

UTILIDAD DEL ÍNDICE FRAX® EN LA EVALUACIÓN DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON EPOC CANDIDATOS A TRASPLANTE PULMONAR

J. M. Vaquero Barrios^{1,2}, M. del S. Arenas de Larriva¹, J. Redel Montero^{1,2}, F. Santos Luna^{1,2}, C. Bujalance Cabrera¹, L. Caballero Ballesteros¹.

¹Unidad de Gestión Clínica de Neumología, ²Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar.

Resumen

Introducción: la presencia de osteoporosis (OTP) añade comorbilidad al proceso del trasplante pulmonar (TxP). Su identificación y tratamiento disminuirá el riesgo de fracturas.

Objetivos: comparar la utilidad de tres protocolos de estudio de OTP en pacientes con EPOC candidatos a TxP. Analizar la relación entre OTP y el índice BODE global y sus componentes.

Pacientes y método: se recogieron prospectivamente los datos necesarios para el cálculo del BODE y la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral por densitometría. Se analizan tres protocolos de estudio: densitometría como prueba única, el índice FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) clínico (FRAX®c) y el FRAX complementado con DMO (FRAX®d).

Resultados: se seleccionaron 82 pacientes (65 varones), de 56,5 ± 6,42 años de edad media. Tras la densitometría, 26 presentaban OTP (31,7%). Por FRAX®c, sólo 5 pacientes serían candidatos potenciales a tratamiento específico (6,1%). La sensibilidad (S) fue del 6,9% y la especificidad (E) del 95,8%. (p=0,99). El FRAX®d identificó 35 pacientes (42,7%) subsidiarios de tratamiento (S 60,3%, E 100% -p<0,001-). Tras comparar el BODE de los pacientes con DMO normal y patológica, sólo se observaron diferencias en el índice de masa corporal (IMC) (p=0,02). Hubo correlación entre riesgo de fractura estimado por FRAX®d y el BODE (r=0,30, p=0,02) y el test de caminar 6 minutos (r=- 0,28, p= 0,03).

Conclusión: en nuestra población, el despistaje del riesgo de fracturas por FRAX®c es insuficiente. El FRAX®d podría aportar información relevante a la densitometría por lo que se precisan estudios prospectivos que comparen la capacidad pronóstica de ambos protocolos.

Palabras clave: trasplante pulmonar, EPOC, osteoporosis, índice FRAX®, densitometría.

Invasive pulmonary aspergillosis with myocardial involvement

Abstract

Introduction: the presence of osteoporosis (OTP) adds comorbidity to the lung transplant (LTx) process. Its identification and treatment will reduce the risk of fractures.

Objectives: to compare the utility of three OTP study protocols in patients with COPD who are candidates for LTx. To analyse the relationship between OTP and the global BODE index and its components.

Patients and methods: prospective collection of data for the calculation of the BODE score and the bone mineral density (BMD) in the femoral neck by densitometry. Three study protocols are analysed: densitometry as the sole test, the clinical FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) index (FRAX®c) and the FRAX complemented with the BMD (FRAX®d).

Results: there were 82 patients selected (65 males), with an average age of 56.5 ± 6.42 years. After the densitometry, 26 were found to present OTP (31.7 %). For FRAX®c, only 5 patients would be potential candidates for specific treatment (6.1%). The sensitivity (S) was 6.9 % and the specificity (Sp) 95.8%, (p=0.99). The FRAX®d identified 35 patients (42.7%) secondary to treatment (S 60.3%, Sp 100 % (p <0.001). After comparing the BODE of the patients with normal and pathological BMD, differences were only observed in the body mass index (BMI) (p=0.02). There was correlation between fracture risk estimated by FRAX®d and the BODE (r=0.30, p=0.02) and the 6 minute walking test (r=-0.28, p=0.03).

Conclusion: in our population, the fracture risk screening by FRAX®c is insufficient. The FRAX®d might contribute important information to the densitometry which is why prospective studies are needed to compare the prognostic capacity of both protocols.

Keywords: lung transplant, COPD, osteoporosis, FRAX® index, densitometry

INTRODUCCIÓN

A medida que el trasplante pulmonar (TxP) se ha consolidado como una opción terapéutica para mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados¹, cobran mayor relevancia los aspectos que pueden limitar la calidad de vida del paciente trasplantado². En este sentido, la osteoporosis (OTP) pretrasplante es una condición que añade comorbilidad al proceso del trasplante³. Su detección y tratamiento antes del TxP es el factor clave en la salud ósea tras este procedimiento. La OTP puede retrasar la movilización precoz como medida antiálgica, con el consecuente aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica

venosa, puede incrementar el riesgo de infecciones respiratorias por una fisioterapia respiratoria no eficaz y se constituye como un factor de riesgo clave en la génesis de fracturas. Por todo ello, es imprescindible hacer un despistaje y tratamiento adecuado en aquellas patologías con alta prevalencia de la misma, como ocurre en los pacientes en evaluación pretrasplante pulmonar⁴.

Existen varios protocolos diagnósticos de OTP, aunque la estimación de la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral por densitometría es considerada el patrón oro. Recientemente, la Organiza-

Recibido: 8 de abril de 2011. Aceptado: 22 de noviembre de 2011.

José Manuel Vaquero Barrios
vaquerosenior@gmail.com

ción Mundial de la Salud (OMS) junto la Universidad de Sheffield ha implantado un indicador, el índice FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), con el que se define el porcentaje de riesgo de fracturas patológicas mayores o fracturas de cadera en los próximