple de columna torácica y lumbar, una densitometría ósea y un examen sanguíneo que incluyó un hemograma, una bioquímica básica (las determinaciones de glucosa, creatinina, calcio, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, etc.) y un panel de metabolismo óseo que incluyó niveles séricos de 25(OH)D, PTHi, PINP y CTX (como marcadores de formación y resorción, respectivamente). En todas las personas incluidas en el estudio se midió la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y en la cadera (cuello femoral y cadera total), mediante DXA. En el tercer control evolutivo, objeto, como se ha dicho, de este estudio se valoraron, además, los aspectos precisos para identificar las personas con sarcopenia o con fragilidad, con los criterios y metodología que se exponen más adelante.

III.1. Variables

Las variables analizadas en el estudio han sido las siguientes:

Variables demográficas: edad, sexo y fecha de nacimiento.

Variables antropométricas:

- 1- Peso: expresado en kg y cuantificado con báscula de precisión de 100 gr, estando el sujeto descalzo y con ropa ligera
- 2- Talla: expresada en cm. La altura se midió con un estadiómetro (precisión de 1 cm) estando el sujeto descalzo.
- 3- IMC: índice de masa corporal: se calculó dividiendo el peso en kg entre la altura en metros al cuadrado (m^2).
- 4- Masa magra, expresada en gramos y en %, determinada mediante DXA
- 5- Masa grasa, expresada en gramos y en %, determinada mediante DXA

Variables clínicas:

- 1- Consumo de tabaco: las personas se dividieron en fumadoras (fumador en el momento del estudio o hasta menos de 2 años antes), ex-fumadores (más de 2 años sin fumar) y no fumadoras.
- 2- Consumo de alcohol: las personas se dividieron en consumidoras (consumo de más de 20 gr diarios de alcohol), y no consumidoras.
- 3- Actividad física: categorizada como sedentarismo (sentado en una silla la mayor parte del tiempo, cortos paseos fuera de la vivienda), actividad física ligera (hacer la compra, labores domésticas) o actividad física moderada-intensa (ejercicio o trabajo intenso realizado a diario o la mayor parte de los días).
- 4- Antecedentes de fractura osteoporótica en familiares de primer grado (padre, madre y hermanos).
- 5- Fractura previa por fragilidad (ocurrida después de los 40 años y sin traumatismo que lo justifique).
- 6- Comorbilidad, valorada mediante el índice de Charlson, que incluye los siguientes aspectos: edad del paciente, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática, diabetes, hemiplejía, patología renal, neoplasia, SIDA.
- 7- Antecedentes de caídas, consignando, de haberlas, el número de las mismas.

Variables de laboratorio:

A todos los sujetos se les recogió una muestra de sangre, en ayunas, entre las 09:00 y 10:30 horas, para realizar un hemograma, un análisis bioquímico básico (incluyendo calcio total, fosfato, fosfatasa alcalina y albúmina) y una medición en suero de los niveles de 25(OH)D, PTH intacta, PINP y β -CTX. Tras separar el suero, este se repartió en alícuotas de 0,5 ml que se almacenaron a -40 °C.

- 1- Determinaciones habituales de laboratorio: Las determinaciones analíticas habituales -calcio total, fosfato, albúmina, creatinina y fosfatasa alcalina- se han realizado en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla mediante métodos estándar automatizados en un autoanalizador

ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens). La medida de calcio total se corrigió por la concentración de albúmina.

- 2- Determinaciones específicas del metabolismo óseo: Las concentraciones séricas de 25(OH)D y PTH (PTH-intacta) y de los marcadores de la remodelación ósea (PINP y CTX), se han determinado mediante un método automatizado de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, GMBH, Mannheim, Alemania). El Elecsys 2010 es un sistema de análisis inmunológico totalmente automatizado, que se basa en la detección por electroquimioluminiscencia de distintos analitos.

El límite de detección de la PTH se situó en 6 pg/ml, yendo el rango de la normalidad de 15 a 65 pg/ml, y siendo los CV intra e interensayo de 3,4% y 5,9% respectivamente.

En el caso de la 25(OH)D los CV intra e interensayo fueron del 5% y 7,5%, respectivamente, siendo el límite de detección 4 ng/ml. El límite de detección del PINP fue de 5 ng/ml, el rango de referencia 15-78 ng/ml y los coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo del 3,9% y del 4,1% respectivamente.

El CTX presentó un límite de detección de 0,01 ng/ml, situándose el rango de referencia entre 0,112 y 1,018, con unos CV intra e interensayo del 4,2% y del 4,7% respectivamente (203).

Variables densitométricas

La densidad mineral ósea (DMO) fue determinada mediante DXA (Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA) a nivel de la columna vertebral (L1-L4), cuello femoral (CF), y cadera total (CT). La precisión in vivo fue de 0,4-1,5% en los diferentes lugares de medición. Los resultados fueron expresados en gramos por centímetro cuadrado (g/cm^2), como T-score (definido como el número de desviaciones estándar [DE] por debajo del valor medio en mujeres y hombres jóvenes), y como Z-score (definido como el número de DE por debajo del valor medio en mujeres y hombres de la misma edad). Los T y Z scores se calcularon usando la base de datos de referencia del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) para las mediciones de la cadera. El control de calidad fue realizado según los estándares habituales.

También se determinó mediante DXA la composición corporal, valorando la masa magra y grasa (en gramos y %). Además, como se refiere más adelante, para

valorar la presencia de sarcopenia, se calculó también la masa muscular en extremidades (apendicular skeletal muscle mass –ASM-) y el índice de masa muscular (skeletal muscle mass index –SMI-) según la fórmula de Baumgartner ($SMI = ASM / \text{altura}^2$ en kg/m^2) (51).

Valoración de la fractura vertebral

Las radiografías de columna torácica se centraron sobre la vértebra T7, y las lumbares en la L3.

La valoración de la fractura vertebral se realizó de acuerdo con el método semicuantitativo de Genant (121). Las alturas anterior y media se compararon con la posterior, y la posterior con la de las vértebras adyacentes. La reducción de la altura entre un 20 y un 25% se calificó de grado 1; entre un 25 y un 40%, de grado 2; y superior al 40%, de grado 3. Las radiografías fueron valoradas por un miembro de la unidad de osteoporosis del Servicio de Medicina Interna del HUMV, ciego a otros datos clínicos de los sujetos estudiados.

Valoración de las fracturas no vertebrales

Las fracturas no vertebrales fueron recogidas en la anamnesis y posteriormente confirmadas mediante el examen de la historia clínica o el informe radiológico o quirúrgico. Se consideraron sólo las fracturas secundarias a un traumatismo de baja intensidad, como las caídas desde la posición de bipedestación con los pies a la altura del suelo). Se excluyeron del análisis las fracturas patológicas, las de cráneo, cara, metacarpianos, metatarsianos, falanges de manos y pies, y las debidas a un traumatismo de mayor intensidad (caídas desde una altura superior a la posición de bipedestación, impactos de alta energía como por ejemplo accidente de tráfico...).

Valoración de la Fragilidad

La presencia de fragilidad se ha valorado de acuerdo con los criterios de Fried (7):

- 1) Pérdida de peso no intencionada de más del 4,5% en un año
- 2) Debilidad muscular, definida por la presencia de una fuerza de prensión manual, valorada mediante un dinamómetro Jamar® modelo 5030, inferior al límite de la normalidad ajustado por el sexo y por el índice de masa corporal. Los valores concretos serían los siguientes: a) en el caso de los varones: con

un IMC < 24 kg/m², fuerza de presión ≤ 29 kg; con un IMC entre 24 y 28 kg/m², ≤ 30 kg; con un IMC > 28 kg/m², ≤ 32 kg.; b) en el caso de las mujeres: con un IMC < 23 kg/m², fuerza de presión ≤ 17 kg; con un IMC entre 23 y 26 kg/m², ≤ 17,3 kg; con un IMC entre 26 y 29 kg/m², ≤ 18 kg; con un IMC kg/m² > 29, < 21 kg.

- 3) Sensación de agotamiento autorreferida e identificada por dos preguntas de la escala CES-D (Center Epidemiological Studies Depression).
- 4) Lentitud de la marcha, diagnosticada si el tiempo para recorrer una distancia de 4 metros está por debajo del 20% del límite de la normalidad, ajustado por sexo y altura.
- 5) Actividad física escasa, determinada mediante el cálculo del tiempo de deambulación a lo largo de una semana; en varones se consideró baja si era inferior a 2,5 h y en las mujeres si lo era a 2h.

Valoración de la Sarcopenia

Se ha valorado según los criterios del Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada –EWGSOP- en su primera versión (2010) (59). Se basa en la medición de la masa muscular, la fuerza muscular y el rendimiento físico. La masa muscular se evaluó mediante DXA de cuerpo entero analizando la masa muscular en extremidades (apendicular skeletal muscle mass -ASM-) y el índice de masa muscular (skeletal muscle mass index -SMI-) según la fórmula de Baumgartner ($SMI = ASM / altura^2$ [kg/m²]) y usando de referencia los datos publicados en el documento de consenso del EWGSOP. Se consideró alterada cuando fue menor de 7,26 kg/m² en varones y menor de 5,5 kg/m² en las mujeres. La fuerza muscular se determinó midiendo la fuerza máxima de presión de la mano con un dinamómetro Jamar ® modelo 5030 siguiendo un protocolo estándar. Se consideró como baja fuerza muscular cuando era menor de 30 kg en varones y de 20 kg en mujeres. El rendimiento físico se valoró registrando la velocidad habitual de la marcha en un trayecto de 4 metros. Se consideró alterada cuando la velocidad era inferior a 0,8 m/s.

La sarcopenia se diagnosticó cuando los pacientes tenían baja masa muscular y una de las dos condiciones siguientes: baja fuerza muscular o bajo rendimiento físico. La aparición de una masa muscular baja con fuerza muscular y rendimiento

físico normales fue diagnosticada como “presarcopenia”. Cuando se cumplían los tres criterios de definición, la condición se calificó como “sarcopenia severa”.

Osteoporosis sarcopénica

Como se indicó anteriormente, utilizamos el término "osteoporosis sarcopénica" para referirnos a la asociación de osteoporosis (T- score $\leq -2,5$) y sarcopenia. Lo distinguimos deliberadamente del término "osteosarcopenia", que se utiliza habitualmente para referirse a la asociación de sarcopenia con osteoporosis u osteopenia (T-score $< -1,0$).

Obesidad sarcopénica

Se ha considerado la obesidad de dos maneras. Primero, como un IMC superior a 30 kg/m². En segundo lugar, como un porcentaje de grasa superior al 40 % en mujeres y al 28 % en hombres (181). El porcentaje de grasa se determinó por DXA.

Obesidad osteoporótica sarcopénica

Como su nombre indica, por obesidad sarcopénica osteoporótica entendemos la coexistencia de obesidad, sarcopenia y osteoporosis (T- score $< -2,5$), tal como se ha definido anteriormente.

III.2. Análisis estadístico

Las características basales de la población se registraron de forma global y estratificada por género -varones y mujeres-. Antes de realizar el análisis estadístico se determinó si las variables continuas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, realizándose en caso contrario una transformación logarítmica de las mismas. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje, según fuera apropiado.

Se empleó la prueba “t” de Student o “U” de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre las variables continuas de los grupos de estudio y el test de χ^2 para las categóricas. Para el análisis de correlación entre dos variables, se utilizó la “r” de Pearson o la “rho” de Spearman.

Se utilizaron modelos de regresión logística (ajustados y no ajustados) para determinar la asociación entre las diferentes condiciones, y los resultados se muestran en términos de *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Todos los análisis se realizaron con SPSS y STATA. El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

IV.1. Descripción general de la población

Analizamos un total de 1000 personas, 751 mujeres y 249 varones. La media de edad fue de $71,94 \pm 7,53$ años, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (Tabla 11). El peso medio fue de $72,46 \pm 17,02$ kg y la altura de $155,92 \pm 15$ cm. También en este caso se observaron diferencias significativas entre ambos sexos; tanto el peso como la altura fueron mayores en los varones ($p < 0,0001$). El índice de masa corporal fue de $28,50 \pm 4,73$, sin apreciarse diferencias entre los sexos. La actividad física -entendida como caminar semanalmente al menos 2,5 h los varones y 2 h las mujeres- era realizada por el 41,1% de los sujetos, siendo este porcentaje mayor en las mujeres. En relación con los hábitos tóxicos, el 21,6% de las personas incluidas en nuestro estudio reconocía ser fumador o haber fumado con anterioridad, y el 7,7% realizar un consumo de más de 20 gramos diarios de alcohol, siendo estos porcentajes claramente mayores en los varones.

Sólo un 2% refirieron en la anamnesis que tenía historia familiar de fractura, pero hasta el 16,4% tenía historia personal de fractura. El 24,8% de los pacientes había sufrido una caída en los tres últimos años, siendo este porcentaje mayor en las mujeres (varones 11,2% vs mujeres 29,3%; $p < 0,0001$).

En cuanto a los antecedentes médicos personales, un 13,6% sufrían diabetes mellitus sin afectación de órgano, y un 1,2% con afectación de órgano. El 6,3% presentaron enfermedad pulmonar crónica, el 2,6% fallo cardiaco, ascendiendo al 4% los pacientes con cardiopatía isquémica. Un 6% habían sufrido un ictus y el 5,6% presentaban fallo renal crónico. El 1,5% padecía enfermedad hepática, y hasta el 12,7% de los pacientes afectación osteoarticular. Estaba diagnosticado de enfermedad arterial periférica el 2,2% de las personas estudiadas, y de demencia un 2,5%. Existía enfermedad tumoral en el 11,3% de los individuos, leucemia en el 0,7% y linfoma en el 0,4%. Estaba en tratamiento crónico con corticoides el 3% de la población estudiada. Su índice de comorbilidad de Charlson fue de $3,6 \pm 1,6$, siendo significativamente mayor en los varones.

Tabla 11: Características basales de las personas estudiadas

Variable	Total (n=1000)	Mujeres (n=751)	Varones (n= 249)	P (♀ vs ♂)
Edad (años)	71,94 ± 7,53	71,43 ± 7,58	73,51 ± 7,17	<0,0001
Peso (kg)	72,46 ± 17,02	68,83 ± 12,96	78,79 ± 11,77	<0,0001
Altura (cm)	155,92 ± 15,00	152,41 ± 15,36	166,51 ± 6,59	<0,0001
IMC (kg/m ²)	28,50 ± 4,73	28,54 ± 5,05	28,37 ± 3,63	0,625
Inactividad física (%) (*)	58,9	55,4	69,5	<0,0001
Fumador/a (%)	21,6	15,6	39,8	<0,0001
Ingesta de alcohol (%)	7,7	2,8	22,5	<0,0001
Historia familiar de fracturas (%)	2	1,3	4	0,15
Historia personal de fracturas (%)	16,4	15,4	19	0,167
Caidas (%) (**)	28,4%	29,3%	11,2%	<0,0001
Diabetes (%) Sin daño de órgano	13,6	12,6	16,5	0,136
Con daño de órgano	1,2	0,8	2,4	0,084
Enfermedad pulmonar crónica (%)	6,3	5,6	8,4	0,131
Fallo cardíaco (%)	2,6	2,3	3,6	0,250
Isquemia cardíaca (%)	4	1,8	10,4	<0,0001
Ictus (%)	6	5,3	8	0,125
Enfermedad renal crónica (%)	5,6	5,4	6	0,751
Enfermedad hepática (%)	1,5	1,4	1,6	0,770
Enfermedad del tejido conjuntivo (%)	12,7	14	6,4	<0,0001
Enfermedad arterial periférica (%)	2,2	1,4	4,4	0,011
Demencia (%)	2,5	2,2	3	0,481
Tumor sólido (%)	11,3	9,1	18,1	0,001
Leucemia (%)	0,7	0,4	1,6	0,032
Linfoma (%)	0,4	1,3	0	<0,0001
Uso de corticoterapia crónica	3	2,6	4	0,285
Escala CCI (***)	3,62 ± 1,63	3,4 ± 1,5	4,14 ± 1,86	<0,0001

* Debe recordarse que los criterios son diferentes para las mujeres y los hombres: actividad física de 2,5 y 2 h de caminata en varones y mujeres respectivamente

**Porcentaje de participantes con al menos una caída en los últimos tres años (2017-2019)

*** Escala basada en el índice de comorbilidad de Charlson.

En la fig. 22 se recogen de forma gráfica las características cuyo porcentaje se señala en la tabla 11 ordenadas según su prevalencia, para proporcionar una impresión de su frecuencia relativa

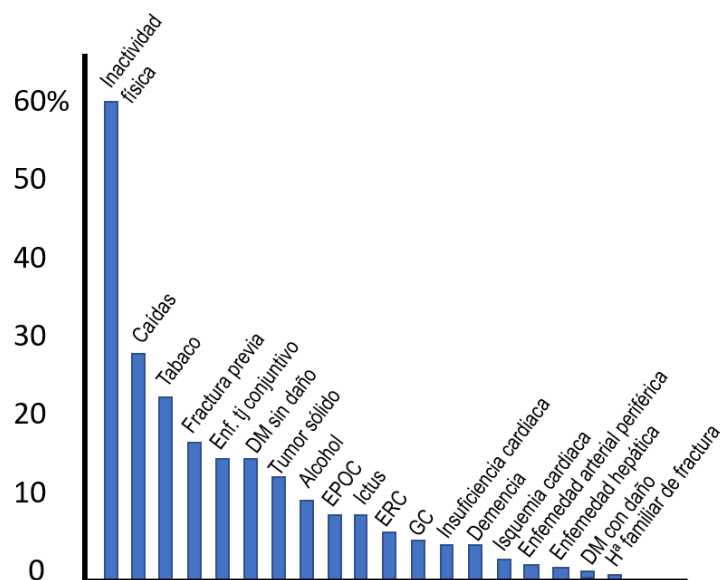


Figura 22: Características basales de los pacientes ordenadas según su prevalencia

IV.2. Parámetros de laboratorio del metabolismo óseo

En la tabla 12 se recogen los resultados de las determinaciones analíticas generales y del metabolismo óseo en los participantes del estudio. Como se puede apreciar, las concentraciones de PTH y de los marcadores de remodelación (PINP y CTX) fueron menores en los varones, mientras que los valores de 25(OH)D fueron similares en ambos sexos.

Tabla 12: Valores del laboratorio del metabolismo óseo

	Global (N=1000)	Mujeres (n=751)	Varones (n=249)	p
PTH (pg/ml)	54,0 ± 22,2	55,1 ± 22,7	50,5 ± 20,3	0,0044
25 (OH) D (ng/ml)	24,9 ± 14,1	25,1 ± 14,7	24,0 ± 12,3	0,32
PINP (ng/ml)	49,3 ± 22,1	52,2 ± 22,5	43,2 ± 19,4	<0,0001
CTX (ng/ml)	0,32 ± 0,16	0,33 ± 0,16	0,29 ± 0,15	<0,0005

PTHi: Parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D, PINP: Propéptido aminoterminal delprocolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I

IV.3. Fragilidad: prevalencia y parámetros definitorios

La prevalencia de la fragilidad fue del 12,1% y la de la prefragilidad del 76,9% (Tabla 13). La media de edad de las personas frágiles fue mayor (73,59±8,27) que la de las personas sin fragilidad (71,72±7,40) (p=0,010)

La presencia de fragilidad fue mayor en las mujeres que en los varones (13,8% vs. 6,8%, p= 0,01, después de ajustar por la edad). La media de edad de las mujeres frágiles fue de 73,04 ± 7,81 y la de los varones de 76,94 ± 9,99 (p=0,06).

No hubo diferencias en la prevalencia de prefragilidad entre las mujeres (75,9%) y los varones (79,9%) (Tabla 13).

Tabla 13: Prevalencia de fragilidad y prefragilidad.

	Población global (n= 1000)	Mujeres (n=751)	Varones (n=249)
Fragilidad (%)	121 (12,1%)	104 (13,8%)	17 (6,8%)*
Prefragilidad (%)	769 (76,9%)	570 (75,9%)	199 (79,9%)
Sin fragilidad (%)	110 (11%)	77 (10,3%)	33 (13,3%)

(*) p:0,01 varones vs. mujeres

Al analizar los criterios utilizados por Fried para definir la fragilidad, se observa que el 7,9% de las personas incluidas en nuestro estudio habían sufrido pérdida involuntaria de peso, el 58,9% no realizaba actividad física de manera regular, el 11,2% tenía una velocidad de la marcha por debajo de 0,8 m/s, aproximadamente una cuarta parte refería tener sensación de agotamiento y falta de ánimo más de la mitad de los días de la semana y casi la mitad, el 47,5%, presentaba debilidad muscular.

En la Fig 23 se representan los criterios de Fried por orden de prevalencia en nuestra cohorte y en la figura 24 mediante círculos de Venn

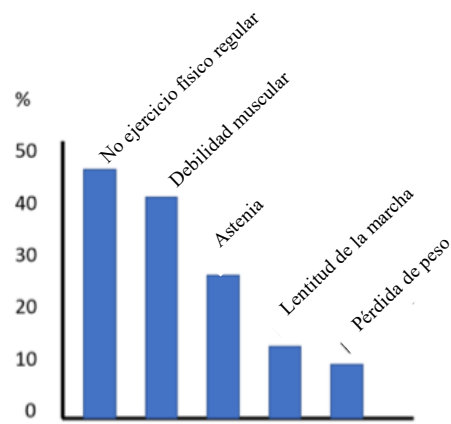


Figura 23: Criterios de Fried por orden de prevalencia



Figura 24: Criterios de Fried representados mediante círculos de Venn

Tabla 14: Distribución de los criterios de Fried por sexos

		Varones	Mujeres
Pérdida involuntaria de peso	No	94%	91%
	Sí	6%	8,6%
Actividad física reducida	No	31%	45%
	Sí	69%	55%
Velocidad lenta para la marcha	No	83%	90%
	Sí	17%	9%
Estado de ánimo (cansancio/agotamiento)	Bien	74%	90%
	Negativo 1, 2 días/semana	15%	22%
	Negativo 3, 4 días/semana	8%	21%
	Negativo, todos los días	3%	9%
Debilidad muscular	No	69%	47%
	Sí	31%	53%

IV.4. Sarcopenia: prevalencia y parámetros definitorios

La prevalencia de sarcopenia fue del 14,1% y de presarcopenia del 40,3%, mientras que tan sólo un 1,3% presentaban una sarcopenia grave. La media de edad de los pacientes con sarcopenia fue de $72,98 \pm 8,16$ años.

Tabla 15: Prevalencia de sarcopenia, sarcopenia grave y presarcopenia.

	Población global (n= 1000)	Mujeres (n=751)	Varones (n=249)
Sarcopenia (%) (incluida la grave)	141 (14,1%)	97 (13%)	44 (17,7%)*
Sarcopenia grave (%)	13 (1,3%)	11 (1,5%)	2 (0,8%)
Presarcopenia (%)	403 (40,3%)	365 (48,6%)	38 (15,3%)**

(*) $p < 0,02$ varones vs. mujeres; (**) $p < 0,0001$ varones vs. mujeres

La prevalencia de sarcopenia (incluida la grave) fue menor en las mujeres que en los varones. Concretamente, estaba presente en el 13% de las mujeres y el 17,7% de los varones ($p = 0,02$ después de ajustar por la edad). La edad de las mujeres con sarcopenia fue menor que la de los varones ($69,60 \pm 7,48$ vs. $75,77 \pm 7,82$ años, respectivamente [$p < 0,0001$]). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el caso de la sarcopenia grave (1,5% en mujeres y 0,8% en varones, $p = 0,40$). Sin embargo, la presarcopenia fue claramente más frecuente en mujeres (48,6% vs. 15,3%; $p < 0,0001$, ajustada por edad).

En la Tabla 16 se recogen los valores de los componentes diagnósticos de la sarcopenia en la población global, en los pacientes con sarcopenia y en las personas sin ella. En la Tabla 17 se señalan estos parámetros por sexos. En los pacientes sarcopénicos, la masa muscular, la fuerza muscular y velocidad de la marcha fue un 15%, 20% y 10% inferior al de la población general, respectivamente ($p < 0,0001$ en todos los casos). Después de ajustar por sexo y edad, la diferencia de la velocidad de la marcha no alcanzó significación estadística. Aunque el porcentaje de personas diagnosticadas de sarcopenia fue superior en los varones, la fuerza muscular de los varones con sarcopenia fue aproximadamente un 50% mayor que el de las mujeres sarcopénicas ($p < 0,0001$) (Tabla

16). En la tabla 17 se muestran los valores de los parámetros que definen la sarcopenia en las mujeres y varones de nuestro estudio. Como puede apreciarse, la masa muscular ($p < 0,01$) y la velocidad de la marcha ($p=0,005$) fueron también superiores en los hombres.

Tabla 16: Valores de los parámetros que definen la sarcopenia.

	Población global (n= 1000)	Sujetos sarcopénicos (n= 141)	Sujetos no sarcopénicos (n= 859)	p
Índice de Masa muscular (kg/m²)	6,94 ± 1,34	6,05 ± 1,00	7,08 ± 1,34	<0,0001
Fuerza muscular (kg)	22,54 ± 8,54	18,73 ± 5,21	23,17 ± 8,81	<0,0001
Velocidad de la marcha	1,11 ± 1,28	1,02 ± 0,33	1,13 ± 1,37	0,34

Tabla 17: Valores de los parámetros que definen sarcopenia en ambos sexos.

	Población global (n= 1000)		Sujetos sarcopénicos (n= 141)		Sujetos no sarcopénicos (n= 859)	
	♀ n= 751	♂ n= 249	♀ n=97	♂ n= 44	♀ n= 654	♂ n= 205
Índice de Masa muscular (kg/m²)	6,58 ± 1,28	8,02 ± 0,89	5,20 ± 0,99	7,02 ± 0,80	6,73 ± 1,28*	8,23 ± 0,75*
Fuerza muscular (kg)	18,89 ± 4,91	33,57 ± 7,62	16,10 ± 3,26	24,53 ± 3,83	19,30 ± 4,98*	35,51 ± 6,79*
Velocidad de la marcha (m/s)	1,16 ± 1,47	0,98 ± 0,26	0,97 ± 0,33	1,14 ± 0,33	1,18 ± 1,57	0,95 ± 0,23*

* $p < 0,0001$ (mujeres y varones sarcopénicos frente a mujeres y varones no sarcopénicos, respectivamente)

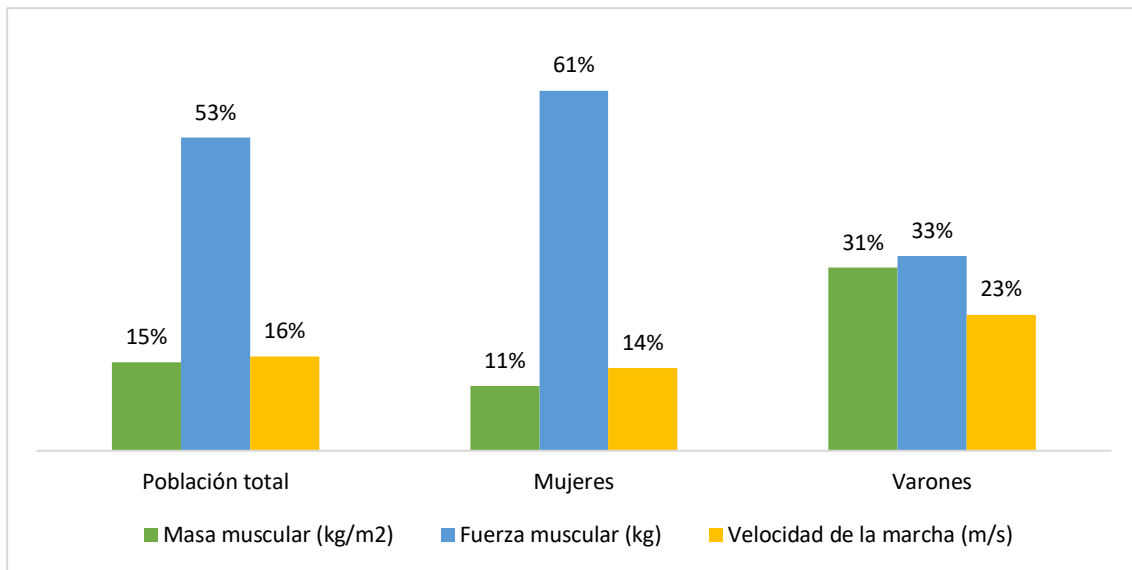


Figura 25: Distribución de los criterios de sarcopenia en la población global y en ambos sexos

IV.5. Osteoporosis

IV.5.1. Prevalencia de osteoporosis densitométrica:

La prevalencia de osteoporosis densitométrica ($T \leq -2,5$) fue del 20,4%, siendo la media de edad de los pacientes con osteoporosis de $72,14 \pm 8,09$ años. La tabla 18 recoge los porcentajes de osteoporosis y osteopenia de la población global y estratificada por sexos. Como cabría esperar, la prevalencia de osteoporosis fue mayor en las mujeres que en los hombres.

Tabla 18: Prevalencia de osteoporosis y osteopenia

	Población global (n= 1000)	Mujeres (n=751)	Varones (n=249)
Osteoporosis (%)	204 (20,4%)	180 (23,8%)	25 (10,0%)*
Osteopenia (%)	430 (43%)	347 (46,2%)	83 (33,3%)
Masa ósea normal (%)	366 (36,6%)	224 (30%)	141 (56,7%)

(*) $p < 0,0001$ varones vs. Mujeres

La DMO fue lógicamente menor en los pacientes con osteoporosis. Así, la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total fue un 7% ($p < 0,0001$), un 5% ($p < 0,0001$), y de nuevo un 5% ($p = 0,0001$) inferior a la de la población general, respectivamente (Tabla 19). Por tanto, se observan mayores diferencias en los criterios diagnósticos de sarcopenia entre personas sarcopénicas y no sarcopénicas que en los criterios diagnósticos de osteoporosis entre personas osteoporóticas y no osteoporóticas.

Tabla 19: DMO en la población global, y sujetos con o sin osteoporosis:

	Población global (n=1000)	Sujetos con osteoporosis (n=204)	Sujetos sin osteoporosis (n=796)	p
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,914± 0,166	0,850± 0,166	0,930± 0,162	<0,0001
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,745± 0,117	0,709±0,121	0,754± 0,114	<0,0001
DMO cadera total (g/cm²)	0,875± 0,144	0,830 ± 0,134	0,886 ± 0,145	<0,0001

En la tabla 20 se recogen los valores medios de la DMO en las mujeres y varones con o sin osteoporosis. Como puede apreciarse, la DMO fue ligeramente inferior en las mujeres osteoporóticas que en los varones osteoporóticos, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Tabla 20: DMO en la población global, y en las mujeres y varones con o sin OP.

	Población global (n= 1000)		Sujetos con OP (n= 204)		Sujetos sin OP (n=796)	
	♀ n= 751	♂ n= 249	♀ n= 179	♂ n= 25	♀ n= 572	♂ n= 224
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,900±0,159	0,957± 0,177**	0,847±0,163	0,890±0,186*	0,917±0,154	0,964±0,175**
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,735±0,115	0,775 ±0,117**	0,709±0,121	0,704±0,128*	0,743±0,113	0,783±0,114**
DMO cadera total (g/cm²)	0,859±0,144	0,924± 0,133**	0,827±0,132	0,852±0,151*	0,868±0,147	0,932±0,129**

* sin diferencias significativas (varones vs. mujeres con osteoporosis). **< 0.0001 (varones vs. mujeres de la población global y vs. varones vs. mujeres sin osteoporosis)

IV.5.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas

El porcentaje de pacientes con fracturas por fragilidad en la población general fue del 16,4%. Como también era de esperar en este caso, este porcentaje fue más alto en los pacientes con osteoporosis densitométrica (27,5%; $p=0,0002$). En el análisis por sexos se observó que el porcentaje de fracturas en el conjunto de las mujeres fue del 15,4%, mientras que en las que presentaban osteoporosis densitométrica fue del 25,1% ($p<0,001$). Por lo que se refiere a los varones, el porcentaje de fracturas en el conjunto de los mismos fue del 19,3%, con un valor mucho más elevado en los que presentaban osteoporosis: 44% ($p<0,004$).

IV.5.3 Hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación.

Como se aprecia en la tabla 21 no se constataron diferencias significativas en las concentraciones de PTH, 25-hidroxivitamina D ni en los marcadores de remodelación (PINP y CTX) en los pacientes con o sin osteoporosis, cuando se valoraron de forma global. Sin embargo, al analizar estos resultados por sexos, se observa que las concentraciones de PTH y 25(OH) D fueron mayores en las mujeres con osteoporosis que sin ella. Estos hallazgos podrían guardar relación con el tratamiento que recibían estas pacientes, dado que la gran mayoría de ellas seguían tratamiento con bisfosfonatos y suplementos de vitamina D (204).

Tabla 21: Concentraciones de hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación en las mujeres y varones con y sin osteoporosis.

	Global (n= 1000)		Osteoporosis (n= 204)		Sin osteoporosis (n= 880)	
	Mujeres (n=751)	Varones (n= 249)	Mujeres (n=179)	Varones (n=25)	Mujeres (n=572)	Varones (n=224)
PTH (pg/ml)	55,1 ± 22,7	50,5 ± 20,3	60,38 ± 29,47	52,39 ± 28,66	53,04 ± 19,72*	51,26 ± 20,53
25(OH) D (ng/ml)	25,1 ± 14,7	24,0 ± 12,3	31,37 ± 18,26	26,80 ± 17,55	23,51 ± 13,44*	23,77 ± 12,13
PINP (ng/ml)	52,2 ± 22,5	43,2 ± 19,4	52,94 ± 28,27	44,30 ± 20,93	50,70 ± 21,47	43,18 ± 19,22
CTX (ng/ml)	0,33 ± 0,16	0,29 ± 0,15	0,35 ± 0,20	0,32 ± 0,18	0,32 ± 0,16	0,30 ± 0,16

* $p<0,0001$; mujeres con osteoporosis vs. sin osteoporosis.

PTH: Parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PINP: Propéptido aminoterminal delprocolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

IV.6 Relación entre fragilidad y osteoporosis

IV.6.1 Prevalencia de fragilidad y osteoporosis, y *odds ratio* (OR)

de la asociación entre fragilidad y osteoporosis

Tan sólo 26 personas de nuestro estudio (2 varones y 24 mujeres) presentaron de manera concomitante fragilidad y criterios densitométricos de osteoporosis (2,6%), mientras que la gran mayoría, concretamente 702 sujetos (70,2%), no presentaron ninguna de las dos entidades (Tabla 22).

Tabla 22: Relación entre osteoporosis y fragilidad en la población global, y en ambos sexos.

			Fragilidad		Total
			No	Sí	
Varón	Osteoporosis	No	209 (84%)	15 (6%)	224
		Sí	23 (9,2%)	2 (0,8%)	25
	Total		232	17	249
Mujer	Osteoporosis	No	493 (65,6%)	79 (10,5%)	572
		Sí	155 (20,6%)	24 (3,2%)	179
	Total		648	103	751

La media de edad de los pacientes con la asociación de estos trastornos fue de 74,85 \pm 8,25 años, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas con los pacientes sarcopénicos o con los pacientes osteoporóticos.

La fragilidad estuvo presente en el 12,7% de los pacientes con osteoporosis y en el 11,8% de los pacientes sin osteoporosis. En sentido inverso, presentó osteoporosis el 21,7% de los pacientes con fragilidad y el 20,2% de los pacientes sin fragilidad. La OR, ajustada por edad y sexo, fue de 1,09 (IC: 0,68-1,73; p=0,71), sin observarse por lo tanto asociación entre fragilidad y osteoporosis en las personas valoradas en nuestro estudio. El análisis por sexos también puso de manifiesto valores de OR no significativos (mujeres: 0,97 [IC 0,59-1,57]; p=0,89; hombres: 1,20 [IC 0,26-5,63]; p=0,80).

Los valores de DMO fueron similares en los pacientes con fragilidad y en las personas sin ella (Tabla 23).

Tabla 23: DMO en pacientes con fragilidad y sin fragilidad.

	Población global N = 1000	Fragilidad n=120	Sin fragilidad n= 880	p
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,914± 0,166	0,902 ± 0,165	0,916 ± 0,166	n/s
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,745± 0,117	0,744 ± 0,108	0,745 ± 0,118	n/s
DMO cadera total (g/cm²)	0,875± 0,144	0,865 ± 0,112	0,876 ± 0,148	n/s

n/s: no significativa fragilidad vs sin fragilidad

La diferencia de la DMO entre sexos alcanza significación estadística tanto en el análisis de la población general como en los sujetos sin fragilidad ($p < 0,0001$ en ambos casos). En las personas con fragilidad únicamente se observa diferencia significativa en cadera total ($p = 0,03$) (tabla 24).

Tabla 24: DMO en la población global, y en la mujeres y varones con y sin fragilidad.

	Población global (n= 1000)		Sujetos con fragilidad (n=120)		Sujetos sin fragilidad (n=880)	
	♀ n= 751*	♂ n= 249	♀ n= 103**	♂ n= 17	♀ n= 648***	♂ n= 232
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,900±0,159	0,957± 0,177	0,892±0,166	0,965±0,146	0,901±0,158	0,956±0,179
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,735±0,115	0,775 ±0,117	0,739±0,113	0,773±0,711	0,734±0,116	0,775±0,120
DMO cadera total (g/cm²)	0,859±0,144	0,924± 0,133	0,856±0,114	0,917±0,087	0,859±0,149	0,924±0,136

** $p < 0,0001$ (diferencia de las DMO entre sexos). ** $p < 0,0001$ (diferencia de las DMO entre sexos dentro del grupo de sujetos con fragilidad). *** $p = 0,03$ (diferencia entre la DMO en cadera total entre mujeres y hombres sin fragilidad)*

No se encontraron diferencias significativas entre las DMO de las diferentes localizaciones en las mujeres con fragilidad vs mujeres sin fragilidad; tampoco en el grupo de varones.

Al analizar los resultados de las concentraciones séricas de las hormonas calciotropas – PTH y Vitamina D- y de los marcadores de la remodelación (PINP y CTX)

en las personas con o sin fragilidad, no se observaron diferencias significativas, cuando se analizaron de forma global, apreciándose un aumento de las concentraciones de PTH en las mujeres con fragilidad (Tabla 25).

Tabla 25: Concentraciones de hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación en las mujeres y varones con y sin fragilidad.

	Global (n= 1000)		Fragilidad (n= 120)		Sin fragilidad (n= 880)	
	Mujeres (n=751)	Varones (n= 249)	Mujeres (n=103)	Varones (n=17)	Mujeres (n=648)	Varones (n=232)
PTH (pg/ml)	55,1 ± 22,7	50,5 ± 20,3	59,66 ± 29,96	58,97 ± 27,96	54,01 ± 21,21*	50,82 ± 20,82
25 (OH) D (ng/ml)	25,1 ± 14,7	24,0 ± 12,3	24,57 ± 16,60	24,76 ± 18,33	25,51 ± 14,85	24,02 ± 12,31
PINP (ng/ml)	52,2 ± 22,5	43,2 ± 19,4	52,81 ± 27,00	46,86 ± 20,45	50,98 ± 22,63	43,03 ± 19,30
CTX (ng/ml)	0,33 ± 0,16	0,29 ± 0,15	0,34 ± 0,18	0,37 ± 0,19	0,33 ± 0,17	0,29 ± 0,16

*p=0,01 mujeres con fragilidad vs. mujeres sin fragilidad

PTH: Parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PINP: Propéptido aminoterminal delprocolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

Presentó fracturas por fragilidad el 22,5% de los pacientes frágiles (número de pacientes frágiles: 120; número de ellos con fractura: 27), frente al 16,4% de la población general y el 15,6% de los no frágiles (número de personas no frágiles: 880; número de ellas con fracturas: 137). Por otra parte, presentó fragilidad el 16,5% de las personas con fracturas (número de personas con fracturas: 164; número de ellas con fragilidad: 27), y el 11,1% de las que no tenían fracturas (número de personas sin fracturas: 836; número de ellas que eran frágiles: 93). La OR fue de 1,57 (IC: 0,988-2,508), con una significación estadística en el límite (p=0,056).

IV.6.2 DMO y fracturas en pacientes con fragilidad y osteoporosis frente a pacientes que presentan sólo fragilidad o sólo osteoporosis.

Los valores de DMO en las tres localizaciones fueron menores en los pacientes que presentaban de manera concomitante fragilidad y osteoporosis que en las personas que presentaban únicamente fragilidad. No se encontraron, sin embargo, diferencias entre la DMO de los pacientes con fragilidad más osteoporosis y los pacientes con sólo osteoporosis, en ninguna de las tres localizaciones -columna lumbar, cuello femoral ni cadera total (Tabla 26). Es de interés señalar que los pacientes con fragilidad, en su

conjunto, presentaron una masa ósea superior a la de los pacientes osteoporóticos, como se observa en la misma tabla.

Tabla 26: DMO en pacientes con la asociación de fragilidad y osteoporosis y en los que presentaban fragilidad u osteoporosis de forma aislada.

	Osteoporosis (n= 204)	Sin osteoporosis (N=796)	Fragilidad (n= 120)	Fragilidad y osteoporosis (n= 26)
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,850± 0,166#	0,930± 0,162	0,902 ± 0,165	0,832 ± 0,137*
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,709±0,121#	0,754± 0,114	0,744 ± 0,108	0,695 ± 0,087**
DMO cadera total (g/cm²)	0,830 ± 0,134#	0,886 ± 0,145	0,865 ± 0,112	0,799 ± 0,096***

Fragilidad y osteoporosis vs. fragilidad: () p:0,04; (**) p:0,03, (***) p: 0,006*

Osteoporosis vs. Fragilidad: (#) p ≤0,01

La prevalencia de fracturas en los pacientes con la asociación de fragilidad y osteoporosis fue del 34,6%, mayor que la de la población global (16,4%) y también mayor que la de los pacientes con fragilidad sin osteoporosis (19,1%) [p=0,01 y p=0,09, respectivamente, después de ajustar por edad y sexo]. A pesar de que el porcentaje de fracturas fue también superior al de los pacientes con osteoporosis sin fragilidad (26,4%), la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,3).

IV.7 Relación entre osteoporosis y sarcopenia:

osteoporosis sarcopénica

IV.7.1 Prevalencia de osteoporosis sarcopénica y odds ratio (OR) de la asociación entre sarcopenia y osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis sarcopénica en la población general fue de 2,8%. No hubo diferencias en el porcentaje entre ambos sexos. La media de edad de los pacientes con este trastorno fue de 69,96±6,75 años, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas con los pacientes sarcopénicos ni con los pacientes osteoporóticos.

La sarcopenia estuvo presente en el 13,7% de los pacientes con osteoporosis y en un 14,2% de las personas sin osteoporosis. En sentido inverso, presentó osteoporosis el 19,9% de los pacientes con sarcopenia y el 20,5% de los no sarcopénicos. La OR, ajustada por sexo y edad, fue de 1,03 (IC: 0,66-1,62; p=0,89). Por tanto, no se observó una tendencia a la asociación entre sarcopenia y osteoporosis en nuestra población, al menos cuando se diagnostican ambos procesos con los criterios expuestos anteriormente.

Como cabe esperar de esta falta de asociación, la DMO de las personas con sarcopenia no difirió significativamente de la DMO de las personas sin ella (p no significativa en ninguna localización) (Tabla 27).

Tabla 27. DMO en personas con y sin sarcopenia

	Sarcopenia n=141	Sin sarcopenia n= 859	p
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,920 ± 0,148	0,913 ± 0,168	ns
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,739 ± 0,106	0,746 ± 0,119	ns
DMO cadera total (g/cm²)	0,867 ± 0,118	0,876 ± 0,148	ns

Tampoco se observaron diferencias cuando estas comparaciones se realizaron por sexos (Tabla 28).

Tabla 28: DMO en las mujeres y varones con y sin sarcopenia.

	Global (n= 1000)		Sarcopenia (n= 141)		Sin sarcopenia (n= 859)	
	<i>Mujeres (n=751)</i>	<i>Varones (n= 249)</i>	<i>Mujeres (n=97)</i>	<i>Varones (n=44)</i>	<i>Mujeres (n=654)</i>	<i>Varones (n=205)</i>
DMO columna vertebral (g/cm²)	0,900±0,199	0,957±0,177	0,918±0,127	0,923±0,188	0,897±0,163	0,964±0,174
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,735±0,115	0,775±0,117	0,734±0,114	0,749±0,088	0,735±0,116	0,781±0,122
DMO cadera total (g/cm²)	0,859±0,144	0,924±0,133	0,855±0,118	0,893±0,115	0,859±0,140	0,930±0,136

En la tabla siguiente (tabla 29) se recogen los resultados de las hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación. Como puede apreciarse, los resultados fueron similares en las mujeres y varones con o sin sarcopenia (p= no significativa).

Tabla 29: Concentraciones de hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación en las mujeres y varones con y sin sarcopenia.

	Global (n= 1000)		Sarcopenia (n= 141)		Sin sarcopenia (n= 859)	
	Mujeres (n=751)	Varones (n= 249)	Mujeres (n=97)	Varones (n=44)	Mujeres (n=654)	Varones (n=205)
PTH (pg/ml)	55,1 ± 22,7	50,5 ± 20,3	52,43 ± 22,26	55,23 ± 25,99	55,14 ± 22,14	50,54 ± 20,28
25 (OH) D (ng/ml)	25,1 ± 14,7	24,0 ± 12,3	27,2 ± 17,6	24,4 ± 15,0	24,0 ± 12,3	25,1 ± 14,7
PINP (ng/ml)	52,2 ± 22,5	43,2 ± 19,4	51,7 ± 27,9	43,6 ± 19,3	51,1 ± 22,5	43,2 ± 19,4
CTX (ng/ml)	0,33 ± 0,16	0,29 ± 0,15	0,32 ± 0,20	0,30 ± 0,20	0,33 ± 0,16	0,29 ± 0,15

PTH: Parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PINP: Propéptido aminoterminal delprocolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

En cambio, el comportamiento de los distintos componentes diagnósticos de la sarcopenia sí presentó algunas diferencias entre las personas con osteoporosis densitométrica y sin ella. La masa muscular y la fuerza muscular fueron menores en las personas con osteoporosis que sin ella (p < 0,0001 en ambos casos) (Tabla 30). La diferencia, sin embargo, dejó de ser significativa para la fuerza muscular después de ajustar por edad y sexo.

Tabla 30: Componentes diagnósticos de la sarcopenia en las personas con osteoporosis densitométrica y sin ella

	Osteoporosis (n= 204)	Sin osteoporosis (n= 796)
Índice masa muscular (kg/m²)	6,47 ± 0,99*	7.06 ± 1.39
Fuerza muscular (kg)	20,10 ± 7,01*	23.15 ± 8.78
Velocidad de la marcha (m/s)	1,09 ± 0,32	1.12 ± 1.43

() p<0,0001 frente a sujetos sin osteoporosis*

El 20,6% de los pacientes con sarcopenia presentó fracturas por fragilidad, frente al 15,7% de las personas sin ella. Inversamente, presentó sarcopenia el 17,7% de los pacientes con fracturas por fragilidad y el 13,4 % de las que no presentaron fracturas (OR: 1,38 [IC: 0,88-2,17], $p=0,15$). No hay, por tanto, una asociación significativa entre la sarcopenia y las fracturas por fragilidad en la población que hemos estudiado.

IV.7.2 Componentes de la definición de sarcopenia y DMO en pacientes con osteoporosis sarcopénica frente a aquellos con sólo sarcopenia o sólo osteoporosis.

Los componentes sarcopénicos y la DMO de los pacientes con osteoporosis sarcopénica frente los que únicamente tienen sarcopenia o únicamente osteoporosis se recogen en la Tabla 31. La masa y la fuerza musculares fueron menores en los pacientes con osteoporosis sarcopénica que en los pacientes sarcopénicos en general ($p<0,0001$ en ambos casos, aunque tras ajustar por edad y sexo se perdió la significación para la fuerza muscular). En cambio, la DMO no difirió entre los pacientes con osteoporosis sarcopénica y los pacientes osteoporóticos en general. (Tabla 31).

Tabla 31: Componentes de la definición de sarcopenia y DMO en pacientes con osteoporosis sarcopénica, con osteoporosis sin sarcopenia o con sarcopenia sin osteoporosis

	Osteoporosis (n= 204)	Sarcopenia (n=141)	Osteoporosis sarcopénica (n=26)
Índice masa muscular (kg/m²)	6,47 ± 0,99*	6,05±1,00*	5,36±0,52
Fuerza muscular (kg)	20,10 ± 7,01*	18,73±5,21*	17,82±3,62
Velocidad de la marcha (m/s)	1,09 ± 0,32	1,02±0,33	1,01±0,19
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,850± 0,166	0,920±0,148	0,887±0,133
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,709±0,121	0,739±0,106	0,717±0,103
DMO cadera total (g/cm²)	0,830 ± 0,134	0,867±0,118	0,834±0,117

(*) $p<0,004$ pacientes con osteoporosis o con sarcopenia vs pacientes con osteosarcopenia

Se ha realizado también un estudio de correlación entre la DMO medida en las tres localizaciones y los tres criterios diagnósticos de sarcopenia. Como se aprecia en la Tabla 32, la masa muscular se correlacionó significativa, aunque débilmente, con la DMO en cadera y la fuerza muscular con la DMO tanto en columna como en cadera. Al estratificar por sexos (Tabla 33), se observa que en los varones persiste la correlación positiva entre la fuerza muscular y la DMO de cadera total ($p=0,032$), al igual que entre la masa muscular y la DMO en cuello femoral ($p=0,043$) y en cadera total ($p=0,025$). Sin embargo, en las mujeres se pierde la significación estadística.

Tabla 32. Coeficiente de correlación entre la DMO y los criterios diagnósticos de sarcopenia.

	Columna lumbar	Cuello femoral	Cadera total
Índice masa muscular (kg/m²)	0.054	0.125**	0.147**
Fuerza muscular (kg)	0.139	0.140**	0.179**
Velocidad de la marcha (m/s)	-0.011	-0.031	-0.027

** $p < 0.01$

Tabla 33. Coeficiente de correlación entre la DMO y los criterios diagnósticos de sarcopenia (dividido en sexos)

		Columna lumbar	Cuello femoral	Cadera total
Índice masa muscular (kg/m²)	Mujeres	-0,024	0,049	0,056
	Varones	0,016	0,136 *	0,118
Fuerza muscular (kg)	Mujeres	0,047	0,004	0,014
	Varones	0,041	0,128*	0,142*
Velocidad de la marcha (m/s)	Mujeres	0,000	-0,026	-0,014
	Varones	-0,034	-0,005	-0,067

* $p < 0.05$

IV.7.3 Fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis sarcopénica.

La prevalencia de fracturas por fragilidad en pacientes con osteoporosis sarcopénica fue del 35,7%, algo más del doble que en la población general (16,4%) y también mayor que en pacientes con sarcopenia sin osteoporosis (16,8%) [$p=0,0095$ y $p=0,003$, respectivamente, después de ajustar por edad y sexo]. El porcentaje también fue superior al de los pacientes con osteoporosis sin sarcopenia (26,1%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,42$).

IV.8 Relación entre fragilidad y sarcopenia.

IV.8.1 Prevalencia de fragilidad y sarcopenia y *odds ratio* (OR) de la asociación entre fragilidad y sarcopenia.

El 3,9% de la población estudiada presentó de manera concomitante fragilidad y sarcopenia. La media de edad fue de $70,46 \pm 8,67$. El 74,4% fueron mujeres.

El 32,5% de los pacientes con fragilidad presentaron sarcopenia y el 27,65% de los pacientes con sarcopenia presentaron fragilidad. Por otro lado, el 11,59% de las personas no-frágiles presentaban sarcopenia, mientras que el 9,42% de las personas sin sarcopenia presentaron fragilidad. La OR fue de 3,67 (2,37-5,66; $p<0,0001$). Por tanto, y como cabría esperar, se detecta la existencia de una asociación entre ambos procesos en las personas evaluadas en nuestro estudio.

IV.8.2 Relación entre fragilidad y los componentes que definen la sarcopenia: masa muscular, fuerza muscular y rendimiento físico.

Como se aprecia en la tabla 34, los pacientes con fragilidad presentaron una masa muscular y una fuerza muscular menores que la de las personas sin fragilidad; dicha diferencia no se encontró en el rendimiento físico. La diferencia de los dos primeros componentes no se observó al estratificar la población por sexos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los componentes de la sarcopenia del grupo de pacientes con sarcopenia y aquellos que presentaban de manera concomitante fragilidad y sarcopenia.

Tabla 34: Valores de los componentes que definen la sarcopenia y en paciente con y sin fragilidad.

	Fragilidad (n= 120)	Sin fragilidad (n= 880)	Sarcopenia (n= 141)	Fragilidad + sarcopenia (n=39)
Índice masa muscular (kg/m²)	6,59 ± 0,95	6,99 ± 1,38*	6,05 ± 1,00	6,29 ± 0,94
Fuerza muscular (kg)	17,66 ± 5,36	23,21 ± 8,67**	18,73 ± 5,21	18,18 ± 5,41
Rendimiento físico (m/s)	1,27 ± 2,16	1,09 ± 1,11	1,02 ± 0,33	0,93 ± 0,38

*p:0,003 pacientes con fragilidad vs sin fragilidad; ** p<0,001 pacientes con fragilidad vs sin fragilidad

IV.9 Relación entre fragilidad, sarcopenia y osteoporosis.

Solo 5 pacientes (1 varón y 4 mujeres) presentaron de manera concomitante fragilidad, sarcopenia y osteoporosis densitométrica; sin embargo, la fragilidad, la sarcopenia y las fracturas por fragilidad coincidieron en 9 pacientes (5 varones y 4 mujeres).

Las medias de cada uno de los componentes que definen la sarcopenia fueron: masa muscular, 5,27 ± 0,71 kg/m²; fuerza muscular, 17,2 ± 5,15 kg; y rendimiento físico 0,97 ± 0,12. En relación a los valores de DMO fueron: en columna lumbar 0,837 ± 0,102, en cuello femoral 0,667 ± 0,043 y en cadera total 0,814 ± 0,036. En conjunto, da la sensación de que estos valores tienden a ser menores que los correspondientes en los pacientes que presentan cada uno de los tres trastornos de forma separada (véanse las tablas 23, 32 y 35), aunque, dado el escaso número de pacientes, no hemos hecho estudio estadístico formal. También podrían serlo respecto a la fragilidad sarcopénica, aunque no respecto a la osteoporosis sarcopénica ni la fragilidad con osteoporosis.

La OR entre la osteoporosis sarcopénica y la fragilidad es de 1,77 (0,65-4,80) p=0,25. La OR entre la fragilidad osteopórotica y la sarcopenia es de 1,46 (0,54-3,95; p= 0,44). En cambio, la OR entre la coexistencia de fracturas y sarcopenia, por una parte, y

la fragilidad, por otra, es de 2,68 (1,35-5,32; $p=0,04$). La OR entre la coexistencia de fracturas y fragilidad, por una parte, y la sarcopenia, por otra, es de 3,18 (1,40-7,23; $p=0,005$). Se comprueba por lo tanto que existe asociación estadísticamente significativa entre las tres entidades -fragilidad, sarcopenia y fracturas-, lo que no ocurre cuando las entidades consideradas son fragilidad, sarcopenia y osteoporosis densitométrica ($T \leq -2,5$).

IV.10 Relación entre la obesidad y sarcopenia: obesidad sarcopénica.

IV.10.1 Con la obesidad diagnosticada por el IMC

El porcentaje de pacientes con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ en el total de la población fue del 34,2%, pero el número de personas que presentaron simultáneamente obesidad y sarcopenia (obesidad sarcopénica) fue solo de 14, lo que supone el 1,4% del total de la población y el 9,9% de las personas con sarcopenia. El porcentaje de pacientes con obesidad entre las personas no sarcopénicas fue del 38,2%. Los porcentajes de pacientes con y sin sarcopenia entre las personas obesas fueron del 4% y 19,3%, respectivamente. La OR, ajustada por edad y sexo, fue de 0,18 (0,10-0,31) [$p < 0,0001$].

Al analizar estos resultados estratificando por sexos, se observa que el porcentaje de mujeres con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ fue del 34,0% del total de las mujeres y el de varones de 34,5% del total de los mismos.

Entre los 14 sujetos que presentaron simultáneamente obesidad y sarcopenia, nueve eran mujeres y los otros cinco varones, lo que significa un 1,2% y un 2% de todas las mujeres y varones, y el 9% y el 11,3% de las mujeres y varones con sarcopenia.

El porcentaje de mujeres no sarcopénicas con obesidad fue de 37,8% y en el caso de los varones alcanzó el 39,5%. Entre las personas obesas, el 3,5% de las mujeres y el 5,8% de los varones presentaban también sarcopenia. Por otra parte, el porcentaje de personas obesas sin sarcopenia fue del 17,7% en el caso de las mujeres y del 23,9% en los varones. La OR ajustada a la edad fue de 0,17 (0,08-0,34) ($p < 0,001$) en mujeres y 0,20 (0,07-0,53) ($p = 0,001$) en varones.

Dado el pequeño número de pacientes con obesidad sarcopénica diagnosticada por IMC, no se realizaron más análisis estadísticos.

Solo una persona (una mujer) de las 14 con obesidad sarcopénica diagnosticada por IMC tuvo una fractura por fragilidad.

IV.10.2 Con la obesidad diagnosticada por el porcentaje de masa grasa

La prevalencia de obesidad diagnosticada según el porcentaje de grasa corporal fue del 52,7%, superior a la observada para personas con IMC > 30 kg/m² (p<0,0001). El número de personas que presentó simultáneamente obesidad y sarcopenia fue de 59, es decir, el 5,9% de la población total (frente al 1,4% cuando la obesidad fue diagnosticada por IMC; p <0,0001) y el 42% de personas con sarcopenia (muy superior al 9,9% de personas diagnosticadas de obesidad por los criterios antropométricos; p <0,0001). Así, la prevalencia de obesidad en el conjunto de la población es 1,5 veces mayor cuando se diagnostica con el criterio del porcentaje de grasa, pero la prevalencia de obesidad sarcopénica es aún mayor: 4,2 veces. El porcentaje de personas sin sarcopenia que eran obesas por el criterio de porcentaje de grasa fue del 54,5%. Por otro lado, el 11,2% de las personas obesas y el 17,3% de las no obesas eran sarcopénicas. La OR ajustada por edad y sexo entre sarcopenia y obesidad diagnosticada por este criterio fue de 0,58 (0,41-0,86) [p <0,003]. De los 59 pacientes con obesidad sarcopénica por porcentaje de grasa, 38 eran mujeres y 21 eran hombres. Por tanto, la prevalencia de este trastorno en el sexo femenino es de 5% y en el masculino de 8,4%.

Como cabría esperar, la masa muscular y la fuerza muscular fueron significativamente menores en los pacientes con obesidad sarcopénica que en las personas obesas (p<0,0001 y <0,0004, respectivamente); sin embargo, fueron similares a los de los pacientes con sarcopenia (tabla 34). El rendimiento físico no mostró diferencias significativas con el observado en los pacientes obesos o sarcopénicos.

Llama la atención que cuando la obesidad se diagnostica por porcentaje de grasa, la masa muscular es menor que cuando la obesidad se diagnostica por IMC (7,20 ± 1,53 vs. 7,81 ± 1,57 kg/m²; p < 0,0001). En pacientes con obesidad sarcopénica, la masa muscular también es menor cuando la obesidad se diagnostica por porcentaje de grasa que por IMC, pero la diferencia es más pequeña y no significativa (6,20 ± 1,06 vs. 6,43 ± 0,87 kg/m²; p=0,45). La escasa magnitud del tamaño muestral (n = 14 en el caso de la obesidad sarcopénica cuando la obesidad se diagnostica por IMC) puede explicar esta falta de significación.

En la Tabla 35 se señalan los valores de los componentes de la sarcopenia y de la DMO en pacientes con obesidad definida por porcentaje de masa grasa, en pacientes sarcopénicos y en pacientes con obesidad sarcopénica (definida por porcentaje de masa grasa). Añadimos los datos correspondientes a la obesidad sarcopénica osteoporótica, de la que se habla en el apartado siguiente.

Aunque la masa y la fuerza musculares fueron inferiores a los de las personas obesas sin sarcopenia, no hubo diferencias en los parámetros musculares ni en la DMO respecto a la sarcopenia.

Tabla 35. Componentes de la sarcopenia y de la DMO en pacientes con obesidad definida por porcentaje de masa grasa, en pacientes sarcopénicos, en pacientes con obesidad sarcopénica (definida por porcentaje de grasa) y en pacientes con obesidad sarcopénica osteoporótica (definida también la obesidad por el porcentaje de grasa)

	Obesidad por % masa grasa (n= 557)	Sarcopénicos (n= 141)	Obesidad (por % masa grasa) sarcopénica (n= 59)	Obesidad sarcopénica osteoporótica (n=8)
Índice de masa muscular (kg/m²)	7,20 ± 1,53	6,05 ± 1,00	6,20 ± 1,06*	5,36±0,77
Fuerza muscular (kg)	22,83 ± 9,0	18,73 ± 5,21	18,58 ± 5,42*	17,45±4,21
Velocidad de la marcha (m/s)	1,14 ± 1,41	1,02 ± 0,33	1,07 ± 0,37	1,08±0,20
DMO columna lumbar (g/cm²)	0,918±0,173	0,920±0,148	0,892±0,172	0,835 ± 0,200
DMO cuello femoral (g/cm²)	0,756±0,115	0,739±0,106	0,738±0,107	0,699 ± 0,097
DMO cadera total (g/cm²)	0,890±0,136	0,867±0,118	0,879±0,124	0,846 ± 0,819

(*): $p < 0,0005$ obesidad sarcopénica vs. obesidad

IV.11 Relación entre la obesidad, sarcopenia y osteoporosis:

obesidad osteoporótica sarcopénica

IV.11.1 Obesidad diagnosticada por el IMC:

No se encontraron pacientes que de manera simultánea presentasen sarcopenia, osteoporosis ($T < -2,5$) y obesidad diagnosticada por IMC. Es decir: ninguna persona tenía lo que hemos llamado "obesidad osteoporótica sarcopénica" cuando se diagnosticaba la obesidad según el IMC.

IV.11.2 Obesidad diagnosticada por el porcentaje de masa grasa:

Cuando se diagnosticó la obesidad por el criterio de porcentaje de grasa, ocho pacientes (5 mujeres y 3 hombres) tenían simultáneamente obesidad, sarcopenia y osteoporosis. Esto representa sólo el 0,8% de la población total y el 30% de los pacientes con osteoporosis sarcopénica ($n=26$). La OR para la asociación de obesidad con osteoporosis sarcopénica, ajustada por edad y sexo, fue de 0,38 (0,16-0,89; $p=0,026$), y la OR ajustada para la asociación de osteoporosis con obesidad sarcopénica, 0,65 (0,30-1,41, $p=0,28$). Dado el pequeño número de pacientes con este trastorno, no se realizaron más análisis estadísticos, aunque los valores del componente muscular y la DMO se recogen en la tabla 36, incluida en el apartado anterior. La impresión general es que los componentes musculares (en concreto la masa y la fuerza musculares) tienden a ser menores cuando coinciden los tres trastornos que en los trastornos individuales. Sin embargo, fueron similares a los de la osteoporosis sarcopénica sin obesidad, pero inferiores a los de la obesidad sarcopénica. La DMO mostró un patrón similar.

V- DISCUSIÓN

Nuestro estudio se ha llevado a cabo en un total de 1000 personas, 751 mujeres y 249 varones, pertenecientes a la cohorte Camargo, de alrededor de 72 años de edad, que vivían en la comunidad. Las características clínicas fueron similares a las descritas en el conjunto de la cohorte (104,126,203). Las concentraciones de PTH y de los marcadores de remodelación (PINP y CTX) fueron menores en los varones, mientras que los valores de 25(OH)D fueron similares en ambos sexos. La buena dotación de vitamina D (alrededor de 25 ng/ml de media) podría guardar relación con la suplementación de esta vitamina, situación que se dio en casi el 20% de las personas incluidas en el estudio. Sin embargo, resulta más difícil de explicar la menor concentración de PTH que presentan los varones. No se observaron diferencias en los niveles de 25(OH)D entre ambos sexos ni en la proporción de pacientes con enfermedad renal crónica. Por otra parte, los varones fumaban y bebían más alcohol que las mujeres, lo que podría favorecer el aumento, más que la disminución, de los niveles de PTH (203). Finalmente, en los estudios previos del conjunto de nuestra cohorte, no se observaron diferencias entre ambos sexos (104,203).

V-1 Prevalencia de fragilidad

La prevalencia de fragilidad alcanzó al 12,1% de la población estudiada, siendo mayor en las mujeres que en los varones (13,8% vs. 6,8%, $p=0,01$). Además, las personas frágiles eran casi tres años mayores que las que no presentaban fragilidad. Al analizar los criterios definitorios de fragilidad, llama la atención el alto porcentaje de nuestra población, más de la mitad, que no realiza ejercicio físico regular; al mismo tiempo, un porcentaje similar presenta debilidad muscular, situación que se observa especialmente en las mujeres.

Resulta complicado comparar nuestros resultados con otros estudios, debido a los distintos criterios utilizados para definir la existencia de fragilidad y las características de las personas evaluadas (edad, sexo, raza, grado de dependencia, etc). En cualquier caso, nuestros resultados se asemejan a los descritos por otros autores. En el artículo publicado por Fried et al (7), llevado a cabo en las personas incluidas en el *Cardiovascular Health Study* (CHS) y que permitieron establecer los criterios de fragilidad que hemos utilizado en nuestro estudio, se observó una prevalencia de fragilidad algo inferior, de alrededor del 7%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, ya en este trabajo, se observó que la

prevalencia de fragilidad aumentaba con la edad y era más frecuente en las mujeres, y hay que tener presente que el porcentaje de mujeres incluidas en el CHS era ligeramente superior al de los varones (58% frente al 42%, respectivamente), a diferencia de nuestro estudio en el que el porcentaje de mujeres fue claramente mayor (71% frente al 29%). En una revisión sistemática llevada a cabo en 2018, y que forma parte del proyecto de la Unión Europea “Join Action ADVANTAGE”(27), la prevalencia de fragilidad osciló entre el 2% y el 48%, siendo la prevalencia general del 18 % (15-21 %). En este estudio se analizaron 68 publicaciones que incluyeron a más de 10.000 personas de distintos países europeos. Las características de las personas incluidas (edad, sexo, procedencia -comunitaria, residencias, etc.) y los criterios diagnósticos no fueron homogéneos, aunque en algo más de la mitad de estos estudios se utilizaron los criterios de Fried. Cuando se analizó solamente a la población comunitaria, sin incluir personas dependientes, la prevalencia de fragilidad fue del 12% (27), cifra casi idéntica a la nuestra. En otros estudios relacionados con la iniciativa ADVANTAGE se señala también que, además de tratarse de un problema bastante común entre las personas mayores, dado que afecta aproximadamente al 10 % de la población mayor de 65 años, la fragilidad aumenta con la edad, es mayor en mujeres que en hombres y se asocia con menor nivel de educación e ingresos, peor salud, tasas más altas de enfermedades crónicas comórbidas y discapacidad. También se comenta en esta revisión, que se ha sugerido la existencia de un gradiente norte-sur, con una mayor prevalencia en los países del sur que en los del norte de Europa (205).

En España, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en el ámbito comunitario. En ellos se observa que la prevalencia de fragilidad, en mayores de 65 años, oscila entre el 7,7% y el 20,5 %. Estas cifras son más altas en las mujeres, en las que oscila entre el 9,8% y el 24,1%, que en los hombres (7,7%-12,5%) (27,33), al igual que sucede en otros estudios (7,27,33), incluida nuestra cohorte, en la que la presencia de fragilidad fue también mayor en el sexo femenino (13,8% vs. 6,8%, $p=0,01$). La mayor prevalencia de fragilidad en las mujeres se ha atribuido a la menor esperanza de vida de los varones, lo que condicionaría en el caso de las mujeres, una mayor posibilidad de deterioro relacionado con el envejecimiento, con mayor probabilidad de desarrollar fragilidad. (26).

En las personas institucionalizadas, la prevalencia de fragilidad es, lógicamente, mayor y alcanza cerca del 70% en algunos estudios (36).

La presencia de prefragilidad fue elevada en nuestro estudio, superando el 70% de los casos. Esta cifra es claramente superior a la publicada por otros autores, que describen una cifra que se acerca al 50% (33,35). De nuevo, los métodos utilizados para valorar la fragilidad y las características de las personas incluidas en los distintos estudios, podrían justificar estas diferencias. Por otra parte, el alto porcentaje de prefragilidad que hemos observado, puede tener su interés en el seguimiento de estos pacientes, debido a que la situación de prefragilidad favorece el desarrollo de fragilidad en los años siguientes. Así, en una revisión sistemática reciente se señala que la incidencia de fragilidad fue significativamente mayor en los individuos prefrágiles que en los individuos no frágiles (tasas de incidencia agrupadas de 62,7 frente a 12,0 casos por 1000 personas-año, respectivamente; $p < 0,001$) (206). En cuanto a los criterios definitorios de fragilidad, llama también la atención el mayor porcentaje de personas con debilidad muscular en nuestra serie (47,5%) que la observada en el *Cardiovascular Health Study* (20%), que, como ya hemos comentado, fue la cohorte utilizada por Fried para establecer los criterios diagnósticos de fragilidad (7). De nuevo, las características de la población estudiada, podrían justificar estas diferencias.

V-2 Prevalencia de sarcopenia

En la población estudiada (edad media de 72 años) y con los criterios diagnósticos de sarcopenia basados en la definición de la EWGSOP, la prevalencia de sarcopenia fue del 14,1% (13% en mujeres y 17,7% en varones).

Al igual que sucede con la fragilidad, la prevalencia de sarcopenia descrita en otros estudios es muy variable y depende de los criterios utilizados para su diagnóstico, las técnicas utilizadas para las medidas de las diferentes variables y el perfil de las personas incluidas en los estudios. En población con similares características a la nuestra, la prevalencia estimada de sarcopenia oscila entre 8,4% y el 27,6%, en función del método de diagnóstico. La prevalencia de la sarcopenia basada en los criterios de la EWGSOP, calculada en cinco estudios incluidos en una revisión sistemática (177), fue de 4,3%, 5,6%, 11,2%, 15,9% y 31,9%. Mayhew et al (207) encontraron que con la definición de la EWGSOP/AWGS, la prevalencia estimada era de 12,9% (9,9-15,9%). Locquet et al (172) utilizando criterios comparables a los nuestros establecieron una prevalencia de sarcopenia del 14,9%. Con lo descrito previamente podemos concluir que

hay una gran variabilidad en los estudios realizados, y que aquellos que se basan en la valoración mediante la definición del EWGSOP, estiman una prevalencia entre un 10-15%, que es similar a la de nuestra muestra.

Al contrario de lo que sucedía con la fragilidad, la prevalencia de la sarcopenia en los varones fue superior a la de las mujeres de nuestro estudio. Esta circunstancia podría atribuirse a la diferencia de los criterios diagnósticos entre ambos sexos, puesto que en los varones el diagnóstico de sarcopenia precisa de menos pérdida de fuerza muscular, masa muscular y rendimiento físico que en las mujeres. Otros estudios no han encontrado diferencias en la prevalencia entre sexos. Por ejemplo en una revisión sistemática, Shafiee et al (208) reportaron una prevalencia del 10% tanto en varones (8-12%) como en mujeres (8-13%). Estas discrepancias podrían guardar relación con los diferentes puntos de corte en los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. Así, nosotros hemos utilizado el punto de corte en varones de 30 kg de fuerza muscular y de 20 kg en las mujeres, siendo considerado por Lauretani et al (209) el criterio más discriminatorio entre sexos. Sin embargo en una revisión por Cruz Jentoft et al (64), propone 27 kg y 16 kg respectivamente. De cualquier manera, la diferencia observada en nuestro estudio debe ser interpretada con precaución, puesto que la prevalencia de sarcopenia es superior en los varones, y la presarcopenia muy superior en las mujeres, ascendiendo el sumatorio de ambos grados de afectación (sarcopenia y presarcopenia) hasta un 61,6% en las mujeres comparado con el 33% de los varones.

V-3 Fragilidad y osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis densitométrica ($T < -2.5$) fue del 20,1%, siendo también como era de esperar superior en las mujeres que en los varones (23,8% vs. 10,0%; $p < 0,0001$). Estas cifras son similares a las descritas en otros estudios, incluyendo los de la Cohorte Camargo en su conjunto (104,123,126). La prevalencia de fracturas fue del 16,4% (15,4% en las mujeres y 19,3% en los varones), cifra también similar a la descrita por otros autores en nuestro país (103,105,116,120). No se constataron diferencias significativas en las concentraciones de PTH, 25-hidroxivitamina D ni en los marcadores de remodelación (PINP y CTX) en los pacientes con o sin osteoporosis, cuando se analizaron de forma global, apreciándose un discreto aumento de las concentraciones de PTH en las mujeres con fragilidad.

Tan sólo 26 personas de nuestro estudio (2 varones y 24 mujeres) presentaron de manera concomitante fragilidad y criterios densitométricos de osteoporosis (2,6%),

mientras que la gran mayoría, concretamente 702 sujetos (70,2%), no presentaron ninguna de las dos entidades. No se observaron diferencias en la media de edad de los pacientes que presentaban esta asociación (fragilidad y osteoporosis) y la de los pacientes sarcopénicos u osteoporóticos. La fragilidad estuvo presente en un porcentaje similar de pacientes con o sin osteoporosis (alrededor del 12%). En sentido inverso, presentó osteoporosis el 21,7% de los pacientes con fragilidad y el 20,2% de los pacientes sin fragilidad. La OR, ajustada por edad y sexo, fue de 1,09 (IC: 0,68-1,73; $p=0,71$), sin observarse por lo tanto la existencia de asociación entre la fragilidad y la osteoporosis, en las personas valoradas en nuestro estudio. El análisis por sexos también puso de manifiesto valores de OR no significativos.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los valores de DMO de los pacientes con fragilidad y los que no presentaban este trastorno. Los valores de DMO en la asociación de fragilidad y osteoporosis fueron menores que en las personas con fragilidad sin osteoporosis, pero no que en las personas con osteoporosis sin fragilidad. Parece, pues, que la combinación no presenta mayor afectación ósea que la que supone de por sí la osteoporosis.

En cuanto a los parámetros del metabolismo fosfocálcico (hormonas calciotropas -PTH y Vitamina D- y marcadores de la remodelación -PINP y CTX-), no se observaron diferencias en las personas con o sin fragilidad, salvo las mujeres frágiles que presentaron niveles más altos de PTH que las mujeres sin fragilidad.

Sin embargo, se observó una tendencia a la asociación entre el estado de fragilidad y la presencia de fracturas osteoporóticas. El 22,5% de los pacientes frágiles presentó una fractura, frente al 16,4% de la población general y el 15,6% de los no frágiles. Por otra parte, el 16,5% de las personas con fracturas eran frágiles, mientras que este porcentaje fue del 11,1% en las personas sin fragilidad. En este caso la OR fue de 1,57 (IC:0,988-2,508), con una significación estadística en el límite ($p=0,056$). Además, la prevalencia de fracturas en los pacientes con la asociación de fragilidad y osteoporosis fue mayor que la de la población global (34,6 vs. 16,4%, respectivamente; $p=0,01$) y también mayor que la de los pacientes con fragilidad sin osteoporosis (19,1%; $p=0,09$). Sin embargo, y a pesar de que el porcentaje de fracturas fue también superior al de los pacientes con osteoporosis sin fragilidad (26,4%), la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,3$).

La relación entre la fragilidad y la osteoporosis se ha estudiado en diversos trabajos, que no siempre se han centrado en los mismos aspectos. Algunos de ellos han

analizado la relación con las fracturas en general. Por ejemplo, Tom et al (210) han descrito una OR de 1,23 (IC 95% 1,07-1,42) para los estados de prefragilidad, y de 1,46 (IC 95% 1,26-1,70) para los de fragilidad, y Forti et al (211) de 1,76 (IC 95% 0,99-3,15) y 5,79 (IC95% 2,90-11,55) dependiendo de la forma de valoración de la fragilidad. Li et al (212) utilizando un Índice de Fragilidad (IF) elaborado por los propios autores, observan una asociación positiva del mismo con un conjunto de diversos tipos de fracturas con una Hazard ratio (HR) por desviación estándar (DE) del IF de 1,17 (IC 95% 1,09- 1,25). De forma más específica, Ensrud et al (12,13,213) han desarrollado varios estudios centrados en las fracturas no vertebrales y la de cadera, encontrando en todos ellos resultados bastante similares. Así, en uno de ellos, siguiendo los criterios de Fried, encuentran una HR de 1,25 (IC 95% 1,05-1,49) para las fracturas no vertebrales y de 1,40 (IC 95% 1,03-1,90) para las de cadera (213). En otro trabajo, con criterios de fragilidad diferentes (Study of Osteoporotic Fractures –SOF-, Cardiovascular Health Study –CHS), encuentra que las fracturas no vertebrales están aumentadas en 1,4-1,5 veces respecto a las personas no frágiles, y la de cadera en 1,7-1,8 (12). En un tercer estudio, similar al anterior, encuentra una HR de 2,2-2,3 para las fracturas no vertebrales (13). Valores similares han encontrado Woods et al para la fractura de cadera (214), HR 1,57 (IC 95% 1,11-2,20). En otro trabajo que utilizó datos del Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) se observó una HR significativa de 1,18 para fracturas de cadera y 1,30 para fracturas vertebrales clínicas por cada aumento de 0,10 en el índice de fragilidad (215).

Por otra parte, es bien conocido que la fragilidad se considera como un factor de riesgo de fractura, debido probablemente al aumento de caídas que comporta (216,217) En un estudio reciente llevado a cabo en más de 25.000 personas que formaban parte del *Canadian Longitudinal Study on Aging* (CLSA), la fragilidad, valorada a través del índice de fragilidad de Rockwood (Rockwood Frailty Index), se asoció de forma independiente con la incidencia de fracturas durante los tres años de seguimiento (218). De hecho, algunos autores han propuesto que el índice de fragilidad sería comparable al FRAX en la predicción del riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera, por lo que la valoración del grado de fragilidad podría ayudar a evaluar el riesgo de fractura en los ancianos (219,220).

El único trabajo que conocemos que no encuentra asociación entre la fragilidad y las fracturas es el de Ma et al (156) en que el criterio de inclusión fue la “self reported frailty” (fragilidad reconocida por el propio paciente) y la densidad mineral ósea del

calcáneo, obtenida mediante técnicas de ultrasonidos. Por otra parte, el tamaño de la muestra fue pequeña, algo más de 200 pacientes.

Cuando la asociación no se ha buscado entre el estado de fragilidad y el desarrollo de fracturas, sino con la densidad mineral ósea (DMO), los resultados han sido menos concluyentes. Sternberg et al (154) valorando la fragilidad, bien mediante el criterio de Fried (CHS) o con el Vulnerable Elders Survey (VES-13), no han encontrado asociación significativa con la DMO en el momento basal del estudio (aunque curiosamente, la encuentran con la disminución de la misma observada al cabo de un año). Por su parte, Frisoli et al (157) no han encontrado asociación con la fragilidad en una población constituida por un grupo de personas con osteopenia u osteoporosis (de forma notable sí la encuentran con la asociación de osteoporosis con sarcopenia, además con un valor elevado: OR 6.5 (IC 95% 1.1.-36.8). En el estudio SOF al que ya nos hemos referido (12) las mujeres ancianas frágiles presentaron una DMO del cuello femoral significativamente más baja en comparación con los otros grupos. Sin embargo, los valores de DMO fueron muy similares: 0,61 g/cm², 0,63 g/cm² y 0,64 g/cm² para los grupos frágil, prefrágil y no frágil, respectivamente. También se observaron hallazgos similares en la DMO de cadera total de 5993 hombres ancianos (frágil: 0,90 g/cm²; prefrágil: 0,95 g/cm² y no frágil 0,97 g/cm²) y DMO del cuello femoral (frágil: 0,75 g/cm²; vs. prefrágil: 0,78 g/cm² vs no frágil: 0,79 g/cm²) (221).

En un trabajo de diseño más criticable, al que ya nos hemos referido, Ma et al (156) sí encuentran asociación entre la fragilidad reconocida por el propio paciente y la DMO del calcáneo. En cambio, no la encuentra con las fracturas, aunque debe saberse que la muestra es pequeña. Otro trabajo que ha valorado la fragilidad subjetivamente es el de Gerdhem et al (222) en el que no se encuentra asociación de la misma con la DMO, pero sí con la fractura de cadera, mientras que Kenny et al (159) han encontrado asociación entre la DMO y la fragilidad medida a través de la fuerza de prensión y la velocidad de la marcha.

Por tanto, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, la existencia de fragilidad parece que se asocia a un aumento en el riesgo de fracturas, mientras que la posible asociación entre la masa ósea y la fragilidad es menos evidente.

V-4 Fragilidad y sarcopenia

La fragilidad es un síndrome clínico que afecta a múltiples sistemas, como el endocrino, el respiratorio o el cardiovascular, así como al músculo esquelético (38). Tal y como comentamos en la introducción, este síndrome a menudo marca el inicio del proceso conocido como "ciclo de fragilidad", que conduce a la sarcopenia y otras alteraciones multisistémicas (Figura 4). Existe, por tanto, una clara relación entre la fragilidad y la estructura y función muscular. Sin embargo, aunque la sarcopenia parece ser uno de los factores de riesgo para la fragilidad, hay que tener en cuenta que son entidades diferentes. De hecho, las alteraciones musculares se detectan sólo en dos terceras partes de los pacientes con fragilidad, lo que sugiere que la influencia del trastorno muscular en el desarrollo de la fragilidad, guarda relación con el deterioro funcional multisistémico que acontece durante el proceso del envejecimiento (42,43).

En nuestro estudio, la presencia concomitante de fragilidad y sarcopenia se observó en algo menos del 4% de la población estudiada, tratándose de mujeres en la mayoría de los casos (74,4%). Presentaba sarcopenia aproximadamente un 30% de las personas con fragilidad y algo menos del 10% de las personas sin fragilidad; inversamente, presenta fragilidad aproximadamente el 30% de las personas sarcopénicas y el 10% de las no sarcopénicas. La OR fue de 3,67 (2,37- 5,66; $p < 0,0001$). Por tanto, y como cabría esperar, en las personas evaluadas en nuestro estudio se detecta la existencia de una asociación entre ambos procesos.

Cuando analizamos la relación entre la fragilidad y los componentes que definen la sarcopenia también encontramos asociación entre la masa y fuerza muscular y la fragilidad, evidencia que no encontramos cuando la relación se intenta establecer con el rendimiento físico. Hay que tener en cuenta que casi la mitad de las personas incluidas en nuestro estudio presentaban debilidad muscular, mientras que tan sólo un 11% tenían alterada la velocidad de la marcha, lo que podría explicar estos hallazgos. En los pacientes con fragilidad más sarcopenia los parámetros musculares no fueron diferentes a los de la sarcopenia, de manera que el componente de fragilidad no parece añadir nada a la suma de los dos trastornos.

V.5 Osteoporosis y sarcopenia: osteoporosis sarcopénica

En nuestro estudio la prevalencia de osteoporosis sarcopénica (sarcopenia asociada a una T score $\leq -2,5$) fue de 2,8% (2,9% de las mujeres y 2,4% de los varones). Esta asociación apenas ha sido estudiada por otros autores, que más bien han investigado la asociación de osteopenia/osteoporosis (T score $\leq -1,0$) y sarcopenia, en la denominada “osteosarcopenia”. Loquet et al (172) sí han valorado la asociación de osteoporosis y sarcopenia, encontrando cifras (4,5%) similares a las nuestras. Los autores que han valorado la asociación de sarcopenia con T score $< -1,0$ han descrito valores comprensiblemente más elevados, aunque muy variables. Una reciente revisión (170) refiere que la prevalencia oscila entre un 5 y un 37%. A efectos comparativos, hemos evaluado la prevalencia de la combinación de sarcopenia más T-score $< -1,0$ en nuestra cohorte, siendo la cifra del 10,5%.

A diferencia de otros estudios (223,224), no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la sarcopenia y la osteoporosis (la OR, ajustada por sexo y edad, fue de 1,03 (IC: 0,66-1,62; $p=0,89$). Como cabe esperar de esta falta de asociación, la DMO de las personas con sarcopenia no difirió significativamente de la DMO de las personas sin ella (p no significativa en ninguna localización). Tampoco se observaron diferencias en los parámetros del metabolismo fosfocálcico (hormonas calciotropas –PTH y Vitamina D- y marcadores de la remodelación -PINP y CTX-), en las personas con o sin sarcopenia.

Cabe destacar, sin embargo, que, aunque no encontramos asociación entre las dos enfermedades (que son, por definición, variables binarias: sí/no), sí hemos encontrado una ligera relación entre las variables continuas en que se basa el diagnóstico de estas entidades (v. gr., masa muscular y DMO de cadera). Otros estudios han encontrado relaciones similares entre la baja masa muscular y la masa ósea (225), así como entre una disminución de la fuerza muscular y el descenso de la DMO en la columna (226).

En la osteoporosis sarcopénica la masa y la fuerza musculares fueron inferiores a las de los pacientes con sarcopenia, de manera que, en este caso, sí parece que la suma de los dos trastornos individuales supone una mayor afectación muscular. La DMO, en cambio, es similar en el trastorno mixto y en la osteoporosis aislada.

La prevalencia de fracturas en pacientes con osteoporosis sarcopénica fue del 35,7%, significativamente superior a la de los pacientes con sarcopenia sin osteoporosis (16,8%; $p = 0,0095$), pero no a la de los pacientes con osteoporosis sin sarcopenia (26,1%; $p=0,45$). Tampoco encontramos diferencias significativas entre la prevalencia de

fracturas en pacientes con sarcopenia (20,6%) y pacientes sin ella (15,7%) en el conjunto de la población. Por lo tanto, nuestros datos no indican que la sarcopenia aumente el riesgo de fracturas y sugieren que el aumento de éstas en pacientes con osteoporosis sarcopénica se debe principalmente a la osteoporosis. De hecho, una revisión (177) de los estudios realizados sobre este tema indica que el impacto de la sarcopenia en el desarrollo de fracturas es controvertido, ya que se han publicado datos en ambas direcciones. Beaudart et al. (227) también señalan que la evidencia de relación entre la sarcopenia y las fracturas no es consistente.

V.6 Fragilidad, osteoporosis y sarcopenia

Tan solo 5 pacientes (1 varón y 4 mujeres) presentaron de manera concomitante fragilidad, sarcopenia y osteoporosis densitométrica, mientras que la fragilidad, la sarcopenia y las fracturas coincidieron en 9 pacientes (5 varones y 4 mujeres). No se pudo demostrar la existencia de una asociación entre la osteoporosis (definida por DMO) sarcopénica y la fragilidad (OR: 1,77 [0,65-4,80]; $p=0,259$), ni entre la fragilidad osteopórotica (definida por DMO) y la sarcopenia (OR: 1,46 [0,54-3,95]; $p=0,44$). Sin embargo, sí que se apreció la existencia de una asociación entre la coexistencia de fracturas y sarcopenia, por una parte, y la fragilidad, por otra (OR: 2,68 [1,35-5,32]; $p=0,04$), así como entre la coexistencia de fracturas y fragilidad, por una parte, y la sarcopenia, por otra (OR: 3,18 [1,40-7,23]; $p=0,005$). Se comprueba por lo tanto que existe asociación estadísticamente significativa entre las tres entidades -fragilidad, sarcopenia y fracturas-, lo que no ocurre cuando las entidades consideradas son fragilidad, sarcopenia y osteoporosis densitométrica ($T < -2,5$). Estos resultados serían concordantes con lo que se ha comentado previamente acerca de la relación entre la fragilidad y la masa ósea o el riesgo de fracturas.

Varios estudios han propuesto que la sarcopenia y la osteoporosis están asociadas con el estado de fragilidad. Sin embargo, no se ha podido determinar si esta asociación es con la baja DMO y la masa magra apendicular baja, individualmente, o con la asociación de osteoporosis/sarcopenia (228,229). En un estudio llevado a cabo entre 250 mujeres de 76 a 86 años, pertenecientes al Women Health and Aging—observational Study II (WHAS II), se observó que las mujeres frágiles tenían más sarcopenia y osteopenia severa/osteoporosis ($T < -2$) en comparación con las ancianas prefrágiles y no frágiles, aunque sin alcanzar la significación estadística (157). Sin embargo, cuando

estaban presentes la sarcopenia y la osteopenia severa/osteoporosis, la probabilidad de fragilidad aumentaba sustancialmente. Conviene, sin embargo, señalar que las mujeres incluidas en este estudio eran casi diez años mayores que las nuestras (79 vs 71 años) y que los criterios diagnósticos utilizados fueron diferentes. En cualquier caso, estos resultados, al igual que la asociación entre la fragilidad, las fracturas osteoporóticas y la sarcopenia que observamos en nuestro estudio, plantea la posibilidad de considerar el diagnóstico concomitante de sarcopenia y fracturas, a la hora de estimar el riesgo de fragilidad en la población de edad avanzada, ya que, en muchos casos, la evaluación de los criterios de fragilidad puede resultar difícil en la práctica clínica diaria.

El escaso número de pacientes con fragilidad, sarcopenia y osteoporosis densitométrica en nuestro trabajo desaconseja realizar estudios estadísticos formales para comparar los componentes musculares y los valores de DMO cuando coinciden los tres procesos con los de cada proceso por separado; sin embargo, la inspección visual de los mismos parece indicar que en el primer caso son menores que en el segundo. Un comentario similar puede hacerse cuando la comparación se efectúa con la fragilidad sarcopénica, aunque no respecto a la osteoporosis sarcopénica.

V.7 Obesidad sarcopénica

La prevalencia de la obesidad en nuestra población definida por el IMC fue de 34,2%, mientras que la prevalencia de la definida por grasa fue de 52,7%. La prevalencia de la obesidad sarcopénica fue de 1,4% cuando se diagnosticó la obesidad mediante IMC y de 5,9% cuando se diagnosticó por porcentaje de masa grasa (4,2 veces mayor). El hecho de que la prevalencia de la obesidad sarcopénica sea superior cuando se diagnostica por IMC que por porcentaje de masa grasa puede atribuirse al hecho de que para el cálculo del IMC se tiene en cuenta el peso corporal (peso/m^2), en el que se incluye la masa muscular.

La prevalencia de obesidad sarcopénica que se ha comunicado en otros estudios es muy variable. Un estudio alemán (230) llevado a cabo en mujeres de más de 70 años utilizando la definición de sarcopenia de la EWGSOP encontró una prevalencia de obesidad sarcopénica de 0% cuando la obesidad se consideró por IMC y de 2,3% cuando se hizo por el criterio de porcentaje de masa grasa. Un reciente estudio realizado en la India (231) que ha aplicado los criterios de definición de sarcopenia de la EWGSOP 2 ha observado una prevalencia de obesidad sarcopénica en población mayor de 65 años de 3,8% en mujeres y de 6,7% en varones cuando la obesidad se diagnosticó por el IMC, y

de 5,7% en mujeres y de 6,7% en varones cuando se diagnosticó por el porcentaje grasa. Ambos estudios proporcionan unos datos similares a los nuestros. Sin embargo en otro estudio alemán (232) realizado en varones mayores de 65 años, con los criterios diagnósticos de sarcopenia del EWSGOP y de obesidad del IMC encontraron una prevalencia del 15,6%. En la misma línea, otro estudio realizado en población libanesa mayor de 60 años, en el que se evaluó la sarcopenia por la masa magra apendicular ajustada por el IMC y la obesidad por el porcentaje de grasa, encontró cifras de prevalencia del 33,5% en las mujeres y del 12,5% en los hombres (233).

En nuestro estudio, la OR para la asociación entre sarcopenia y obesidad definida por IMC fue de 0,18, altamente significativa ($p < 0,0001$) y de 0,58 para la asociación entre sarcopenia y obesidad definida por porcentaje de masa grasa, también estadísticamente significativa ($p = 0,003$). Es comprensible que la OR sea inferior cuando la obesidad se diagnostica en función del peso ($\text{IMC} = \text{peso}/\text{m}^2$), por la razón ya expuesta de que el peso está influido por la masa muscular. Por lo tanto, en la medida en que el peso contribuye al IMC, es menos probable que esta forma de obesidad se asocie con sarcopenia. En cualquier caso, parece que la sarcopenia y la obesidad tienden a no coincidir, como si la presencia de una de ellas redujera las posibilidades de padecer la otra. Recientemente se ha hecho hincapié en que la obesidad puede tener un efecto deletéreo sobre el músculo, ya que conduce a su infiltración por tejido graso, el cual produce adipocinas que son perjudiciales para las fibras musculares. La relación entre el tejido adiposo y el muscular, sin embargo, es más compleja que la provocada por la mera infiltración grasa de éste. Por ejemplo, en contra de la posible tendencia de la obesidad a asociarse con la sarcopenia, se ha afirmado que en la obesidad pueden producirse incrementos de la masa muscular esquelética como consecuencia de que el exceso de peso supone una mayor carga mecánica sobre los músculos para la realización de cualquier tipo de movimiento o ejercicio. Además, la excesiva ingesta calórica que ha llevado a la obesidad puede haber estado acompañada por una apreciable ingesta de proteínas. Por lo tanto, probablemente puedan distinguirse diferentes relaciones grasa-músculo dependiendo de los factores que hayan estado implicados. En cuanto a la salud ósea, las mediciones de la DMO en los pacientes con obesidad sarcopénica de nuestra cohorte -independientemente de los criterios utilizados para diagnosticar la obesidad- no fueron diferentes de las de los pacientes con obesidad o sarcopenia solas, ni de las de la población general. Los componentes musculares definitorios de sarcopenia, como era de esperar, mostraron o tendieron a mostrar valores más bajos que los de las personas obesas

sin sarcopenia, pero no que los de los pacientes sarcopénicos. Se discute si la obesidad sarcopénica debe considerarse una entidad clínica específica por sí misma (234), o si es sólo el resultado de la coincidencia y agregación de dos enfermedades diferentes e independientes -obesidad y sarcopenia- (235,236). Probablemente no hay una respuesta unívoca, de forma que tal vez la obesidad sarcopénica pueda considerarse una auténtica entidad clínica con ciertos fenotipos de obesidad, pero no con otros.

V.8 Obesidad osteoporótica sarcopénica

En nuestra población de estudio no se ha observado ningún caso de asociación entre sarcopenia, obesidad y osteoporosis (T score $\leq -2,5$) cuando la obesidad se diagnosticó por el IMC. Cuando se diagnosticó por el porcentaje de grasa, se identificaron ocho individuos en los que coincidieron los tres trastornos. Esto representa una prevalencia muy baja en el conjunto de la población (0,8%). No tenemos conocimiento de estudios que hayan abordado esta asociación. Sin embargo, se han publicado datos sobre la asociación de obesidad, sarcopenia y DMO con un T score $< -1,0$. Como era de esperar, los valores son más altos, y además muy variables, dependiendo de los criterios utilizados para definir los diversos trastornos y de la población estudiada. Oscilan entre el 4,1 (200) y el 19% (237), situándose los valores comunicados con más frecuencia en torno al 10-12 % (169,191,238). A efectos comparativos, y dado que la cifra del 0,8% observada en nuestro estudio hace referencia a la asociación de obesidad, sarcopenia y osteoporosis *sensu stricto* (T-score $\leq -2,5$), hemos calculado también la prevalencia de personas con obesidad, sarcopenia y T-score $< -1,0$ en la población estudiada por nosotros. La cifra encontrada fue de 4,0%.

La OR para la asociación de obesidad con osteoporosis sarcopénica fue baja (0,38; $p=0,026$). De acuerdo con ello, podemos concluir que al igual que hemos comentado respecto a la asociación de la sarcopenia con la obesidad, la osteoporosis sarcopénica no tiende a presentarse simultáneamente con la obesidad, sino todo lo contrario, tiende a no hacerlo. Respecto a la asociación de osteoporosis con obesidad sarcopénica, la OR no fue significativa (0,65; $p=0,28$). Parece por tanto que, respecto a este tipo de asociación, simplemente no existe tendencia en ningún sentido, a favor ni en contra, al igual que ocurre -en nuestra población- entre la osteoporosis y la sarcopenia

En los ocho pacientes en que la obesidad, la sarcopenia y la osteoporosis (T score $< -2,5$) se dieron juntas en nuestro estudio, aunque los componentes musculares que definen la sarcopenia y la densidad mineral ósea parecen presentar valores inferiores a

los de los trastornos individuales, mostraron un patrón similar al observado en los pacientes con osteoporosis sarcopénica. Por lo tanto, parece que, en este sentido, la obesidad no aporta mucho a la osteoporosis sarcopénica. Pang et al (239) tampoco han encontrado que la coincidencia de las tres enfermedades se acompañe de un deterioro funcional mayor que el que se da en la sarcopenia o la obesidad sarcopénica. Kolbasi et al (238) han señalado que no han observado asociación con un aumento de las caídas.

Al igual que en el caso de los trastornos combinados comentados anteriormente, es discutible hasta qué punto la obesidad osteoporótica sarcopénica puede considerarse una entidad clínica. Se necesitan estudios que demuestren que su repercusión clínica es peor que la debida a la suma de sus componentes.

V.9. Limitaciones del estudio

Nuestro trabajo presenta las limitaciones propias de los estudios transversales. Por lo tanto, no permite establecer relaciones causales. Además, se ha realizado en personas de una región concreta del norte de España, por lo que sus resultados pueden no ser extrapolables a otras partes del mundo o incluso a otras regiones de nuestro país. La población estudiada estaba integrada por personas no institucionalizadas, funcionalmente independientes y, por lo tanto, es posible que los resultados no sean aplicables a personas con mayor grado de fragilidad o dependencia. Sin embargo, estas limitaciones no disminuyen el interés de nuestros resultados, ya que el objetivo principal de nuestro estudio fue conocer los datos epidemiológicos de las asociaciones estudiadas en personas de nuestra región que viven en la comunidad. En particular, queremos destacar que, dada la escasez de estudios sobre la asociación de sarcopenia u obesidad con la osteoporosis *sensu stricto* ($T \leq -2,5$), creemos que nuestro estudio representa una importante contribución a este campo.

Por otra parte, aunque nuestro trabajo se ha llevado a cabo en una muestra amplia (1000 personas), la baja prevalencia de las asociaciones estudiadas ha hecho que el tamaño muestral correspondiente a alguna de estas asociaciones sea demasiado pequeño para poder valorar aspectos funcionales en profundidad. Esta dificultad es aún mayor si se estudia cada sexo por separado. Una de las conclusiones que, por ello, nuestro trabajo permite establecer, es que para poder caracterizar estas asociaciones en detalle es necesario partir de muestras de población más grandes.

V.10. Resumen y consideraciones finales

En definitiva, los resultados de nuestra Tesis pueden resumirse en tres tipos de consideraciones: a) la prevalencia de las asociaciones consideradas es baja; b) en consonancia con ello, y en contra de lo que actualmente se lee con frecuencia en la literatura médica, la tendencia a asociarse de sus elementos es escasa o incluso negativa (en el sentido de que la tendencia en algunos casos es a no asociarse, como si la presencia de uno de los elemento protegiera frente a la aparición del o de los otros); c) el comportamiento individual de los componentes de la sarcopenia y de la DMO en las diversas asociaciones es variable.

Tabla 36: Prevalencia, OR y significación estadística de las diferentes asociaciones planteadas en el presente estudio.

ENTIDADES	Prevalencia	OR	p de la OR
Asociación fragilidad - osteoporosis	2,6%	1,09	n/s
Asociación fragilidad- fracturas	3,2%	1,57	0,056
Asociación fragilidad- sarcopenia	4,0%	3,67	< 0,0001
Asociación osteoporosis- sarcopenia	2,8%	1,03	n/s
Asociación fracturas- sarcopenia	2,9%	1,38	n/s
Asociación fragilidad- osteoporosis sarcopenia	0,5%		
- Fragilidad con osteoporosis – sarcopenia		1,77	n/s
- Sarcopenia con fragilidad-osteoporosis		1,46	n/s
Asociación fragilidad- fracturas- sarcopenia	0,9%		
- Fragilidad con fracturas- sarcopenia		2,68	0,04
- Sarcopenia con fragilidad-fracturas		3,18	0,005
Asociación obesidad- sarcopenia			
- Obesidad por IMC sarcopenia	1,4%	0,18	<0,0001
- Obesidad por % grasa - sarcopenia	5,9%	0,58	0,003
Asociación obesidad por IMC- osteoporosis- sarcopenia	0,0%		
Asociación obesidad por % grasa- osteoporosis- sarcopenia	0,8%		
- Obesidad con osteoporosis- sarcopenia		0,38	0,026

- a) Prevalencia de las asociaciones- En la Tabla 35 se proporciona una visión conjunta de los valores de prevalencia de las asociaciones consideradas. Como se observa, se sitúan por debajo del 5-6%. Los valores más bajos, como es lógico, corresponden a las asociaciones triples, cuyas prevalencias son inferiores al 1%. Merecen subrayarse dos hechos. En primer lugar, aunque la prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población sea mayor que la de fracturas por fragilidad (20,1% vs 16,4%; $p=0,03$), las cifras de prevalencia de la asociación fragilidad-fractura tiende a ser superior a la de la asociación fragilidad-osteoporosis (3,2% vs 2,6%), si bien en este caso la diferencia no alcanza la significación estadística ($p=0,4$). Es decir, parece que la fragilidad tiende más a coincidir con las fracturas que con la osteoporosis densitométrica. En relación con ello, también las cifras nominales de prevalencia de la asociación fragilidad-fracturas-sarcopenia son mayores que las de la asociación fragilidad-osteoporosis-sarcopenia, aunque de nuevo la diferencia no es significativa (0,9% vs 0,5%; $p=0,28$). En cambio, la prevalencia de la asociación de la sarcopenia con la osteoporosis es similar a la de su asociación con las fracturas (2,8% y 2,9%; $p=0,89$). El segundo comentario que merece hacerse se refiere a las diferencias de prevalencia en las asociaciones con obesidad cuando ésta se expresa como IMC y cuando se expresa como porcentaje de grasa. La prevalencia de la asociación obesidad-sarcopenia es mayor cuando la obesidad se diagnostica por porcentaje de grasa que cuando se hace por IMC. Otro tanto ocurre con la asociación obesidad-osteoporosis sarcopenia.
- b) *Odds ratios*.- La escasa prevalencia de las asociaciones guarda relación con el hecho de que los trastornos que integran las mismas en general no tienden a asociarse. Si consideramos, en primer lugar, las asociaciones binarias, observamos que la OR no es significativa para las asociaciones fragilidad-osteoporosis ni sarcopenia-osteoporosis (tampoco para la asociación sarcopenia-fracturas) y se encuentra en los límites de la significación para la asociación fragilidad-fracturas. Es significativa para la asociación obesidad-sarcopenia (cualquiera que sea el criterio con que se diagnostique aquella), pero con una OR inferior a 1,0, lo que indica que de hecho la obesidad y la sarcopenia tienden a no coincidir, como si el organismo evitara padecer ambas conjuntamente. La única asociación que hemos observado que tiende a darse de forma significativa con una OR superior a la unidad es la de la fragilidad con la sarcopenia.

En el caso de las asociaciones de tres trastornos, hemos valorado simplemente la OR de uno de ellos con el conjunto de los otros dos. No es significativa la asociación de la fragilidad con el conjunto de osteoporosis y sarcopenia, pero, sí lo es la asociación de fragilidad con el binomio fracturas-sarcopenia (con un valor superior a la unidad). Por el contrario, la asociación de obesidad con el conjunto osteoporosis-sarcopenia es significativa, pero de nuevo con una OR muy inferior a la unidad, que de nuevo indica un rechazo del organismo a dicha asociación.

- c) Comportamiento individual de los componentes de la sarcopenia y de la DMO en las diversas asociaciones-. En general, no hemos observado que dicho comportamiento haya sido diferente al que se advierte en los trastornos individuales que integran la asociación. Así, la DMO en los enfermos con la asociación de fragilidad y osteoporosis no es menor que en los pacientes que sólo tienen osteoporosis, ni en los pacientes con fragilidad y sarcopenia los componentes musculares de la sarcopenia son menores de los que se detectan en los enfermos que sólo tienen esta última entidad. En los pacientes con osteoporosis sarcopénica la DMO es similar a la de los enfermos osteoporóticos, y de los componentes musculares, sólo la masa muscular es inferior en la asociación que en la sarcopenia (la fuerza muscular lo es también antes de ajustar por la edad y el sexo, pero esa diferencia desaparece al realizar el ajuste). Y en la obesidad sarcopénica la DMO no es inferior a la de cada trastorno individual, ni los parámetros musculares son inferiores a los de la sarcopenia. De las asociaciones triples prácticamente no podemos sacar conclusiones por el escaso tamaño muestral de las mismas: cinco personas en el caso de la fragilidad junto a osteoporosis sarcopénica, y ocho en el de obesidad osteoporótica sarcopénica. No obstante, podemos apuntar respecto a la primera que los componentes musculares y los valores de DMO tienden a ser menores que en los trastornos individuales y en la fragilidad sarcopénica, pero no que en la osteoporosis sarcopénica. Y respecto a la segunda, que los componentes musculares tienden a ser menores que en los trastornos individuales y la obesidad sarcopénica, pero no que en la osteoporosis sarcopénica, sin diferencias en la DMO.

VI- CONCLUSIONES

1. En la población estudiada por nosotros, representativa de la Comunidad de Cantabria, la prevalencia de fragilidad, sarcopenia y osteoporosis ha sido similar a la descrita en otras poblaciones semejantes valoradas con criterios análogos. En concreto:

a) La prevalencia de la fragilidad ha sido del 12,1%, y la de prefragilidad del 76,9%

b) La prevalencia de la sarcopenia ha sido del 14,1%, y la de presarcopenia del 40,3%

c) La prevalencia de la osteoporosis densitométrica ha sido del 20,4%.

d) La prevalencia de fracturas por fragilidad ha sido del 16,4%. La osteoporosis densitométrica y las fracturas por fragilidad se han dado conjuntamente sólo en un 5,6% de la población, lo que significa que sólo un tercio de las personas con fractura por fragilidad presentaba osteoporosis densitométrica. La existencia de uno u otro de estos dos trastornos (es decir, de osteoporosis en sentido amplio) se ha dado en un 31,2% de los sujetos.

2. En relación al comportamiento de la DMO y de los parámetros musculares,

a) Entre los pacientes con fragilidad y las personas sin ella no hemos observado diferencias en la DMO. Sin embargo, los primeros presentaron menor masa y fuerza musculares, y tendieron a presentar una mayor prevalencia de fracturas.

b) Entre los pacientes con sarcopenia y las personas sin ella no hemos observado diferencias en la DMO ni en la prevalencia de fracturas

c) En cambio, entre los pacientes con osteoporosis y las personas sin ella hemos observado diferencias en los parámetros musculares: en concreto, una masa muscular menor.

3. La prevalencia de los trastornos mixtos dobles -por coincidencia de dos de los trastornos individuales comentados- ha sido baja, y similar a la publicada por algunos autores, aunque diferente de la publicada por otros, lo que en parte puede depender de las características de la población estudiada, pero en parte se debe a la diferencia de criterios diagnósticos utilizados.

- a) La prevalencia de la asociación de fragilidad y osteoporosis densitométrica ha sido del 2,6%.
- b) La prevalencia de la asociación de fragilidad y fracturas ha sido del 3,2%.
- c) La prevalencia de la asociación de fragilidad y sarcopenia ha sido del 4,0%.
- d) La prevalencia de la asociación de sarcopenia y osteoporosis ha sido del 2,8%.
- e) La prevalencia de la asociación de sarcopenia y fracturas por fragilidad ha sido del 2,9%.

4. La tendencia a la asociación de los trastornos individuales para dar lugar a los trastornos mixtos dobles ha variado de unos casos a otros. En concreto:

- a) La fragilidad no ha mostrado tendencia a asociarse con la osteoporosis densitométrica; ha mostrado tendencia a hacerlo con las fracturas osteoporóticas con una p en los límites de la significación estadística; y se ha asociado claramente, y de forma directa, con la sarcopenia.
- b) La sarcopenia no ha mostrado tendencia a asociarse con la osteoporosis ni con las fracturas por fragilidad. Sin embargo, hemos observado que la masa muscular en los pacientes con osteoporosis es inferior que en las personas sin ella; hemos observado también una relación significativa entre la masa muscular y la DMO en cadera.

5. El análisis de los parámetros musculares y óseos en los trastornos mixtos dobles que venimos comentando ha revelado que dichos parámetros no están más alterados que en los trastornos individuales que los integran, con la excepción de la masa muscular en la osteoporosis sarcopénica, que muestra un deterioro mayor que en la sarcopenia.

6. Respecto a la prevalencia de los trastornos mixtos de tres componentes por padecimiento simultáneo de fragilidad, sarcopenia y osteoporosis, o de fragilidad, sarcopenia y fracturas por fragilidad, sus valores han sido muy bajos: de un 0,5% en el primer caso (es decir, se ha dado sólo en 5 de las 1000 personas estudiadas), y de un 0,9% en el segundo (sólo 9 personas).

7. En cuanto a la posible tendencia a la asociación de los trastornos individuales para dar lugar a los trastornos de tres componentes que acabamos de comentar, no hemos observado tal tendencia cuando en el conjunto figura la osteoporosis densitométrica, pero

sí cuando en su lugar figuran las fracturas por fragilidad. La fragilidad parece, pues, más ligada a las fracturas que a la osteoporosis densitométrica.

8. Los parámetros musculares y óseos en la fragilidad sarcopénica osteoporótica no se han analizado comparativamente mediante un estudio estadístico formal por su pequeño tamaño muestral, pero la inspección visual de los resultados sugiere que en ella la masa muscular, y tal vez la fuerza muscular, son inferiores a las de los trastornos individuales, y a las de la fragilidad sarcopénica; no se aprecian, en cambio, diferencias en el resto de los parámetros. Y no se observó diferencia en ningún parámetro con la osteoporosis sarcopénica.

9. En relación con la obesidad sarcopénica, de nuestro estudio puede concluirse lo siguiente:

- a) Su prevalencia cuando la obesidad se diagnostica por IMC ha sido del 1,4% y cuando lo es por el porcentaje de grasa, del 5,9%.
- b) El cálculo de la OR para la asociación de sarcopenia y obesidad, tanto se defina ésta por el IMC como por el porcentaje de grasa, muestra un valor significativo inferior a la unidad, de manera que entre ambos trastornos se da una asociación inversa o negativa, como si el padecimiento de uno de ellos fuera incompatible con el desarrollo del otro. La OR fue menor cuando la obesidad se definió por el IMC (cabría decir -en términos funcionales- que la incompatibilidad fue mayor), lo que es atribuible a que éste depende en parte de la masa muscular.

10. Respecto a la obesidad sarcopénica osteoporótica, debe señalarse que:

- a) No se observó ningún caso de la misma cuando la obesidad se definió por el IMC, y únicamente 8 casos (lo que significa una prevalencia del 0,8%) cuando se definió por el porcentaje de grasa. De nuevo, esta diferencia es atribuible a que el IMC está influido por la masa muscular.
- b) La OR entre obesidad definida por porcentaje de grasa y la osteoporosis sarcopénica es significativa, con un valor inferior a la unidad, por lo que cabe hacer un comentario similar al realizado para la asociación de sarcopenia y obesidad.

11. Los parámetros musculares y óseos en la obesidad sarcopénica osteoporótica no se han analizado comparativamente mediante un estudio estadístico formal por la insuficiencia del tamaño muestral, pero la inspección visual de los resultados sugiere que la masa muscular, y tal vez la fuerza muscular, son inferiores a las de los trastornos individuales y a las de la obesidad sarcopénica, pero no a las de la osteoporosis sarcopénica; no se han apreciado diferencias en el resto de los parámetros.

VII- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W. C., Doehner, W., Evans, J., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Katz, P. R., Malmstrom, T. K., McCarter, R. J., Gutierrez Robledo, L. M., Rockwood, K., von Haehling, S., Vandewoude, M. F., & Walston, J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14 (6): 392–397.
- 2- Dent, E., Martin, F. C., Bergman, H., Woo, J., Romero-Ortuno, R., & Walston, J. D. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019; 394 (10206):1376–1386.
- 3- Dent, E., Morley, J. E., Cruz-Jentoft, A. J., Arai, H., Kritchevsky, S. B., Guralnik, J., Bauer, J. M., Pahor, M., Clark, B. C., Cesari, M., Ruiz, J., Sieber, C. C., Aubertin-Leheudre, M., Waters, D. L., Visvanathan, R., Landi, F., Villareal, D. T., Fielding, R., Won, C. W., Theou, O., Vellas, B. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging* 2018; 22 (10): 1148–1161.
- 4- Frieswijk, N., Buunk, B. P., Steverink, N., & Slaets, J. P. The interpretation of social comparison and its relation to life satisfaction among elderly people: does frailty make a difference?. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004; 59 (5): 250–P257.
- 5- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 1994; 150 (4): 489–495.
- 6- Gill, T. M., Allore, H., Holford, T. R., & Guo, Z. The development of insidious disability in activities of daily living among community-living older persons. *Am J Med* 2004; 117 (7): 484–491.
- 7- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): M146–M156.
- 8- Gómez Pavón, J., Alcaraz López, C., Cristoffori, G., Aguado, R., Ares Conde, B. -Tipología del paciente anciano. Valoración geriátrica integral y criterios de calidad asistencial. *Medicine. Enfermedades geriátricas* 2018; 12 (62): 3627-3636.
- 9- Rockwood, K., Mitnitski, A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62 (7): 722–727.
- 10- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., Rockwood, K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001; (1): 323–336.

- 11-Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., Mitnitski, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173 (5): 489–495.
- 12-Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Cawthon, P. M., Fink, H. A., Taylor, B. C., Cauley, J. A., Dam, T. T., Marshall, L. M., Orwoll, E. S., Cummings, S. R., & Osteoporotic Fractures in Men Research Group. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (3): 492–498.
- 13-Ensrud, K E, Ewing S K, Taylor B C, Fink H A, Cawthon P M, Stone K L, Cummings SR. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168(4), 382-389).
- 14-Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., Rockwood, K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; 35 (5): 526–529.
- 15-Morley, J. E., Malmstrom, T. K., Miller, D. K. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16 (7): 601–608.
- 16-Pilotto, A., Rengo, F., Marchionni, N., Sancarlo, D., Fontana, A., Panza, F., Ferrucci, L., & FIRI-SIGG Study Group. Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of frailty instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients. *PloS one* 2012; 7 (1): e29090.
- 17-Gobbens, R. J., van Assen, M. A., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., Schols, J. M. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11 (5): 344–355.
- 18-Raïche, M., Hébert, R., & Dubois, M. F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47 (1): 9–18.
- 19-Peters, L. L., Boter, H., Buskens, E., Slaets, J. P. Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13 (6): 546–551.
- 20-Hébert, R., Bravo, G., Korner-Bitensky, N., Voyer, L. Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline. *Age Ageing* 1996; 25 (2): 159–167.
- 21-Vellas, B., Balardy, L., Gillette-Guyonnet, S., Abellan Van Kan, G., Ghisolfi-Marque, A., Subra, J., Bismuth, S., Oustric, S., Cesari, M. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging* 2013; 17 (7): 629–631.

- 22- Dent, E., Kowal, P., Hoogendijk, E. O. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med* 2016; 31 (1): 3–10.
- 23- Bouillon, K., Kivimaki, M., Hamer, M., Sabia, S., Fransson, E. I., Singh-Manoux, A., Gale, C. R., Batty, G. D. Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr* 2013; 13: 64.
- 24- Ibrahim, K., Howson, F., Culliford, D. J., Sayer, A. A., Roberts, H. C. The feasibility of assessing frailty and sarcopenia in hospitalised older people: a comparison of commonly used tools. *BMC Geriatr* 2019; 19 (1): 42.
- 25- Heuberger R. A. The frailty syndrome: a comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2011; 30 (4): 315–368.
- 26- Puts, M. T., Lips, P., Deeg, D. J. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr* 2005; 53 (1): 40–47.
- 27- O’Caoimh, R., Galluzzo, L., Rodríguez-Laso, Á., Van der Heyden, J., Ranhoff, A. H., Lamprini-Koula, M., Ciutan, M., López-Samaniego, L., Carcaillon-Bentata, L., Kennelly, S., Liew, A., & Work Package 5 of the Joint Action ADVANTAGE. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita* 2018; 54 (3): 226–238.
- 28- Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., Oude Voshaar, R. C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (8): 1487–1492.
- 29- Hoogendijk, E. O., Rockwood, K., Theou, O., Armstrong, J. J., Onwuteaka-Philipsen, B. D., Deeg, D., Huisman, M. Tracking changes in frailty throughout later life: results from a 17-year longitudinal study in the Netherlands. *Age Ageing* 2018; 47 (5) 727–733.
- 30- Gale, C. R., Cooper, C., Sayer, A. A. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 2015; 44 (1): 162–165.
- 31- Santos-Eggimann, B., Cuénoud, P., Spagnoli, J., Junod, J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64 (6): 675–681.
- 32- Alcalá, M. V., Puime, A. O., Santos, M. T., Barral, A. G., Montalvo, J. I., Zunzunegui, M. V. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria* 2010; 42 (10): 520–527.

- 33- Garcia-Garcia, F. J., Gutierrez Avila, G., Alfaro-Acha, A., Amor Andres, M. S., De Los Angeles De La Torre Lanza, M., Escribano Aparicio, M. V., Humanes Aparicio, S., Larrion Zugasti, J. L., Gomez-Serranillo Reus, M., Rodriguez-Artalejo, F., Rodriguez-Manas, L., & Toledo Study Group. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging* 2010; 15 (10): 852–856.
- 34- Jürschik, P., Nunin, C., Botigué, T., Escobar, M. A., Lavedán, A., Viladrosa, M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55 (3): 625–631.
- 35- Abizanda, P., Sánchez-Jurado, P. M., Romero, L., Paterna, G., Martínez-Sánchez, E., Atienzar-Núñez, P. Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the Frailty and Dependence in Albacete study. *J Am Geriatr Soc* 2011, 59 (7): 1356–1359
- 36- González-Vaca, J., de la Rica-Escuín, M., Silva-Iglesias, M., Arjonilla-García, M. D., Varela-Pérez, R., Oliver-Carbonell, J. L., Abizanda, P. Frailty in INstitutionalized older adults from ALbacete. The FINAL Study: rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas* 2014; 77 (1): 78–84.
- 37- Ferrer, A., Badia, T., Formiga, F., Sanz, H., Megido, M. J., Pujol, R., Octabaiz Study Group. Frailty in the oldest old: prevalence and associated factors. *J Am Geriatr Soc* 2013, 61 (2): 294–296.
- 38- Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Rodríguez-Mañas, L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol* 2020; 35 (1): 101513.
- 39- Chen, X., Mao, G., Leng, S. X. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014; 9 (1): 433–441.
- 40- Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M., Harris, T. B. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57 (5): M326–M332.
- 41- Reiner, A. P., Aragaki, A. K., Gray, S. L., Wactawski-Wende, J., Cauley, J. A., Cochrane, B. B., Kooperberg, C. L., Woods, N. F., LaCroix, A. Z. Inflammation and thrombosis biomarkers and incident frailty in postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122 (10): 947–954.
- 42- Liu, L. K., Lee, W. J., Liu, C. L., Chen, L. Y., Lin, M. H., Peng, L. N., Chen, L. K. (2013). Age-related skeletal muscle mass loss and physical performance in Taiwan: implications to diagnostic strategy of sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13 (4): 964–971.

- 43- Rockwood, K., & Bergman, H. FRAILTY: A Report from the 3(rd) Joint Workshop of IAGG/WHO/SFGG, Athens, January. *Can Geriatr J.* 2012; 15 (2): 31–36.
- 44- Shardell, M., Hicks, G. E., Miller, R. R., Kritchevsky, S., Andersen, D., Bandinelli, S., Cherubini, A., Ferrucci, L. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64 (1): 69–75.
- 45- Alvarez-Ríos, A. I., Guerrero, J. M., García-García, F. J., Rodríguez-Mañas, L., Medrano-Campillo, P., de la Torre Lanza, M. A., Alvarez-Sánchez, N., Carrillo-Vico, A. Associations between frailty and serum N-terminal propeptide of type I procollagen and 25-hydroxyvitamin D in older Spanish women: The Toledo Study for Healthy Aging. *Exp Gerontol* 2015; 69 (1): 79–84.
- 46- Wang, G. C., Kao, W. H., Murakami, P., Xue, Q. L., Chiou, R. B., Detrick, B., McDyer, J. F., Semba, R. D., Casolaro, V., Walston, J. D., Fried, L. P. Cytomegalovirus infection and the risk of mortality and frailty in older women: a prospective observational cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 171 (10): 1144–1152.
- 47- Leng, S. X., Qu, T., Semba, R. D., Li, H., Yao, X., Nilles, T., Yang, X., Manwani, B., Walston, J. D., Ferrucci, L., Fried, L. P., Margolick, J. B., Bream, J. H. Relationship between cytomegalovirus (CMV) IgG serology, detectable CMV DNA in peripheral monocytes, and CMV pp65(495-503)-specific CD8+ T cells in older adults. *Age (Dordr)* 2011; 33 (4): 607–614.
- 48- Abizanda Soler P. Actualización en fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010; 45 (2): 106–110.
- 49- Serra- Prat., Paiol, M., Vico, J., Palomera, E., Sist, X., Cabré, M. Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatr Med* 2016; 7 (6): 531-537.
- 50- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Allore, H. G., Han, L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006; 166 (4): 418–423.
- 51- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., Garry, P. J., Lindeman, R. D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (8): 755–763.
- 52- Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A. J., Maggi, S. Sarcopenia and fragility fractures. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49 (1): 111–117.
- 53- Frontera, W. R., Hughes, V. A., Fielding, R. A., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., Roubenoff, R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J App Physiol* 2000; 88(4): 1321–1326.

- 54- Newman, A. B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E., Goodpaster, B., Nevitt, M., Kritchevsky, S. B., Tylavsky, F. A., Rubin, S. M., Harris, T. B., Health ABC Study Investigators. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (11): 1602–1609.
- 55- Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., Boirie, Y., Bosaeus, I., Cederholm, T., Costelli, P., Fearon, K. C., Laviano, A., Maggio, M., Rossi Fanelli, F., Schneider, S. M., Schols, A., Sieber, C. C. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29 (2): 154–159.
- 56- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., Abellan van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., De Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., Zamboni, M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Dir Assoc* 2011; 12 (4): 249–256.
- 57- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64)
- 58- Studenski, S. A., Peters, K. W., Alley, D. E., Cawthon, P. M., McLean, R. R., Harris, T. B., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Fragala, M. S., Kenny, A. M., Kiel, D. P., Kritchevsky, S. B., Shardell, M. D., Dam, T. T., Vassileva, M. T. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014, 69 (5): 547–558.
- 59- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412–423.
- 60- Clark, B. C., Manini, T. M. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63 (8): 829–834.
- 61- Kreisberg, R. A., Bowdoin, B., Meador, C. K. Measurement of muscle mass in humans by isotopic dilution of creatine-14C. *J Appl Physiol* 1970; 28 (3): 264–267.

- 62- Lee, S. Y., Gallagher, D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (5): 566–572.
- 63- Edwards, M. H., Buehring, B. Novel Approaches to the Diagnosis of Sarcopenia. *J Clin Densitom* 2015; 18 (4): 472–477.
- 64- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing 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; 48 (1): 16–31.
- 65- Melton, L. J., 3rd, Khosla, S., Crowson, C. S., O'Connor, M. K., O'Fallon, W. M., Riggs, B. L. (2000). Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr*; 48 (6): 625–630.
- 66- Beudart, C., Reginster, J. Y., Slomian, J., Buckinx, F., Dardenne, N., Quabron, A., Slangen, C., Gillain, S., Petermans, J., Bruyère, O. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Exp Gerontol* 2015; 61 (1): 31–37.
- 67- Akune, T., Muraki, S., Oka, H., Tanaka, S., Kawaguchi, H., Nakamura, K., Yoshimura, N. Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int* 2014; 25 (3): 1081–1088.
- 68- Lee, W. J., Liu, L. K., Peng, L. N., Lin, M. H., Chen, L. K., ILAS Research Group. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14 (7): 528.e1–528.e5287.
- 69- Khongsri, N., Tongsuntud, S., Limampai, P., Kuptniratsaikul, V. The prevalence of sarcopenia and related factors in a community-dwelling elders Thai population. *Osteoporos Sarcopenia* 2016; 2 (2): 110–115.
- 70- Morley, J. E., Baumgartner, R. N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K. S. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137 (4): 231–243.
- 71- Tankó, L. B., Movsesyan, L., Mouritzen, U., Christiansen, C., Svendsen, O. L. Appendicular lean tissue mass and the prevalence of sarcopenia among healthy women. *Metabolism* 2002; 51 (1): 69–74.
- 72- Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., Kenny, A. M. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57 (12): M772–M777.

- 73- Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J., Visser, M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006; 119 (6): 526.e9–526.e5.26E17.
- 74- Zengin, A., Jarjou, L. M., Prentice, A., Cooper, C., Ebeling, P. R., Ward, K. A. The prevalence of sarcopenia and relationships between muscle and bone in ageing West-African Gambian men and women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9 (5): 920–928.
- 75- Espinel, C., Ramírez- García, E., García- Peña, C., Salvá, A., Ruiz- Arregui, L., Cárdenas- Bahena, A., Sánchez- García, S. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people of Mexico City using the EGWSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) diagnostic criteria. *JCSM Clinical Reports* 2 2017; (2): 1-9
- 76- Patel, H. P., Syddall, H. E., Jameson, K., Robinson, S., Denison, H., Roberts, H. C., Edwards, M., Dennison, E., Cooper, C., Aihie Sayer, A. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing* 2013; 42 (3): 378–384.
- 77- Volpato, S., Bianchi, L., Cherubini, A., Landi, F., Maggio, M., Savino, E., Bandinelli, S., Ceda, G. P., Guralnik, J. M., Zuliani, G., Ferrucci, L. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (4): 438–446.
- 78- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L. K., Fielding, R. A., Martin, F. C., Michel, J. P., Sieber, C., Stout, J. R., Studenski, S. A., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M., Cederholm, T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*; 43(6): 748–759.
- 79- Rodríguez-Rejón A.I., Ruiz-López M.D., Artacho Martín-Lagos R. Diagnóstico y prevalencia de sarcopenia en residencias de mayores: EWGSOP2 frente al EWGSOP1. *Nutr Hosp.* 2019; 36 (5):1074-1080.
- 80- Salvà, A., Serra-Rexach, J. A., Artaza, I., Formiga, F., Rojano I Luque, X., Cuesta, F., López-Soto, A., Masanés, F., Ruiz, D., Cruz-Jentoft, A. J. La prevalencia de sarcopenia en residencias de España: comparación de los resultados del estudio multicéntrico ELLI con otras poblaciones. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51 (5): 260–264.
- 81- Moral- Moral. Estudio sobre la prevalencia de la sarcopenia en una unidad hospitalaria de pacientes crónicos. [Proyecto de fin de carrera]. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; 2013. <https://ddd.uab.cat/record/114748>.

- 82- Rubio-Maicas, C., Duarte- Alfonso, E., Beseler, M.R., Moreno, I. Prevalence of sarcopenia in a media and long stay Unit. *Rev Clin Esp* 2014; 214 (6): 303-8.
- 83- 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. *Nutrición Hospitalaria* 2019, 36(4), 813-818.
- 84- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., Ross, R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md.: 1985) 2000; 89 (1): 81–88.
- 85- Latham. NK, Bennett. DA, Stretton. CM, Anderson. CS. Systematic Review of Progressive Resistance Strength Training in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59 (1): 48-61
- 86- Rooks, D., Praestgaard, J., Hariry, S., Laurent, D., Petricoul, O., Perry, R. G., Lach-Trifilieff, E., Roubenoff, R. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65 (9): 1988–1995.
- 87- Bischoff, H. A., Borchers, M., Gudat, F., Duermueller, U., Theiler, R., Stähelin, H. B., Dick, W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33 (1): 19–24.
- 88- Kupisz-Urbańska, M., Płudowski, P., Marcinowska-Suchowierska, E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1247.
- 89- Binkley, N., Krueger, D., Buehring, B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporos Int* 2013; 24 (12): 2955–2959.
- 90- Tieland, M., van de Rest, O., Dirks, M. L., van der Zwaluw, N., Mensink, M., van Loon, L. J., de Groot, L. C. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13 (8): 720–726.
- 91- Dodds, R., Sayer, A. A. Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clin Med (London, England)* 2015; 15 Suppl 6: s88–s91.
- 92- Elkina, Y., von Haehling, S., Anker, S. D., Springer, J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2 (3): 143–151.

- 93- Ottenbacher, K.J., Ottenbacher, M., Ottenbacher, A., Alfaro Acha, A. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (11): 1666-73.
- 94- Dalton, J. T., Barnette, K. G., Bohl, C. E., Hancock, M. L., Rodriguez, D., Dodson, S. T., Morton, R. A., Steiner, M. S. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2 (3): 153–161
- 95- He Y, Xie W, Li H, Jin H, Zhang Y, Li Y. Cellular Senescence in Sarcopenia: Possible Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 9:793088.
- 96- Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin la Fund Española Reumatol* (2010); 11(1):14–23.
- 97- Papadopoulou S. K. (2020). Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1293.
- 98- Nass, R., Pezzoli, S. S., Oliveri, M. C., Patrie, J. T., Harrell, F. E., Jr, Clasey, J. L., Heymsfield, S. B., Bach, M. A., Vance, M. L., Thorner, M. O. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149 (9): 601–611.
- 99- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6):785-795.
- 100- Kanis, J. A., Oden, A., Johnell, O., Jonsson, B., de Laet, C., Dawson, A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12 (5): 417–427.
- 101- Siris, E. S., Adler, R., Bilezikian, J., Bolognese, M., Dawson-Hughes, B., Favus, M. J., Harris, S. T., Jan de Beur, S. M., Khosla, S., Lane, N. E., Lindsay, R., Nana, A. D., Orwoll, E. S., Saag, K., Silverman, S., Watts, N. B. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014; 25 (5): 1439–1443.
- 102- OMS | España. WHO [Internet Available from: <https://www.who.int/countries/esp/es/>
- 103- Sanfélix-Genovés, J., Reig-Molla, B., Sanfélix-Gimeno, G., Peiró, S., Graells-Ferrer, M., Vega-Martínez, M., Giner, V. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis

in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone* 2010; 47 (3): 610–616.

- 104- Olmos, J. M., Hernández, J. L., Martínez, J., Pariente, E., Castillo, J., Prieto-Alhambra, D., & González-Macías, J. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 2018; 36 (1): 103–110.
- 105- Sanfélix-Genovés, J., Sanfélix-Gimeno, G., Peiró, S., Hurtado, I., Fluixà, C., Fuertes, A., Campos, J. C., Giner, V., Baixauli, C. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int* 2013; 24 (3): 1045–1055.
- 106- Sosa Henríque, M. “Osteoporosis” *Medicine*. 2006; 9 Extr. 1: 15-8 1
- 107- Mitchell, P.J., Chan, D.D., Lee, J.K., Tabu, I., Alpuerto, B.B. The global burden of fragility fractures -what are the differences, and were are the gaps. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022; 36(3): 101777.
- 108- Costa, A. G., Wyman, A., Siris, E. S., Watts, N. B., Silverman, S., Saag, K. G., Roux, C., Rossini, M., Pfeilschifter, J., Nieves, J. W., Netelenbos, J. C., March, L., LaCroix, A. Z., Hooven, F. H., Greenspan, S. L., Gehlbach, S. H., Díez-Pérez, A., Cooper, C., Compston, J. E., Chapurlat, R. D., Adami, S. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *PloS One* 2013; 8 (12): e83306.
- 109- Cooper, C., Campion, G., Melton, L. J., 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2(6), 285–289.
- 110- Genant HK, Bouxsein ML, Díez-Pérez A, Messina O. Documento oficial de la fundación internacional de osteoporosis (IOF) 2011; Iniciativa de fractura vertebral. *Actual Osteol*. 2011; 7(2): 97-100.
- 111- Cooper, C., Cole, Z. A., Holroyd, C. R., Earl, S. C., Harvey, N. C., Dennison, E. M., Melton, L. J., Cummings, S. R., Kanis, J. A., & IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22 (5): 1277–1288.
- 112- Kanis, J. A., Odén, A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Wahl, D. A., 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; 23 (9): 2239–2256.
- 113- Ballane, G., Cauley, J. A., Luckey, M. M., El-Hajj Fuleihan, G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2017; 28 (5): 1531–1542.

- 114- Harvey, N., Curtis E., Dennison E., Cooper, C. The epidemiology of osteoporosis fractures. En: Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, Juliet Compston J, Bauer DC, Ebeling PR, et al Eds. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. New York, American Society for Bone and Mineral Research 2018. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism* 2018; 50 (1): 398-404.
- 115- Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., Abrahamsen, B., Al-Daghri, N. M., Brandi, M. L., Cannata-Andia, J., Cortet, B., Dimai, H. P., Ferrari, S., Hadji, P., Harvey, N. C., Kraenzlin, M., Kurth, A., McCloskey, E., Minisola, S., Thomas, T., Reginster, J. Y., & European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int* 2017; 28 (7): 2023–2034.
- 116- Alvarez-Nebreda, M. L., Jiménez, A. B., Rodríguez, P., Serra, J. A. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42 (2): 278–285.
- 117- Kanis, J. A., Johnell, O., De Laet, C., Jonsson, B., Oden, A., Ogelsby, A. K. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* (2002), 17(7), 1237–1244
- 118- Hernández, J. L., Olmos, J. M., Alonso, M. A., González-Fernández, C. R., Martínez, J., Pajarón, M., Llorca, J., González-Macías, J. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006; 17 (3): 464–470.
- 119- Hasserijs, R., Karlsson, M. K., Nilsson, B. E., Redlund-Johnell, I., Johnell, O., & European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003; 14 (1): 61–68.
- 120- Naves, M., Díaz-López, J.B., Gómez-Alonso, C., Altadill, A., Rodríguez, A., & Cannata, J.B.. Study of incidence of osteoporotic fractures in a cohort of individuals older than 50 years from Asturias, Spain, after a 6 year follow-up period. *Med Clin (Barc)* 2000; 115 (17):650-653
- 121- Genant, H. K., Jergas, M., Palermo, L., Nevitt, M., Valentin, R. S., Black, D., Cummings, S. R. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (7): 984–996.
- 122- O'Neill, T. W., Felsenberg, D., Varlow, J., Cooper, C., Kanis, J. A., Silman, A. J. The prevalence of vertebral deformity in european men and

- women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (7): 1010–1018.
- 123- Hernández, J. L., Olmos, J. M., Pariente, E., Martínez, J., Valero, C., García-Velasco, P., Nan, D., Llorca, J., & González-Macías, J. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause* 2010; 17 (5): 955–961.
- 124- O'Neill, T. W., Cooper, C., Finn, J. D., Lunt, M., Purdie, D., Reid, D. M., Rowe, R., Woolf, A. D., Wallace, W. A., & UK Colles' Fracture Study Group. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12 (7): 555–558.
- 125- Marín, F., González-Macías, J., Moya, R., Onrubia, C., Canelo, C., Alvarez, S., Montero, J. J., Gómez, F., Carbonell, C., Vila, J., Díez-Pérez, A., & ECOSAP. Incidencia de fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5,201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin* 2006; 127 (11): 401–404.
- 126- Olmos J.M., Ramos, C., Hernández J.L., García, P., Martínez J., De Juan, J., Nan, Valero.C., González Macías, J. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in postmenopausal women and men older than 50 attended in a primary care center of Spain. The Camargo cohort study *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2007; 16 (5): 111
- 127- Kanterewicz, E., Puigoriol, E., Peris, P., Del Río, L., Rosique, P., Yáñez, A., & Grupo de investigadores del estudio de Fracturas Osteoporóticas de Osona . Relación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres posmenopáusicas. Datos preliminares del estudio FRODOS *Med Clin* 2009; 133 (16): 609–614.
- 128- Hernández JL. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. En: Riancho JA y González Macías J, eds. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Madrid. Jarpyo Eds SA 2004: 133-138.
- 129- González-Macías J, Guañabens N, Nolla JM AL. Enfermedades óseas. En: Rozman C, Cardellach R, Eds. *Farreras Rozman. Medicina Interna 19 Ed*. Madrid: Elsevier España SA. 2020. 1018–1037.
- 130- González- Macías, J., Marín, F., Vila J., Díez- Pérez, A., Abizanda, M., Álvarez, R., Gimeno, A., Pegenaute, E. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin* 2004; 123 (3): 85-89
- 131- Lewiecki, E. M., Binkley, N., Clark, P., Kim, S., Leslie, W. D., Morin, S. N. Core principles for fracture prevention: North American Consensus from the National Osteoporosis Foundation, Osteoporosis Canada, and Academia Nacional de Medicina de Mexico. *Osteoporos Int* 2020; 31 (11): 2073–2076.

- 132- Grupo de trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la semFyC. Osteoporosis. Manejo: Prevención, diagnóstico y tratamiento 2014. 13 Guías de actualización. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Pág 17
- 133- González- Macías, J. Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (2): 5-17
- 134- Seeman, E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009; 19 (3):219-33.
- 135- Riancho, J. A., Hernández, J. L. Pharmacogenomics of osteoporosis: a pathway approach. *Pharmacogenomics* 2012; 13 (7): 815–829.
- 136- Föger-Samwald, U., Dovjak, P., Azizi-Semrad, U., Kersch-Schindl, K., Pietschmann, P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J*. 2020; 19 (1): 1017–1037.
- 137- Raisz L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115 (12): 3318–3325
- 138- González Macías J, Valero Díaz de Lamadrid C, Hernández Hernández JL. Diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Clin Esp*. 2010; 209 (S1): 35-40
- 139- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., Watts, N. B. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020; 26 (Suppl 1): 1–46
- 140- Osteoporosis. Monografía de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. En : SEMERGEN Doc; 2009,7-14
- 141- WHO Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health care level Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1994.WHO Technical Report Series N° 843.
- 142- Pothuau, L., Carceller, P., Hans, D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42 (4): 775–787.
- 143- Olmos, J.M., González Macías, J. The trabecular bone index: a new tool for assessing osteoporosis. *Rev Clin Esp* 2018; 218 (3): 135-136

- 144- McCloskey, E. V., Odén, A., Harvey, N. C., Leslie, W. D., Hans, D., Johansson, H., Barkmann, R., Boutroy, S., Brown, J., Chapurlat, R., Elders, P., Fujita, Y., Glüer, C. C., Goltzman, D., Iki, M., Karlsson, M., Kindmark, A., Kotowicz, M., Kurumatani, N., Kwok, T., Kanis, J. A. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31 (5): 940–948.
- 145- Martineau, P., Leslie, W. D., Johansson, H., Oden, A., McCloskey, E. V., Hans, D., Kanis, J. A. Clinical Utility of Using Lumbar Spine Trabecular Bone Score to Adjust Fracture Probability: The Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res* 2017; 32 (7): 1568–1574
- 146- Silva, B. C., Broy, S. B., Boutroy, S., Schousboe, J. T., Shepherd, J. A., Leslie, W. D. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom* 2015; 18 (3): 309–330.
- 147- Martineau, P., Silva, B. C., Leslie, W. D. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24 (6): 402–410.
- 148- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022; 33(10): 2049-2102.
- 149- Greenblatt, M. B., Tsai, J. N., Wein, M. N. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem* 2017; 63 (2): 464–474
- 150- Vasikaran, S., Cooper, C., Eastell, R., Griesmacher, A., Morris, H. A., Trenti, T., Kanis, J. A. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (8): 1271–1274.
- 151- Compston, J. E., McClung, M. R., Leslie, W. D. Osteoporosis. *Lancet* 2019; 393 (10169): 364–376.
- 152- McGuigan, F.E., Bartosch, P., Åkesson, K.E. Musculoskeletal health and frailty. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 ;31(2):145-159.
- 153- Kojima, G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2016; 90:116-22.
- 154- Sternberg, S. A., Levin, R., Dkaidek, S., Edelman, S., Resnick, T., & Mencil, J. Frailty and osteoporosis in older women--a prospective study. *Osteoporos Int* 2014; 25 (2): 763–768.

- 155- Saliba, D., Elliott, M., Rubenstein, L. Z., Solomon, D. H., Young, R. T., Kamberg, C. J., Roth, C., MacLean, C. H., Shekelle, P. G., Sloss, E. M., & Wenger, N. S. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (12): 1691–1699.
- 156- Ma, S. L., Oyler, J., Glavin, S., Alavi, A., & Vokes, T. Self-reported frailty is associated with low calcaneal bone mineral density in a multiracial population of community-dwelling elderly. *Osteoporos Int* 2009; 20 (11): 1837–1846.
- 157- Frisoli, A., Jr, Chaves, P. H., Ingham, S. J., Fried, L. P. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone* 2011; 48 (4): 952–957.
- 158- Gerdhem, P., Ringsberg, K. A., Magnusson, H., Obrant, K. J., Akesson, K. Bone mass cannot be predicted by estimations of frailty in elderly ambulatory women. *Gerontology* 2003; 49 (3): 168–172.
- 159- Kenny, A. M., Waynik, I. Y., Smith, J., Fortinsky, R., Kleppinger, A., McGee, D. Association between level of frailty and bone mineral density in community-dwelling men. *J Clin Densitom* 2006; 9 (3): 309–314.
- 160- Bernabei, R., Martone, A. M., Vetrano, D. L., Calvani, R., Landi, F., Marzetti, E. Frailty, Physical Frailty, Sarcopenia: A New Conceptual Model. *Stud Health Technol Inform* 2014; 203: 78–84.
- 161- Cederholm T. Overlaps between Frailty and Sarcopenia Definitions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015; 83: 65–69.
- 162- Reijnierse, E. M., Trappenburg, M. C., Blauw, G. J., Verlaan, S., de van der Schueren, M. A., Meskers, C. G., Maier, A. B. Common Ground? The Concordance of Sarcopenia and Frailty Definitions. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17 (4): 371e7-12.
- 163- Reiss, J., Iglseider, B., Alzner, R., Mayr-Pirker, B., Pirich, C., Kässmann, H., Kreutzer, M., Dovjak, P., Reiter, R. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Z Gerontol Geriatr* 2019; 52 (7): 688–693.
- 164- Chalhoub, D., Boudreau, R., Greenspan, S., Newman, A. B., Zmuda, J., Frank-Wilson, A. W., Nagaraj, N., Hoffman, A. R., Lane, N. E., Stefanick, M. L., Barrett-Connor, E., Dam, T., Cawthon, P. M., Orwoll, E. S., Cauley, J. A., & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Associations Between Lean Mass, Muscle Strength and Power, and Skeletal Size, Density and Strength in Older Men. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(9):1612-1621.

- 165- Wagner, P., Chapurlat, R., Ecochard, R., Szulc, P. Low Muscle Strength and Mass Is Associated With the Accelerated Decline of Bone Microarchitecture at the Distal Radius in Older Men: the Prospective STRAMBO Study. *J Bone Miner Res* 2018; 33 (9): 1630–1640.
- 166- Girgis, C. M., Mokbel, N., Digirolamo, D. J. Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone?. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12 (2): 142–153.
- 167- Tagliaferri, C., Wittrant, Y., Davicco, M. J., Walrand, S., Coxam, V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* 2015; 21 (1): 55–70.
- 168- Juffer, P., Jaspers, R. T., Lips, P., Bakker, A. D., Klein-Nulend, J. Expression of muscle anabolic and metabolic factors in mechanically loaded MLO-Y4 osteocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302 (4): E389–E395.
- 169- Ilich, J. Z., Inglis, J. E., Kelly, O. J., McGee, D. L. Osteosarcopenic obesity is associated with reduced handgrip strength, walking abilities, and balance in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2015; 26 (11): 2587–2595
- 170- Nielsen, B. R., Abdulla, J., Andersen, H. E., Schwarz, P., Suetta, C. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2018; 9 (4): 419–434.
- 171- Cedeño Veloz, B.A., Lozano, I., Peco Torres, J., Asenjo Cambra, N., Fernández González, N. Prevalencia de osteosarcopenia en la población anciana con caídas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018; 53 (S1) p.66
- 172- Locquet, M., Beudart, C., Bruyère, O., Kanis, J. A., Delandsheere, L., Reginster, J. Y. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporos Int* 2018; 29 (5): 1057–1067.
- 173- Frisoli, A., Jr, Martin, F. G., Carvalho, A. C. C., Borges, J., Paes, A. T., Ingham, S. J. M. Sex effects on the association between sarcopenia EWGSOP and osteoporosis in outpatient older adults: data from the SARCOS study. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62(6):615-622.
- 174- Kirk, B., Al Saedi, A., Duque, G.. Osteosarcopenia: A case of geroscience. *Aging Med* 2019; 2 (3): 147–156.
- 175- Yoshimura, N., Muraki, S., Oka, H., Iidaka, T., Kodama, R., Kawaguchi, H., Nakamura, K., Tanaka, S., Akune, T. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int USA* 2017; 28 (1): 189–199.
- 176- Wang, Y. J., Wang, Y., Zhan, J. K., Tang, Z. Y., He, J. Y., Tan, P., Deng, H. Q., Huang, W., Liu, Y. S. Sarco-Osteoporosis: Prevalence and Association with Frailty in Chinese Community-Dwelling Older Adults. *Int J Endocrinol*, 2015; 482940.

- 177- Zhang, Y., Hao, Q., Ge, M., Dong, B. Association of sarcopenia and fractures in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2018; 29 (6): 1253–1262.
- 178- Drey, M., Sieber, C. C., Bertsch, T., Bauer, J. M., Schmidmaier, R., & FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28 (5): 895–899.
- 179- Taylor, B. C., Schreiner, P. J., Stone, K. L., Fink, H. A., Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Bowman, P. J., Ensrud, K. E. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (9): 1479–1486.
- 180- Sornay-Rendu, E., Boutroy, S., Munoz, F., Delmas, P. D. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (3): 425–433.
- 181- Batsis, J. A., Villareal, D. T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev. Endocrinol* 2018; 14(9): 513–537.
- 182- Kelly, O. J., Gilman, J. C., Boschiero, D., Ilich, J. Z. Osteosarcopenic Obesity: Current Knowledge, Revised Identification Criteria and Treatment Principles. *Nutrients* 2019; 11 (4): 747.
- 183- Ciudin, A., Simó-Servat, A., Palmas, F., Barahona, M. J. Sarcopenic obesity: a new challenge in the clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020; 67 (10): 672–681.
- 184- Batsis, J. A., Mackenzie, T. A., Lopez-Jimenez, F., Bartels, S. J. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. *Nutr Res* 2015; 35 (12): 1031–1039.
- 185- Kim, Y. S., Lee, Y., Chung, Y. S., Lee, D. J., Joo, N. S., Hong, D., Song, G. e., Kim, H. J., Choi, Y. J., Kim, K. M. (2012). Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67 (10): 1107–1113.
- 186- Stephen, W. C., Janssen, I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009; 13 (5): 460–466.
- 187- Gomez-Cabello, A., Pedrero-Chamizo, R., Olivares, P. R., Luzardo, L., Juez-Bengochea, A., Mata, E., Albers, U., Aznar, S., Villa, G., Espino, L., Gusi, N., Gonzalez-Gross, M., Casajus, J. A., Ara, I., EXERNET Study Group. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people

aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. *Obes Rev* 2011; 12 (8): 583–592.

- 188- Muñoz- Arribas, A., Mata E., Pedrero Chamizo, R., Espino, L. Sarcopenic obesity and physical fitness in octogenarians: the multi-center EXERNET Project *Nutr Hosp* 2013; 28 (6): 1877-83.
- 189- Ilich, J. Z., Kelly, O. J., Inglis, J. E., Panton, L. B., Duque, G., Ormsbee, M. J. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Res Rev* 2014; 15 (1): 51–60.
- 190- Park, S., Na, W., Sohn, C. Relationship between osteosarcopenic obesity and dietary inflammatory index in postmenopausal Korean women: 2009 to 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Biochem Nutr* 2018; 63 (3): 211–216.
- 191- Szlejf, C., Parra-Rodríguez, L., Rosas-Carrasco, O. Osteosarcopenic Obesity: Prevalence and Relation With Frailty and Physical Performance in Middle-Aged and Older Women. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18 (8): 733.e1–733.e5.
- 192- Swiecicka, A., Lunt, M., Ahern, T., O'Neill, T. W., Bartfai, G., Casanueva, F. F., Forti, G., Giwercman, A., Han, T. S., Lean, M., Pendleton, N., Punab, M., Slowikowska-Hilczner, J., Vanderschueren, D., Huhtaniemi, I. T., Wu, F., Rutter, M. K., & EMAS Study Group. Nonandrogenic Anabolic Hormones Predict Risk of Frailty: European Male Ageing Study Prospective Data. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (8): 2798–2806
- 193- Ilich, J. Z., Kelly, O. J., Inglis, J. E. Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What Is It and How Can It Be Identified and Diagnosed?. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2016; 7325973
- 194- Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Gill, T. M., Groessl, E. J., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Manini, T. M., McDermott, M. M., Miller, M. E., Newman, A. B., Rejeski, W. J., Sink, K. M., Williamson, J. D., & LIFE study investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (23): 2387–2396.
- 195- Murphy, C. H., Saddler, N. I., Devries, M. C., McGlory, C., Baker, S. K., Phillips, S. M. Leucine supplementation enhances integrative myofibrillar protein synthesis in free-living older men consuming lower- and higher-protein diets: a parallel-group crossover study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (6): 1594–1606.
- 196- Bindels, L. B., Delzenne, N. M. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target?. *Int J biochem Cell Biol* 2013; 45 (10): 2186–2190.

- 197- Kim, J., Lee, Y., Kye, S., Chung, Y. S., Kim, J. H., Chon, D., Lee, K. E.. Diet quality and osteosarcopenic obesity in community-dwelling adults 50 years and older. *Maturitas* 2017; 104: 73–79.
- 198- Houston, D. K., Nicklas, B. J., Ding, J., Harris, T. B., Tylavsky, F. A., Newman, A. B., Lee, J. S., Sahyoun, N. R., Visser, M., Kritchevsky, S. B., & Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (1): 150–155.
- 199- Sowers, M. F., Kshirsagar, A., Crutchfield, M. M., Updike, S. Joint influence of fat and lean body composition compartments on femoral bone mineral density in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992; 136 (3): 257–265.
- 200- Chung, J. H., Hwang, H. J., Shin, H. Y., Han, C. H.. Association between Sarcopenic Obesity and Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Korean. *Ann Nutr Metab* 2016; 68(2): 77–84.
- 201- Bauer, J. M., Cruz-Jentoft, A. J., Fielding, R. A., Kanis, J. A., Reginster, J. Y., Bruyère, O., Cesari, M., Chapurlat, R., Al-Daghri, N., Dennison, E., Kaufman, J. M., Landi, F., Laslop, A., Locquet, M., Maggi, S., McCloskey, E., Perna, S., Rizzoli, R., Rolland, Y., Rondonelli, M., ... Cooper, C. Is There Enough Evidence for Osteosarcopenic Obesity as a Distinct Entity? A Critical Literature Review. *Calcif Tissue Intl* 2019; 105 (2): 109–124.
- 202- Hernández, J. L., Olmos, J. M., Ramos, C., Martínez, J., de Juan, J., Valero, C., Nan, D., González-Macías, J. Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo cohort study. *Endocr J* 2010; 57 (1): 51–60.
- 203- Olmos, J.M., Hernández, J.L., García-Velasco, P., Martínez, J., Llorca, J., González-Macías, J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int*. 2016; 27:105-113
- 204- Olmos, J.M., Hernández, J.L., Llorca, J., Nan, D., Valero, C., González-Macías, J. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12):4491-7
- 205- Galluzzo, L., O'Caomh, R., Rodríguez-Laso, Á., Beltzer, N., Ranhoff, A.H., Van der Heyden, J., Lamprini-Koula, M., Ciutan, M., López-Samaniego, L., Liew, A.; Work Package 5 of the Joint Action ADVANTAGE. Incidence of frailty: a systematic review of scientific literature from a public health perspective. *Ann Ist Super Sanita*. 2018;54 (1):239-245
- 206- Ofori-Asenso, R., Chin, K. L., Mazidi, M., Zomer, E., Ilomaki, J., Zullo, A. R., Gasevic, D., Ademi, Z., Korhonen, M. J., LoGiudice, D., Bell, J. S.,

- Liew, D. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (8) :e198398
- 207- Mayhew, A. J., Amog, K., Phillips, S., Parise, G., McNicholas, P. D., de Souza, R. J., Thabane, L., Raina, P. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2019; 48(1) 48–56.
- 208- Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., Heshmat, R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017; 16, 21.
- 209- Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., Corsi, A. M., Rantanen, T., Guralnik, J. M., Ferrucci, L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95 (5) :1851-1860.
- 210- Tom, S. E., Adachi, J. D., Anderson, F. A., Jr, Boonen, S., Chapurlat, R. D., Compston, J. E., Cooper, C., Gehlbach, S. H., Greenspan, S. L., Hooven, F. H., Nieves, J. W., Pfeilschifter, J., Roux, C., Silverman, S., Wyman, A., LaCroix, A. Z., & GLOW Investigators . Frailty and fracture, disability, and falls: a multiple country study from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61 (3) :327-334.
- 211- Forti, P., Rietti, E., Pisacane, N., Olivelli, V., Maltoni, B., Ravaglia, G. A comparison of frailty indexes for prediction of adverse health outcomes in an elderly cohort. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(1) :16–20.
- 212- Li, G., Ioannidis, G., Pickard, L., Kennedy, C., Papaioannou, A., Thabane, L., Adachi, J. D. Frailty index of deficit accumulation and falls: data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) Hamilton cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15:185
- 213- Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Taylor, B. C., Fink, H. A., Stone, K. L., Cauley, J. A., Tracy, J. K., Hochberg, M. C., Rodondi, N., Cawthon, P. M., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62 (7) :744-751.
- 214- Woods, N. F., LaCroix, A. Z., Gray, S. L., Aragaki, A., Cochrane, B. B., Brunner, R. L., Masaki, K., Murray, A., Newman, A. B., Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jul; 65 (7) :1631-1632

- 215- Kennedy, C. C., Ioannidis, G., Rockwood, K., Thabane, L., Adachi, J. D., Kirkland, S., Pickard, L. E., Papaioannou, A. A Frailty Index predicts 10-year fracture risk in adults age 25 years and older: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* 2014; 25 (12) :2825-2832.
- 216- Liu, L. K., Lee, W. J., Chen, L. Y., Hwang, A. C., Lin, M. H., Peng, L. N., Chen, L. K. Association between Frailty, Osteoporosis, Falls and Hip Fractures among Community-Dwelling People Aged 50 Years and Older in Taiwan: Results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *PLoS One.* 2015; 10 (9) :e0136968
- 217- Tembo, M. C., Holloway-Kew, K. L., Mohebbi, M., Sui, S. X., Hosking, S. M., Brennan-Olsen, S. L., Williams, L. J., Kotowicz, M. A., Pasco, J. A. The association between a fracture risk tool and frailty: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Geriatr.* 2020; 20 (1) :196.
- 218- Lee, A., McArthur, C., Ioannidis, G., Adachi, J. D., Griffith, L. E., Thabane, L., Giangregorio, L., Morin, S. N., Leslie, W. D., Lee, J., Papaioannou, A. Association Among Cognition, Frailty, and Falls and Self-Reported Incident Fractures: Results From the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *JBMR Plus.* 2022; 6 (10) :e10679.
- 219- Li, G., Thabane, L., Ioannidis, G., Kennedy, C., Papaioannou, A., Adachi, J.D. Comparison between frailty index of deficit accumulation and phenotypic model to predict risk of falls: data from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW) Hamilton cohort. *PLoS One.* 2015; 10 (3) :e0120144.
- 220- Li, G., Thabane, L., Papaioannou, A., Ioannidis, G., Levine, M.A., Adachi, J.D. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18 (1) :46.
- 221- Cawthon, P. M., Marshall, L. M., Michael, Y., Dam, T. T., Ensrud, K. E., Barrett-Connor, E., Orwoll, E. S., & Osteoporotic Fractures in Men Research Group . Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55 (8) :1216-1223
- 222- Gerdhem, P., Ringsberg, K.A., Magnusson, H., Obrant, K.J., Akesson, K. Bone mass cannot be predicted by estimations of frailty in elderly ambulatory women. *Gerontology.* 2003; 49 (3) :168-172.
- 223- Sjöblom, S., Suuronen, J., Rikkinen, T., Honkanen, R., Kröger, H., Sirola, J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013; 75(2): 175–180.
- 224- He, H., Liu, Y., Tian, Q., Papasian, C. J., Hu, T., Deng, H. W. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27 (2): 473–482.

- 225- Kim, I. J., Kang, K. Y. Low Skeletal Muscle Mass is Associated with the Risk of Low Bone Mineral Density in Urban Dwelling Premenopausal Women. *Calcif Tissue Int* 2017; 101(6): 581–592.
- 226- Locquet, M., Beaudart, C., Reginster, J. Y., Bruyère, O. Association Between the Decline in Muscle Health and the Decline in Bone Health in Older Individuals from the SarcoPhAge Cohort. *Calcif Tissue Int* 2019; 104(3): 273–284.
- 227- Beaudart, C., Zaaria, M., Pasleau, F., Reginster, J. Y., Bruyère, O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169548
- 228- Morley, JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24 (3) :455-vi.
- 229- Rolland, Y., Abellan van Kan, G., Bénétos, A., Blain, H., Bonnefoy, M., Chassagne, P., Jeandel, C., Laroche, M., Nourhashémi, F., Orsel, P., Piette, F., Ribot, C., Ritz, P., Roux, C., Taillandier, J., Trémollières, F., Weryha, G., Vellas, B. Frailty, osteoporosis and hip fracture: causes, consequences and therapeutic perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008; 12 (5) :335-346.
- 230- Kemmler, W., Teschler, M., Goisser, S., Bebenek, M., von Stengel, S., Bollheimer, L. C., Sieber, C. C., Freiberger, E. Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community: results of the FORMoSA study. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1565–1573.
- 231- Pal, R., Bhadada, S. K., Aggarwal, A., Singh, T. The prevalence of sarcopenic obesity in community-dwelling healthy Indian adults - The Sarcopenic Obesity-Chandigarh Urban Bone Epidemiological Study (SO-CUBES). *Osteoporos Sarcopenia* 2021; 7(1): 24–29.
- 232- Genest, F., Schneider, M., Zehnder, A., Lieberoth-Leden, D., Seefried, L. Differential impact of osteoporosis, sarcopenia and obesity on physical performance in aging men. *Endocr Connect*. 2021; 10 (3): 256–264.
- 233- Batsis, J. A., Mackenzie, T. A., Lopez-Jimenez, F., Bartels, S. J. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. *Nutr Res*. 2015; 35(12): 1031–1039.
- 234- Duque, G. Osteosarcopenia: A Geriatric Giant of the XXI Century. *J Nutr Health Aging* 2021; 25 (1): 716–719
- 235- Batsis, J. A., Cook, S. B. Is the whole not greater than the sum of its parts? The case of sarcopenic obesity. *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (1): 14–15.

- 236- Hamer, M., O'Donovan, G. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: the English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(1): 125–129.
- 237- Ma, Y., Zhang, W., Han, P., Kohzuki, M., Guo, Q. Osteosarcopenic Obesity Associated with Poor Physical Performance in the Elderly Chinese Community. *Clin Interv Aging* 2020; 15 (1): 1343–1352.
- 238- Kolbaşı, E. N., Demirdağ, F. Prevalence of osteosarcopenic obesity in community-dwelling older adults: a cross-sectional retrospective study. *Arch Osteoporos* 2020; 15 (1): 166.
- 239- Pang, B., Wee, S. L., Chen, K. K., Lau, L. K., Jabbar, K. A., Seah, W. T., Ng, D., Tan, Q., Jagadish, M. U., Ng, T. P. Coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity in community-dwelling adults - The Yishun Study. *Osteoporos Sarcopenia* 2021; 7(1), 17–23.

VIII- ANEXOS

ANEXO 1. FORMULARIOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria. La cohorte Camargo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José M. Olmos Martínez.

CENTRO: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y respeta la normativa vigente.

Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea con atención esta hoja informativa con atención y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar. En caso de que decida participar en el estudio puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Metodología:

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura.

Hace algo más de seis años aceptó usted participar en este estudio. Como recordará, el estudio en el que le propusimos participar consistió en acudir a su Centro de Salud para ser valorado por su médico de familia y, posteriormente, realizar unas determinaciones analíticas (se le extrajeron unos 30 cc de sangre), se realizó una radiografía de la columna y se midió la densidad mineral ósea por DEXA. **También se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre que se utilizó para extraer su DNA que se almacenó a -80°C en el laboratorio del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria siendo el responsable de las mismas el Dr. José A. Riancho Moral. Estas muestras se han utilizado para determinar si existe una predisposición genética a**

desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis. El material genético no utilizado en el presente estudio, se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas.

En caso de revelarse información relevante para su salud, usted tiene derecho a ser informado aunque también puede indicar que no quieren recibir esta información.

El estudio actual es un estudio observacional prospectivo, que pretende continuar el seguimiento ya iniciado hace algunos años. Para ello, tendrá que acudir en una ocasión cada tres o cuatro años al Departamento de Medicina Interna para realizarle una serie de preguntas acerca de su salud (caídas, posibles fracturas, tratamiento actual, valoración de la fragilidad y sarcopenia, etc). Además, al igual que en la visita inicial, se obtendrá una muestra de sangre para llevar a cabo una serie de determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar y se volverá a medir la densidad mineral ósea mediante densitometría. En esta ocasión, analizaremos además el Trabecular Bone Score (TBS) y la DXA-3D a partir de los resultados de la primera densitometría, con los datos almacenados en el densitómetro, sin necesidad de que tenga usted que repetir esta prueba para este menester. También se valorará la velocidad habitual de la marcha y se evaluará la fuerza muscular de prensión con ayuda de un dinamómetro. La duración aproximada para llevar a cabo todas estas pruebas será de unos 30-40 minutos.

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a un paciente en el que se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D) o de sarcopenia (pérdida de masa y fuerza muscular) y fragilidad. No implican ningún peligro y no interferirán con sus otros problemas de salud ni con su plan de tratamiento habitual. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios de la participación en el estudio.

Se espera mejorar el conocimiento científico relativo a las enfermedades metabólicas óseas y puede que otros pacientes se beneficien en el futuro. Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo en su salud por su participación en este estudio.

Riesgos de la participación en el estudio.

Se trata de un estudio observacional por lo que no se llevará a cabo ninguna intervención terapéutica, salvo las que se derivaran de la posible detección de alguna enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, deficiencia en vitamina D, etc) no conocida previamente.

Las muestras de sangre se obtendrán mediante venipunción de forma similar a lo que sucede cuando se realiza un análisis rutinario de sangre.

Tendrá que acudir a las visitas previstas en el estudio (una vez cada tres o cuatro años) y someterse a las pruebas complementarias previstas en el protocolo del estudio.

Si su médico del estudio considera que seguir participando puede suponer un riesgo para su salud puede retirarle del mismo aún sin su consentimiento.

CIRCUITO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Este estudio cumple la normativa vigente de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en cuanto a la protección de los derechos de los pacientes que quieran libremente participar y el manejo de muestras biológicas.

La muestra obtenida de sangre supondrá de una cantidad de unos 30 cc y serán sometidas a las siguientes pruebas: Centrifugación para obtener el suero. Determinación de analítica rutinaria (Perfil de Medicina Interna incluyendo Fosforo y PCR, determinación de parathormona (PTHi), vitamina D (25OHD) y marcadores de la remodelación ósea (PINP y CTX).

Durante el estudio las muestras se conservará en congeladores a -20°C (hasta un máximo de 2 meses) y posteriormente a -80°C en el congelador situado en la planta baja del edificio del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL)) y se mantendrán hasta la finalización de la muestra.

Si hay restos sobrantes de las muestras se donarán al Biobanco del IDIVAL.

CONFIDENCIALIDAD

El procesamiento de los datos personales se realizará según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y las correspondientes leyes locales.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código y se comprometen a usar esta información exclusivamente para los fines planteados en el estudio. Los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica o Autoridades Sanitarias pueden tener acceso a esta información en cumplimiento de requisitos legales. Se preservará la confidencialidad de estos datos y no podrán ser relacionados con usted, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

DATOS DE CONTACTO

Si tiene dudas en cualquier momento puede contactar con el médico del estudio :

Dr. José M. Olmos _____
Tfno.: 942-202513 (Desde las 09:00 hasta las 14:00h) _____
E-mail: josemanuel.olmos@scsalud.es _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria. La cohorte Camargo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José M. Olmos Martínez.

CENTRO: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria.

D./Dña. _____
(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra.

.....

..... con quien he clarificado las posibles dudas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin dar explicaciones
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos

Comprendo que la información personal que apporto será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.

Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar ...

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha _____
(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña.

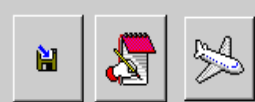
_____ retiro el consentimiento otorgado para mi participación en el estudio arriba citado.

Fecha y firma:

ANEXO II: BASE DE DATOS DE LA COHORTE CAMARGO

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Numero registro: <input type="text"/>		Médico: <input type="text"/>		Reclutamiento: <input type="text"/>		
		DNI: <input type="text"/>		Fecha consulta: <input type="text"/>		
Apellidos: <input type="text"/>		Nombre: <input type="text"/>		Fecha nacimiento: <input type="text"/>		
Edad: <input type="text"/>		Sexo: <input type="text"/>		Inmigrante: <input type="text"/>		
Teléfono: <input type="text"/>		Movil: <input type="text"/>		Estado civil: <input type="text"/>		
		Profesion: <input type="text"/>		Nivel de estudios: <input type="text"/>		
Edad menarquia: <input type="text"/>		Edad menopausia: <input type="text"/>		Menstruación: <input type="text"/>		
Paridad: <input type="text"/>		Anexectomía bilateral: <input type="text"/>				
Amenorrea > 6 meses: <input type="text"/>		Lactancia natural: <input type="text"/>		Meses acumulados: <input type="text"/>		
Diagnóstico previo OP: <input type="text"/>		Tratamiento previo OP: <input type="text"/>		Fármacos1: <input type="text"/>		
				Fármacos2: <input type="text"/>		
				Fármacos3: <input type="text"/>		
Fractura despues de los 40 años: <input type="text"/>		Localizacion Fx1: <input type="text"/>		Localizacion Fx2: <input type="text"/>		
				Localizacion Fx3: <input type="text"/>		
A. Fam. fx OP: <input type="text"/>		Supl vit: <input type="text"/>		Nombre comercia: <input type="text"/>		
				Tabaco: <input type="text"/>		
				Consumo: <input type="text"/>		
				cig/día Años: <input type="text"/>		
Alcohol: <input type="text"/>		Consumo: <input type="text"/>		gr/día Años: <input type="text"/>		
				Cafeína: <input type="text"/>		
				Consumo: <input type="text"/>		
				tazas/día Años: <input type="text"/>		

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
<p>Ejercicio: <input type="text"/> Disminucion agudeza visual: <input type="text"/> Catarata: <input type="text"/> Hipoacusia: <input type="text"/> Caídas ultimo año: <input type="text"/></p> <p>Capacidad de levantarse silla: <input type="text"/> Lácteos en dieta: <input type="text"/> raciones/día Cantidad: <input type="text"/> mg/dí</p>						
MEDICACION CON INFLUENCIA ÓSEA						
<p>Esteroides: <input type="text"/> Antiepilépticos: <input type="text"/> Inmunosupresores: <input type="text"/> Tiazidas: <input type="text"/> H tiroideas: <input type="text"/> Anticoagulantes: <input type="text"/></p> <p>BZD: <input type="text"/> IRSS: <input type="text"/> Antibióticos: <input type="text"/> Betabloqueantes: <input type="text"/> Estatinas: <input type="text"/> Insulina: <input type="text"/> ADO: <input type="text"/></p> <p>Diuréticos no tiazidas: <input type="text"/> IBPs: <input type="text"/> Calcio: <input type="text"/> Vitamina D: <input type="text"/> Bisfosfonatos: <input type="text"/> Raloxifeno: <input type="text"/></p> <p>Tibolona: <input type="text"/> Calcitonina: <input type="text"/> THS: <input type="text"/> Estroncio: <input type="text"/> PTH: <input type="text"/> Tiempo de uso de antiresorptivos (meses): <input type="text"/></p>						
ENFERMEDADES GENERALES Y CON INFLUENCIA OSEA						
<p>Diabetes: <input type="text"/> HTA: <input type="text"/> Dislipemia: <input type="text"/> C. Isquémica: <input type="text"/> I. renal crónica: <input type="text"/> EPOC: <input type="text"/> Br cronica <input type="text"/></p> <p>Hepatopatía cronica: <input type="text"/> Neoplasia: <input type="text"/> ACVA: <input type="text"/> Parkinson: <input type="text"/> Demencia: <input type="text"/> Artrosis: <input type="text"/> Prótesis: <input type="text"/></p> <p>Urolitiasis: <input type="text"/> Hipogonadismo (varón): <input type="text"/> Hiperparatiroidismo primario: <input type="text"/> Artromialgias: <input type="text"/> Conectivopatías: <input type="text"/></p> <p>Malabsorción intestinal: <input type="text"/> Hipertiroidismo: <input type="text"/> Hipotiroidismo: <input type="text"/> Artritis reumatoide: <input type="text"/> Fibromialgia: <input type="text"/></p>						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>Peso: <input type="text"/> Kg</p> <p>Talla: <input type="text"/> m</p> <p>IMC: <input type="text"/> Kg/m2</p> <p>Perimetro abdomen: <input type="text"/> cm</p> <p>Envergadura: <input type="text"/> cm</p> <p>Dientes propios: <input type="text"/></p> <p>Distancia occipucio-pared: <input type="text"/> cm</p> <p>Distancia costillas-pelvis: <input type="text"/> dedos</p> <p>Cifosis: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>Glucosa: <input type="text"/></p> <p>Urea: <input type="text"/></p> <p>Creatinina: <input type="text"/></p> <p>Colesterol: <input type="text"/></p> <p>HDL: <input type="text"/></p> <p>LDL: <input type="text"/></p> <p>Triglicéridos: <input type="text"/></p> <p>Fosf. alcalina: <input type="text"/></p> <p>Prots. totales: <input type="text"/></p> <p>Albumina: <input type="text"/></p> <p>Calcio: <input type="text"/></p> <p>Fósforo: <input type="text"/></p> <p>PCR: <input type="text"/></p> <p>T4L: <input type="text"/></p> <p>TSH: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>PTH: <input type="text"/></p> <p>Testosterona: <input type="text"/></p> <p>25-OHD: <input type="text"/></p> <p>P1NP: <input type="text"/></p> <p>CTX: <input type="text"/></p> <p>Calciuria: <input type="text"/></p> </div> </div>						
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>Fecha analítica: <input type="text"/></p> <p>Hemograma: <input type="text"/></p> <p>Leucocitos: <input type="text"/></p> <p>Hemoglobina: <input type="text"/></p> <p>Hematócrito: <input type="text"/></p> <p>Perfil bioquímico: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>RX lateral dorsolumbar: <input type="text"/></p> <p>Fecha rx: <input type="text"/></p> <p>¿Existe fractura vertebral?: <input type="text"/></p> <p>Número de Fx/V clínicas: <input type="text"/></p> <p>Fractura v (Genart): <input type="text"/></p> <p>Localización: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%; text-align: center;">  </div> </div>						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2
---------	---------	---------------------------------------	-----------------------	--------------	--------------

DEXA

DMO lumbar:	<input type="text"/>	gr/cm2
T lumbar:	<input type="text"/>	
Z lumbar:	<input type="text"/>	

DMO cuello femoral:	<input type="text"/>	gr/cm2
T cuello femoral:	<input type="text"/>	
Z cuello femoral:	<input type="text"/>	

DMO cadera total:	<input type="text"/>	gr/cm2
T cadera total:	<input type="text"/>	
Z cadera total:	<input type="text"/>	

ULTRASONIDOS

Ultrasonidos:	<input type="text"/>	
QUI/Stiffness:	<input type="text"/>	
T:	<input type="text"/>	
SOS:	<input type="text"/>	
BUA:	<input type="text"/>	
DMOe:	<input type="text"/>	gr/cm2

Tratamiento prescrito:

NOTAS:

COHORTE DE CAMARGO - BASE DE SEGUIMIENTO

FechDXA_CCorporal: 18/04/2017	Magra_brazol: 2138,9 Magra_brazoD: 1989,7 Magra_tronco: 20111,6 Magra_piernal: 5935,9 Magra_piernaD: 6448 Magra_subtotal: 36624,1 Magra_cabeza: 2828,6 Magra_total: 39452,7	Porgrasa_brazol: 43,9 Porgrasa_brazoD: 48,7 Porgrasa_tronco: 41,8 Porgrasa_piernal: 44 Porgrasa_piernaD: 40,2 Porgrasa_subtotal: 42,5 Porgrasa_cabeza: 18,7 Porgrasa_total: 41,1
PesoCCorporal: 71,3 TallaCCorporal: 150,5	Masatotal_brazol: 4077,9 Masatotal_brazoD: 4285,1 Masatotal_tronco: 35383,8 Masatotal_piernal: 11193,3 Masatotal_piernaD: 11370,3 Masatotal_subtotal: 66310,3 Masatotal_cabeza: 3965,6 Masatotal_total: 70275,9	Velocidad marcha: 1,14 Fuerza prension: 23,9 IMC: 31,48 Valoracion muscular: 1 <input type="text"/> Indice masa muscular: 7,29
CMO_brazol: 148,21 CMO_brazoD: 209,16 CMO_tronco: 498,63 CMO_piernal: 327,02 CMO_piernaD: 351,82 CMO_subtotal: 1534,84 CMO_cabeza: 395,6 CMO_total: 1930,44	Grasa_brazol: 1790,8	

ANEXO III. ARTÍCULO PUBLICADO EN ARCHIVES OF OSTEOPOROSIS

Archives of Osteoporosis (2022) 17:105
https://doi.org/10.1007/s11657-022-01146-1

ORIGINAL ARTICLE



Sarcopenic osteoporosis, sarcopenic obesity, and sarcopenic osteoporotic obesity in the Camargo cohort (Cantabria, Spain)

Paula Hernández-Martínez¹ · José M. Olmos^{2,3,4} · Javier Llorca^{4,5} · José L. Hernández^{2,3,4} · Jesús González-Macías^{3,4}

Received: 6 March 2022 / Accepted: 11 July 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Summary The associations of sarcopenia with osteoporosis or obesity have a very low prevalence. No trend towards an association between osteoporosis and sarcopenia is observed. Sarcopenia and obesity tend not to coincide, as if they were antagonistic disorders.

Purpose To know (a) the prevalence in our region of sarcopenic osteoporosis (association of sarcopenia and osteoporosis (T-score < -2.5)), sarcopenic obesity, and the association of osteoporosis, sarcopenia, and obesity; (b) the tendency of osteoporosis, sarcopenia, and obesity to associate with each other; and (c) the bone mineral density (BMD), the components of sarcopenia, and the prevalence of fragility fractures in these associations.

Methods The study was performed in the Camargo cohort. Osteoporosis was diagnosed by DXA, sarcopenia by the EWG-SOP-1 criteria, and obesity by body mass index (BMI) and fat percentage. Fractures were verified radiographically or by consulting the medical records.

Results The prevalence of sarcopenic osteoporosis was 2.8% and the OR for this association 1.03 ($p = 0.89$). The prevalence of sarcopenic obesity by BMI was 1.4% and by fat percentage 5.9% (corresponding ORs: 0.18 ($p < 0.0001$) and 0.58 ($p < 0.003$) respectively). The prevalence of the association of osteoporosis, sarcopenia, and obesity was 0.0% when assessed by BMI and 0.8% when assessed by fat percentage. Patients with sarcopenic osteoporosis have less muscle mass and more fragility fractures than sarcopenic patients overall. In patients with sarcopenic obesity by fat percentage, muscle mass and strength, as well as physical performance, were similar to those of sarcopenic patients overall. Neither BMD nor fracture prevalence showed differences between patients with sarcopenic obesity and patients with sarcopenia or obesity in general.

Conclusion Our study supports the idea that the prevalence of the mixed disorders studied is low. No significant association between osteoporosis and sarcopenia was found. Sarcopenia and obesity seem to tend to occur in different people, as if suffering from one of them hinders suffering from the other.

Keywords Osteoporosis · Sarcopenia · Obesity · Sarcopenic osteoporosis · Sarcopenic obesity

Introduction

Increasing life expectancy is leading to a progressive aging of the population [1], which translates into an increase in the prevalence of diseases and disorders associated with old age. Some of these disorders may coincide merely because they occur mainly at this stage of life, but others may coincide also because they have common pathophysiological mechanisms, or even because they are reciprocally co-determined.

One of the conditions associated with aging is sarcopenia [2]. Described just over three decades ago [3] as a loss in muscle mass, a decrease in muscle strength and functional performance have subsequently been added as characteristic components of this disease [4]. Impaired

✉ José M. Olmos
miromj@humv.es; josemanuel.olmos@sccsalud.es

¹ Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, Spain

² Department of Internal Medicine, Bone Metabolic Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla s/n. 39008, Santander, Cantabria, Spain

³ IDIVAL (Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla), Santander, Cantabria, Spain

⁴ Universidad de Cantabria, Santander, Spain

⁵ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

muscle function may predispose to falls [5], and falls can be followed by fractures, which connects sarcopenia with osteoporosis.

Osteoporosis is another process associated with old age that predisposes to fractures [6]. Sarcopenia and osteoporosis may coincide because both are associated with aging, but also because they may have common etiological factors (i.e., physical inactivity) [7] and even because muscular alterations may have repercussions on bone and vice versa [8]. This has led to consider the existence of a mixed syndrome that encompasses the two processes. Some authors have suggested the term “osteosarcopenia” [9, 10] to designate a disorder characterized by the coexistence of sarcopenia and bone mass with a T-score < -1.0 (osteopenia and osteoporosis). Such a term excludes a situation that we believe it is important to consider: the association of sarcopenia and osteoporosis alone (T-score < -2.5). In this study, we will focus on this association, which we will refer to as “**sarcopenic osteoporosis**.”

Furthermore, in recent years, there has been growing concern about the possible association of sarcopenia with obesity, as aging is associated with a decrease in muscle mass and an increase in fat mass [11]. This has led to coin the term “**sarcopenic obesity**” [12]. Adiposity can have a detrimental effect on muscle by infiltrating it with fat [13]. The alteration of muscle function, in turn, can facilitate falls and ultimately increase—at least theoretically—the risk of fractures.

If sarcopenia may tend to be associated with osteoporosis on the one hand and obesity on the other, it is conceivable that there is also a tendency for all three conditions to be associated. The term “osteosarcopenic obesity” [14] has been coined to name the association of obesity, sarcopenia, and osteopenia/osteoporosis. As we are interested in the study of the association of obesity, sarcopenia, and osteoporosis (T < -2.5), we will refer to this association as “**sarcopenic osteoporotic obesity**.”

The study of the epidemiology of the aforementioned disorders is hampered by the fact that there is no single universally agreed definition for any of them. Osteoporosis is usually defined densitometrically, according to the WHO definition (T-score ≤ -2.5) [15, 16], but there are discrepancies as to whether the measurement should be made only at the femoral neck (FC) [17], or can also be made at the lumbar spine (LS) or total hip (TC) [18]. Obesity can be diagnosed according to anthropometric criteria (BMI) [19] or according to the percentage of body fat (for which, in turn, several thresholds have been proposed [20]). Finally, there is a large number of definitions of sarcopenia [4], which for reasons of space we will not consider here. The most widely used is that of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) [21], which has recently been modified [22] (now being referred to as EWGSOP-1 and EWGSOP-2 respectively).

If, due to the multiplicity of definitions, there are difficulties in studying the epidemiology of each of these three disorders separately, the study of the mixed disorders should understandably be greater. Although we are aware of the limitations that this entails, the absence of studies on these disorders in our region has prompted us to address this subject. The criteria used will be clearly stated, so that the results can be compared in the best possible way with those of other similar studies. In addition to addressing the epidemiological data, we will attempt to characterize these disorders in terms of their bone and muscle features.

Subjects and methods

Subjects

The study was carried out with people included in the Camargo cohort, a prospective community-based cohort designed to evaluate the prevalence and incidence of metabolic bone diseases and risk factors for osteoporosis and fragility fractures. The cohort was set up with postmenopausal women and men aged 50 years and older attending a Primary Care Center in Northern Spain for medical reasons or for their regular health examination. Details of the Camargo Cohort Study have been previously reported [23, 24]. Clinical data and biochemical parameters were assessed also as previously published [23, 24].

Camargo cohort participants are monitored every 4 years. In the third survey, data were also collected to assess the presence of sarcopenia. At this time, the fat percentage was also determined. Although the total cohort consisted of 3000 participants, for the present study, only the first 1000 people who were studied in this third evaluation were included. The study protocol was approved by the “Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria-IDIVAL,” internal code 2016.003, and all patients gave written informed consent.

Sarcopenia assessment

Sarcopenia was diagnosed when patients had low muscle mass plus one of the two following conditions: low muscle strength or low physical performance (EWGSOP-1). The modification of EWGSOP-2 was published after we started our study, and we kept the first definition. Muscle mass was defined as appendicular muscle mass kilogram per square meter. Appendicular muscle mass was measured from a total body scan performed at the same time as the BMD assessment using a DXA densitometer (Hologic QDR 4500, Waltham, MA, USA). Cutoff points to diagnose low muscle mass were 5.5 kg/m^2 for women and 7.26 kg/m^2 for men. Muscle strength was assessed as handgrip strength using a handgrip dynamometer (Jamar 5030).

Low handgrip strength was defined as ≤ 30 kg for men and ≤ 20 kg for women. Physical performance was evaluated using the gait speed test, by means of measuring the time in seconds required to cover a distance of four meters at the normal walking speed (m/s). Low gait speed was defined as ≤ 0.8 m/s. The occurrence of a low muscle mass with normal muscle strength or physical performance was diagnosed as “presarcopenia.”

Bone densitometry

BMD was measured by DXA at the LS including L1-L4, FN, and TH. In vivo precision was 0.4–1.5% at the different measurement sites. Results were expressed as gr/cm^2 . Osteoporosis was considered to be present when T-score was ≤ -2.5 at the LS, FN, or TH. A T-score between -1.0 and -2.5 qualified as osteopenic. Reference values were derived from the NHANES III normative data for hip sites and from the manufacturer’s reference range for the lumbar spine.

Identification of vertebral and non-vertebral fractures

Vertebral fractures were assessed using spinal lateral X-rays. Vertebral fractures were evaluated according to a semiquantitative approach [25]. Radiographs were examined independently by two of the authors, blinded to any other clinical data of the participants. Disagreements were resolved by consensus. Non-vertebral fractures unrelated to major trauma were self-reported and later confirmed by examination of medical or radiological reports.

Sarcopenic osteoporosis

“Sarcopenic osteoporosis” was defined as the association of osteoporosis (T score ≤ -2.5) and sarcopenia. We purposely distinguish it from the term “osteosarcopenia,” which is being used mostly to refer to the association of sarcopenia with osteoporosis or osteopenia (T-score ≤ -1.0).

Sarcopenic obesity

We have considered obesity in two ways: first, as a BMI greater than $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ and, second, as a percentage of fat greater than 40% in women and 28% in men [26]. Fat percentage was determined by DXA.

Sarcopenic osteoporotic obesity

As the name suggests, by osteoporotic sarcopenic obesity, we mean the coexistence of obesity, sarcopenia, and osteoporosis, as defined previously.

Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation (SD) or percentages, as appropriate. Differences between groups were evaluated using the *t*-Student test or the chi-squared test for continuous and categorical variables, respectively. Logistic regression models (adjusted and not adjusted) were used to determine the association between the different conditions and the results are shown in terms of odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CIs). Correlations between two sets of data were calculated using Pearson’s correlation coefficients.

All analyses were conducted using SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA) and STATA 16/SE (Stata Corp., College Station, TX, USA). The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

We studied 1000 people (751 females, 249 males), whose general characteristics are shown in Table 1. Table 2 shows the values of the diagnostic components of sarcopenia (muscle mass, muscle strength, physical performance) and those of BMD, as well as the prevalence of fractures, for the whole population and for people with sarcopenia, osteoporosis, sarcopenic osteoporosis, obesity, sarcopenic obesity, and sarcopenic osteoporotic obesity (obesity diagnosed by fat percentage).

Sarcopenic osteoporosis

1. Sarcopenia, osteoporosis, and fragility fractures

The prevalence of sarcopenia was 14.1% and that of presarcopenia 40.3%. The mean age of the sarcopenic patients was 72.98 ± 8.16 years. In sarcopenic patients, muscle mass, muscle strength, and physical performance were 15%, 20%, and 10% lower than in the general population, respectively ($p < 0.0001$ in all cases) (Table 2). After adjusting for age and sex, the difference in physical performance was no longer significant. The BMD of sarcopenic patients did not differ from that of the overall population.

The prevalence of osteoporosis was 20.4%. The mean age of the osteoporotic patients was 72.14 ± 8.09 years. In osteoporotic patients, BMD at the lumbar spine,

Table 1 Characteristics of participants

Age (years)	71.94 \pm 7.53
Sex (women %)	75.1%
Weight (kg)	72.46 \pm 17.02
Height (cm)	155.92 \pm 15.00
BMI (kg/m^2)	28.50 \pm 4.73

Table 2 Muscle components of sarcopenia, BMD, and fractures

	Whole population <i>n</i> = 1000	Sarcopenic subjects <i>n</i> = 141	Osteoporotic subjects <i>n</i> = 204	Subjects with sarcopenic osteoporosis <i>n</i> = 26	Obesity by % fat <i>n</i> = 557	Sarcopenic obesity by % fat <i>n</i> = 59	Sarcopenic osteoporotic obesity by % fat <i>n</i> = 8
Muscle mass (kg/m ²)	7.08 ± 1.34 ^a	6.05 ± 1.00 ^g	6.47 ± 0.99 ^j	5.36 ± 0.52 ^o	7.20 ± 1.53 ^q	6.20 ± 1.06 ^s	5.36 ± 0.77
Muscle strength (kg)	23.17 ± 8.81 ^b	18.73 ± 5.21 ^h	20.1 ± 7.0 ^k	17.82 ± 3.62 ^p	22.83 ± 9.0 ^f	18.58 ± 5.42 ^t	17.45 ± 4.21
Physical performance (m/s)	1.13 ± 1.37 ^c	1.02 ± 0.33 ⁱ	1.09 ± 0.32	1.01 ± 0.19	1.14 ± 1.41 ^e	1.07 ± 0.37	1.08 ± 0.20
BMD-LS (g/cm ²)	0.914 ± 0.166 ^d	0.920 ± 0.148	0.850 ± 0.166 ^l	0.887 ± 0.133	0.918 ± 0.173	0.892 ± 0.172	0.835 ± 0.200
BMD-FN (g/cm ²)	0.745 ± 0.117 ^e	0.739 ± 0.106	0.709 ± 0.121 ^m	0.717 ± 0.103	0.756 ± 0.115	0.738 ± 0.107	0.699 ± 0.097
BMD-TH (g/cm ²)	0.875 ± 0.144 ^f	0.867 ± 0.118	0.830 ± 0.134 ⁿ	0.834 ± 0.117	0.890 ± 0.136	0.879 ± 0.124	0.846 ± 0.819
Fractures	16.4%	20.6%	27.5%	35.7%	15.9%	15.3%	25%

BMD, bone mineral density; LS, lumbar spine; FN, femoral neck; TH, total hip

Crude *p* values (“*t*” test): *p* ≤ 0.0001: a versus g; b versus h, c versus i; a versus j; b versus k; d versus l; e versus m; f versus n; g versus o; h versus p; j versus o; g versus s; *p* = 0.0004: r versus t. Adjusted (sex and age) *p* values are given in the text

femoral neck, and total hip was 7% (*p* < 0.0001), 5% (*p* < 0.0001), and 5% (*p* = 0.0001) lower than in the general population, respectively (Table 2). Muscle mass and strength, but not physical performance, were significantly lower (*p* < 0.0001) in patients with osteoporosis than in the whole population. After adjusting for age and sex, however, the difference in muscle strength was no longer significant.

The percentage of people with fragility fractures in the total population was 16.4%. As expected, the percentage was higher in patients with osteoporosis (27.5%; *p* = 0.0002). In patients with sarcopenia (20.6%), the difference was not significant either compared to the total population or to patients with osteoporosis without sarcopenia.

2. Association of sarcopenia and osteoporosis: sarcopenic osteoporosis

2.1 Prevalence of sarcopenic osteoporosis and odds ratio (OR) for the association between sarcopenia and osteoporosis

The prevalence of sarcopenic osteoporosis in the general population was only 2.8%. The mean age of the patients with this disorder was 69.96 (± 6.75) years, no significantly different from that of the sarcopenic or osteoporotic patients. Sarcopenia was present in 13.7% of osteoporotic people and 14.2% of non-osteoporotic people. On the other hand, osteoporosis was present in 19.9% of sarcopenic patients and 20.5% of non-sarcopenic people. The sex and age adjusted

OR was 1.03 (0.66–1.62; *p* = 0.89). Therefore, a tendency towards an association between sarcopenia and osteoporosis diagnosed with the criteria stated above was not observed.

In spite of these OR values, muscle mass and muscle strength were lower in people with vs. without osteoporosis (*p* < 0.0001 in both cases) (Table 2). The difference, however, was no longer significant for muscle strength after adjusting for age and sex. A significant, albeit small, relationship was observed between muscle mass and BMD at the femoral neck and total hip (*r* = 0.12 and *r* = 0.14 respectively; *p* < 0.01 in both cases).

2.2 Sarcopenic components and BMD in patients with sarcopenic osteoporosis vs. those with only sarcopenia or osteoporosis

Muscle mass and muscle strength were lower in patients with sarcopenic osteoporosis than in patients with sarcopenia in general (*p* < 0.0001 in both cases, although after adjusting for age and sex, significance was lost for muscle strength). In contrast, BMD did not differ between patients with sarcopenic osteoporosis and osteoporotic patients overall (Table 2).

2.3 Fragility fractures in patients with sarcopenic osteoporosis

The prevalence of fragility fractures in patients with sarcopenic osteoporosis was 35.7%, slightly more than double that in the global population (16.4%) and also higher than in patients with sarcopenia without osteoporosis (16.8%)

($p=0.0095$ and $p=0.003$, respectively, after adjusting for age and sex). Although the percentage was also higher than that of patients with osteoporosis without sarcopenia (26.1%), the difference was not statistically significant ($p=0.42$).

Sarcopenic obesity

1. Obesity diagnosed by BMI

The percentage of patients with a BMI > 30 kg/m² in the whole population was 34.2%, but the number of people who presented simultaneously with obesity and sarcopenia (sarcopenic obesity) was only 14, which means 1.4% of the total population, and 9.9% of people with sarcopenia. The percentage of patients with obesity among non-sarcopenic people was 38.2%. The percentages of patients with sarcopenia among obese and non-obese people were 4.0% and 19.3%, respectively. The OR, adjusted for age and sex, was 0.18 (0.10–0.31) ($p < 0.0001$). Given the small number of patients with sarcopenic obesity diagnosed by BMI, no further statistical analysis were performed. Only one person out of the 14 with sarcopenic obesity diagnosed by BMI had a fragility fracture.

2. Obesity diagnosed by the percentage of body fat

The prevalence of obesity diagnosed according to body fat percentage was 52.7%, higher than that observed for people with a BMI > 30 kg/m² ($p < 0.0001$). The number of people who simultaneously presented obesity and sarcopenia was 59, i.e., 5.9% of the total population (compared to 1.4% when obesity was diagnosed by BMI; $p < 0.0001$) and 42% of people with sarcopenia (much higher than the 9.9% of people diagnosed with obesity by the anthropometric criteria; $p < 0.0001$). Thus, the prevalence of obesity in the population as a whole is 1.5 times higher when diagnosed with the fat percentage criterion, but the prevalence of sarcopenic obesity is even higher: 4.2 times. The percentage of people without sarcopenia that were obese by the fat percentage criterion was 54.5%. On the other hand, 11.2% of obese people and 17.3% of non-obese people were sarcopenic. The OR adjusted for age and sex between sarcopenia and obesity diagnosed by this criterion was 0.58 (0.41–0.86) ($p < 0.003$).

As expected, muscle mass and strength were significantly lower in patients with sarcopenic obesity than in obese people overall ($p < 0.0001$ and < 0.0004 respectively); however, they were similar to those of patients with sarcopenia as a whole (Table 2). Physical performance was not significantly different from that of obese or sarcopenic patients.

Interestingly, when obesity is diagnosed by fat percentage, muscle mass is lower than when obesity is

diagnosed by BMI (7.20 ± 1.53 vs. 7.81 ± 1.57 kg/m²; $p < 0.0001$). In patients with sarcopenic obesity, muscle mass is also lower when obesity is diagnosed by fat percentage than by BMI, but the difference is smaller and not significant (6.20 ± 1.06 vs. 6.43 ± 0.87 kg/m²; $p = 0.45$). The small sample sizes ($n = 59$ and 14, respectively) may contribute to this (data for obesity and sarcopenic obesity diagnosed by BMI are not shown in Table 2).

Sarcopenia, obesity, and osteoporosis (“sarcopenic osteoporotic obesity”)

1. Obesity diagnosed by BMI

There were no individuals who associated sarcopenia, osteoporosis, and obesity diagnosed by this criterion. That is to say: no person had what we have called “sarcopenic osteoporotic obesity” when obesity was diagnosed according to BMI.

2. Obesity diagnosed by the percentage of body fat

When obesity was diagnosed by the fat percentage criteria, 8 patients had simultaneous obesity, sarcopenia, and osteoporosis. This accounts only for 0.8% of the total population. The OR for the association of obesity with sarcopenic osteoporosis, adjusted for age and sex, was 0.38 (0.16–0.89; $p = 0.026$), and the adjusted OR for the association of osteoporosis with sarcopenic obesity was 0.65 (0.30–1.41, $p = 0.28$). Given the small number of patients with this disorder, no further statistical analysis were performed, although their muscle component and BMD values are given in Table 2. The overall impression is that the muscle components of sarcopenia and BMD show a similar pattern to that observed in patients with sarcopenic osteoporosis in general.

Discussion

Sarcopenic osteoporosis

In the population studied by us (mean age 72 years), with the criteria used to diagnose sarcopenia and osteoporosis, the prevalence of sarcopenia was 14.1%, that of osteoporosis 20.4% and that of sarcopenic osteoporosis 2.8%.

The prevalence of sarcopenia reported by others is highly variable, depending on the criteria used for its diagnosis, the techniques used to measure its components, and the type of people studied. In a population with similar characteristics to ours, the estimated prevalence of sarcopenia ranged from 8.4 to 27.6%, according to the method of diagnosis. The prevalence of sarcopenia assessed with the EWGSOP-1 criterion in five papers collected in a systematic review [27] was 4.3%, 5.6%, 11.2%, 15.9%, and 31.9%. Mayhew et al.

[28] found that with the EWGSOP/AWGS definitions, the pooled prevalence estimates was 12.9% (9.9–15.9%). Loquet et al. [29] with criteria similar to ours found a similar prevalence as well (14.9%). From all the above, we could draw two conclusions: first, there is a great variability in the figures reported and, second, the prevailing values with the EWGSOP-1 criterion seem to be between 10 and 15%, figures which are consistent with our data.

The prevalence of sarcopenic osteoporosis (sarcopenia plus T-score < -2.5 T) has been little studied. Loquet et al. [29] found figures not very far from ours (4.5%). However, most authors have published the prevalence of the combination of sarcopenia and T-Score < -1.0 (“osteosarcopenia”), understandably reporting higher (although very variable) values. A recent review [30] has reported figures ranging from 5 to 37%. For comparative purposes, we have assessed the prevalence of the combination of sarcopenia plus T-score < -1.0 in our cohort, the figure being 10.5%.

We have found no significant association between sarcopenia and osteoporosis, contrary to others [31, 32]. Of note, however, although we found no association between the two diseases (which are, by definition, binary variables: yes/no), we found a slight relationship between the continuous variables that underlie the diagnosis of these entities (i.e., muscle mass and hip BMD). Other studies have found similar relationships between low muscle mass and bone mass [33], as well as between a decline in muscle strength and a decrease in spine BMD [34].

The prevalence of fractures in patients with sarcopenic osteoporosis was 35.7%, significantly higher than in patients with sarcopenia without osteoporosis (16.8%; $p = 0.0095$), but not that of patients with osteoporosis without sarcopenia (26.1%; $p = 0.45$). Nor did we find significant differences between the prevalence of fractures in patients with sarcopenia (20.6%) and patients without it (15.7%) in the population as a whole. (figures for patients with sarcopenia without osteoporosis, osteoporosis without sarcopenia, or the general population without sarcopenia are not shown in Table 2). Therefore, our data do not indicate that sarcopenia increases the risk of fractures and suggest that the rise in fractures in patients with sarcopenic osteoporosis is mainly driven by osteoporosis. In fact, a review [27] of the studies carried out on this topic indicates that the impact of sarcopenia on fractures development is controversial since data have been published in both directions. Beaudart et al. [35] also point out that the evidence for a link between sarcopenia and fracture is not consistent.

Sarcopenic obesity

In our population, the prevalence of obesity diagnosed by BMI was 34.2%, while by the percentage of fat it was 52.7%. The prevalence of sarcopenic obesity was 1.4% when obesity

was diagnosed by BMI and 5.9% when it was diagnosed by the percentage of body fat (4.2 times higher). The fact that the sarcopenic obesity prevalence is higher when obesity is diagnosed by fat percentage must be attributed to the fact that the calculation of the BMI takes into account the weight of the body (weight/m²), which is influenced by muscle mass. The prevalence of sarcopenic obesity that has been reported in other studies is highly variable. A German study [36] in women over 70 years using the EWGSOP-1 definition of sarcopenia found a prevalence of sarcopenic obesity of 0% when obesity was diagnosed by BMI and of 2.3% with the percentage of fat criterion. A recent Indian study [37] applying the EWGSOP-2 definition of sarcopenia has reported a prevalence of sarcopenic obesity in the over-65 population of 3.8% in women and 6.7% in men when obesity was diagnosed by BMI, and 5.7% in women and 6.7% in men when diagnosed by fat percentage. The data reported in both studies are fairly similar to ours. However, those published by other authors are much higher. For instance, a German study [38] in men over 65 years of age, with the EWGSOP criteria for sarcopenia and BMI for obesity has reported a prevalence of 15.6%. A Lebanese study [39] carried out in people over 60 years of age, assessing sarcopenia by BMI-adjusted appendicular lean mass and obesity by fat percentage found prevalence figures of 33.5% in women and 12.5% in men.

In the present study, the OR for the association “sarcopenia”- “obesity by BMI” was 0.18 ($p < 0.0001$) and for the association “sarcopenia”- “obesity diagnosed by body fat percentage” 0.58 ($p = 0.003$). It is understandable that the OR is lower when obesity is diagnosed on the basis of weight (BMI = weight/m²), for the reason already stated that weight is influenced by muscle mass. Hence, to the extent that weight contributes to a high BMI, this form of obesity is less likely to be associated with sarcopenia. In any case, it seems that sarcopenia and obesity tend not to coincide, as if the presence of one of them reduces the chances of suffering from the other. It has recently been emphasized that obesity can have a deleterious effect on muscle, as it leads to its infiltration by fatty tissue, which in turn produces adipokines that are detrimental to muscle fibers. The relationship between adipose tissue and muscle, however, is more complex than that brought about by its fatty infiltration. For example, contrary to the possible tendency of obesity to be associated with sarcopenia, it has been stated that increments in skeletal muscle mass may occur in obesity as a consequence of the fact that excess weight places a greater mechanical load on muscles for any type of movement or exercise to be performed. In addition, the excessive caloric intake that has led to obesity may have been accompanied by a good protein intake. Therefore, different fat-muscle relationships can probably be distinguished depending on the factors involved.

Regarding bone health, BMD measurements in sarcopenic obesity in our cohort—whatever the criteria used to diagnose obesity—were no different from those of patients with obesity or sarcopenia alone nor from those of the overall population. Muscle components, as expected, showed or tended to show lower values than those of obese people without sarcopenia.

Sarcopenic osteoporotic obesity

No case of association between sarcopenia, obesity, and osteoporosis ($T\text{-score} < -2.5$) was observed in our study population when obesity was diagnosed by BMI. When diagnosed by fat percentage, eight individuals were identified in whom all three disorders coincided. This represents a very low prevalence in the population as a whole (0.8%). We are not aware of studies that have addressed this association. However, data have been published on the association of obesity, sarcopenia, and BMD with a $T\text{-score} < -1.0$. As expected, the values are higher, and also very variable, depending on the definition criteria used and the population studied. They range from 4.1 [40] to 19% [41], with the most frequent values reported being around 10–12% [42–44]. For the sake of comparison, and since the figure of 0.8% observed in our study refers to the association of obesity, sarcopenia, and osteoporosis *sensu stricto* ($T\text{-score} < -2.5$), we have also calculated the prevalence in people with obesity, sarcopenia, and $T\text{-score} < -1.0$ in the people studied by us. The figure found was 4.0%.

The OR for the association of obesity with sarcopenic osteoporosis was low (0.38; $p=0.026$). Accordingly, it can be concluded that, similar to what we have discussed regarding the association of sarcopenia with obesity, sarcopenic osteoporosis does not tend to present simultaneously obesity, but rather the opposite: it tends not to do so.

In the eight patients in whom obesity, sarcopenia, and osteoporosis ($T\text{-score} < -2.5$) occurred together in our study, the muscular components of sarcopenia and BMD showed a pattern similar to that observed in patients with sarcopenic osteoporosis. Therefore, it seems that, in this regard, obesity does not add much to sarcopenic osteoporosis. Pang et al. [45] have also not found that the coincidence of the three diseases is accompanied by a functional impairment greater than that of sarcopenia or sarcopenic obesity.

General comments and conclusion

There are pathophysiological reasons for sarcopenia and osteoporosis to be associated and even for the association of sarcopenia and obesity. It has even been pointed out that there are reasons to believe that obesity and osteoporosis may also be associated. Consequently, it is conceivable that the three disorders may be combined. However, whether such associations

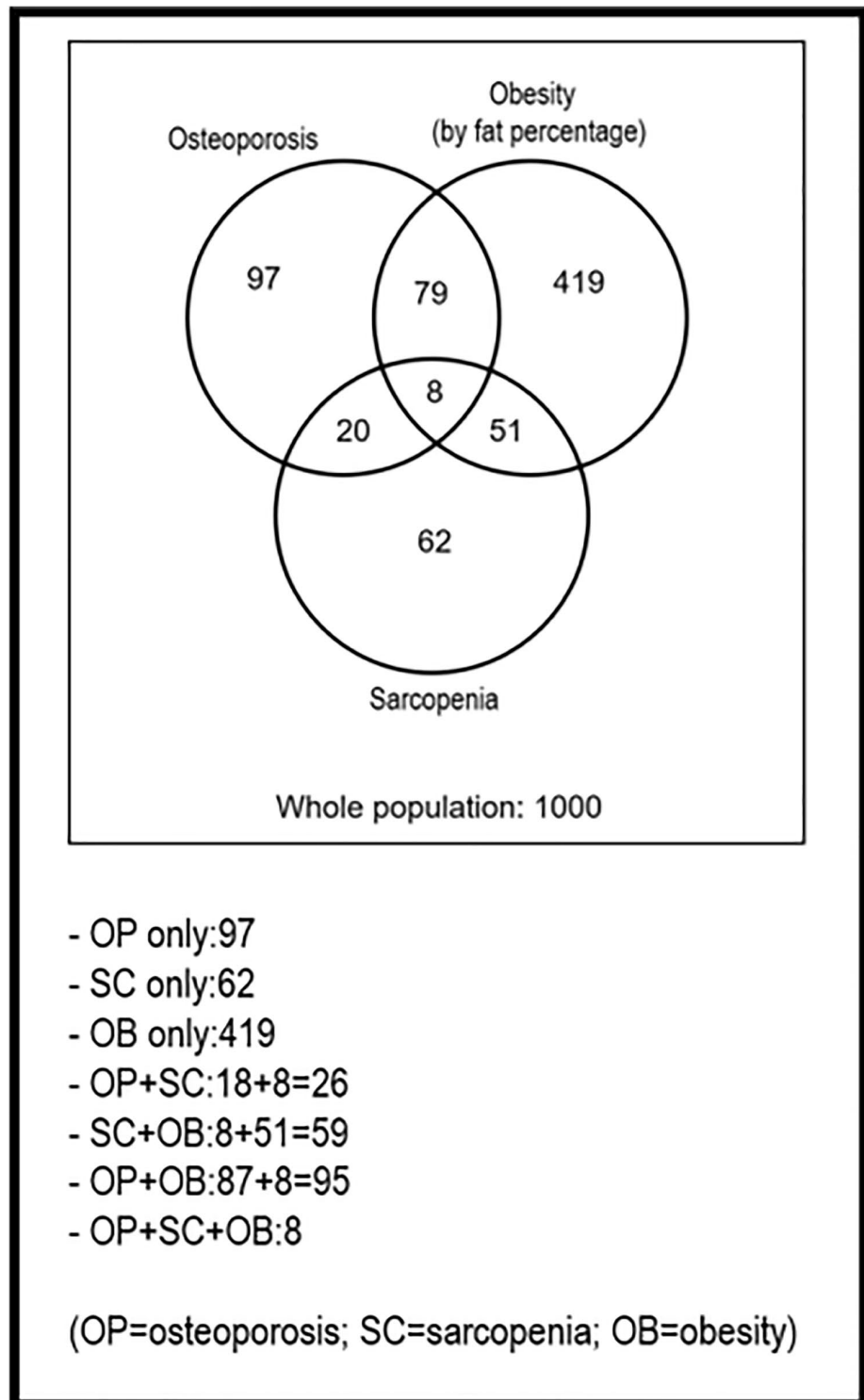
may be regarded as new clinical entities is controversial. One of the reasons why more decisive conclusions have not yet been reached is the fact that there are different definitions for each of the three disorders (something particularly striking in the case of sarcopenia). It is possible that, with some definitions, the associations (or at least some of them) may indeed be considered as new clinical entities, while with others they may not. Clearly, further studies are required to clarify these issues. In this context, we feel it is worth noting the scarcity of studies performed regarding the association of sarcopenia or obesity with osteoporosis *sensu stricto* ($T < -2.5$). Thereupon, we believe that our study represents an important contribution in this field.

Our study has some limitations. First, it has been done with the EWGSOP-1 definition and not with the revised EWGSOP-2. We considered starting again with the new definition, but we thought that ending the study with the EWGSOP-1 criteria had the advantage of allowing us to compare our results with a larger number of studies since most of the research on this subject published up to that time was carried out with these criteria. Second, our study has the limitations inherent to cross-sectional studies. Therefore, causal relationships cannot be established. Third, it has been carried out on people from a specific region of northern Spain, so its results may not be extrapolable to other parts of the world or even other regions of our country. Moreover, the sample was compounded by functionally independent community-dwelling subjects, and therefore, the results may not apply to more frail people. However, these issues do not decrease the interest of our results since the main objective of our study was to know the epidemiological data of the associations studied in community-dwelling people from our region.

Our study was based on a large sample (1000 people). Nevertheless, the low prevalence of the associations studied (2.8% sarcopenic osteoporosis; 5.9% sarcopenic obesity; and 0.8% sarcopenic osteoporotic obesity—defining obesity as percentage of fat) makes the sample size of these associations too small to be able to study functional aspects in depth (Fig. 1 provides the absolute figures). Hence, it is necessary to start from larger population samples to be able to characterize these subpopulations in detail.

To conclude, we have found in our study that the prevalence of sarcopenic osteoporosis is very uncommon, with no tendency for sarcopenia and osteoporosis to be associated. Besides, sarcopenia does not seem to increase the tendency to fractures. The prevalence of sarcopenic obesity is also very rare, and the frequency of obesity in sarcopenic patients is lower than in the general population. Moreover, the concurrence of obesity is not accompanied by further muscle impairment. The coexistence of sarcopenia, osteoporosis, and obesity in community-dwelling persons is entirely exceptional.

Fig. 1 Venn diagram showing the absolute number of patients in which two of the three disorders considered, or all three together, coincide



Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. This study was funded by grants from the Instituto de Salud Carlos III (PI18/00762), Ministerio de Economía y Competitividad, Spain, which included FEDER funds from the EU.

Declarations

Ethics approval The study has been approved by the institutional review board and has been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest None.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- World Population Ageing 2019. Highlights. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
- Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA (2019) Sarcopenia *Lancet* 393:2636–2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- Rosenberg IH (2011) Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med* 27:337–339. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.003>
- Cawthon PM (2018) Recent progress in sarcopenia research: a focus on operationalizing a definition of sarcopenia. *Curr Osteoporos Rep* 16:730–737. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0484-2>
- Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM (2004) Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 52:1121–1129. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52310.x>
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD (2019) Osteoporosis *Lancet* 393:364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Sirola J, Kroger H (2011) Similarities in acquired factors related to postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. *J Osteoporos* 2011:536735. <https://doi.org/10.4061/2011/536735>
- Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V (2015) Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* 21:55–70. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.03.002>
- Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G (2017) Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int* 28:2781–2790. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4151-8>
- Scott D, Seibel M, Cumming R, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Hirani V (2019) Does combined osteopenia/osteoporosis and sarcopenia confer greater risk of falls and fracture than either condition alone in older men? The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 74:827–834. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly162>
- Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, di Francesco V, Fantin F, Bissoli L, Bosello O (2005) Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)* 29:1011–1029. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803005>
- Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V (2008) Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:388–395. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.10.002>
- Ruesten A, Steffen A, Floegel A, Van der ADL, Masala G, Tjonneland A, Halkjaer J, Palli D, Wareham NJ, Loos RJJ, Sørensen TIA, Boeing H (2011) Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS ONE* 6:e27455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027455>
- Kelly OJ, Gilman JC, Boschiero D, Ilich JZ (2019) Osteosarcopenic Obesity: Current Knowledge. Revised Identification Criteria and Treatment Principles. *Nutrients* 11:747. <https://doi.org/10.3390/nu11040747>
- Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1–129
- Kanis JA, Melton L J, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137–1141. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>
- Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, RagiEis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltaev N et al (1999) Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 10:259–264. <https://doi.org/10.1007/s001980050224>
- Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L (2002) Which central dual X-ray absorptiometry skeletal sites and regions of interest should be used to determine the diagnosis of osteoporosis? *J Clin Densitom* 5(Suppl):S11–S18. <https://doi.org/10.1385/jcd:5:3s:11>
- WHO (2000) Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Tech Rep Series 894 Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
- Donini LM, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frühbeck G, Giustina A, Gonzalez MC, Han HS, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Rodriguez JS, Rolland Y, Santini F, Siervo M, Tecilazich F, Vettor R, Yu J, Zamboni M, Barazzoni R (2020) Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr* 39:2368–2388. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.024>
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Jürgen M, Bauer JM, Boirie Y, Tommy Cederholm T Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M (2010) European Working Group on Sarcopenia in Older People Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39:412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M (2019) Writing 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* 48:16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
23. Hernandez JL, Olmos JM, Pariente E, Martinez J, Valero C, Garcia-Velasco P, Nan D, Llorca J, Gonzalez-Macias J (2010) Metabolic syndrome and bone metabolism. *Menopause* 17:955–961. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181e39a15>
 24. Olmos JM, Hernandez JL, Garcia-Velasco P, Martinez J, Llorca J, Gonzalez-Macias J (2016) Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 27:105–113. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3219-6>
 25. Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137–1148. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>
 26. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L (2003) Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 95:1851–1860. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003>
 27. Zhang Y, Hao Q, Ge M, Dong B (2018) Association of sarcopenia and fractures in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 29:1253–1262. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4429-5>
 28. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, de Souza RJ, Thabane L, Raina P (2019) The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 48:48–56. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy106>
 29. Locquet M, Beaudart C, Bruyère O, Kanis JA, Delandsheere L, Reginster JY (2018) Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporos Int* 29:1057–1067. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4384-1>
 30. Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, Schwarz P, Suetta C (2018) Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 9:419–434. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0079-6>
 31. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J (2013) Maturitas Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 75:175–180. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.016>
 32. He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng HW (2016) Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int* 27:473–482. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3241-8>
 33. Kim IJ, Kang KY (2017) Low skeletal muscle mass is associated with the risk of low bone mineral density in urban dwelling premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 101:581–592. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0314-z>
 34. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Bruyère O (2019) Association between the decline in muscle health and the decline in bone health in older individuals from the SarcoPhAge cohort. *Calcif Tissue Int* 104:273–284. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0503-4>
 35. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O (2017) Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PlosOne* 12:e0169548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>
 36. Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, Sieber C, Freiberger E (2016) Prevalence of sarcopenic obesity in Germany using established definitions: Baseline data of the FORMOSA study. *Osteoporos Int* 27:275–281. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3303-y>
 37. Pal R, Bhadada SK, Aggarwal A, Singh T (2021) The prevalence of sarcopenic obesity in community-dwelling healthy Indian adults - the Sarcopenic Obesity-Chandigarh Urban Bone Epidemiological Study (SO-CUBES). *Osteoporos Sarcopenia* 7:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.12.003>
 38. Genet F, Schneider M, Zehnder A, Lieberoth-Leden D, Seefried L (2021) Differential impact of osteoporosis, sarcopenia and obesity on physical performance in aging men. *Endocr Connect* 10:256–264. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0580>
 39. Batsis JA, Mackenzie TA, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ (2015) Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999–2004. *Nutr Res* 35:1031–1039. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.09.003>
 40. Chung JH, Hwang HJ, Shin HY, Han CH (2016) Association between sarcopenic obesity and bone mineral density in middle-aged and elderly Korean. *Ann Nutr Metab* 68:77–84. <https://doi.org/10.1159/000442004>
 41. Ma Y, Zhang W, Han P, Kohzuki M, Guo Q (2020) Osteosarcopenic obesity associated with poor physical performance in the elderly Chinese Community. *Clin Interv Aging* 15:1343–1352. <https://doi.org/10.2147/CIA.S257739>
 42. Kolbaşı EN, Demirdağ F (2020) Prevalence of osteosarcopenic obesity in community-dwelling older adults: a cross-sectional retrospective study. *Arch Osteoporos* 15:166. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00829-x>
 43. Ilich JZ, Inglis JE, Kelly OJ, McGee DL (2015) Osteosarcopenic obesity is associated with reduced handgrip strength, walking abilities, and balance in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 26:2587–2595. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3186-y>
 44. Szlejf C, Parra-Rodríguez L, Rosas-Carrasco O (2017) Osteosarcopenic obesity: prevalence and relation with frailty and physical performance in middle-aged and older women. *J Am Med Dir Assoc* 18:733.e1–733.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.023>
 45. Pang BWJ, Wee SL, Chen KK, Lau LK, Jabbar KA, Seah WT, Ng DHM, Tan QLL, Jagadish MU, Ng TP (2021) Coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity in community-dwelling adults - the Yishun study. *Osteoporos Sarcopenia* 7:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.12.002>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.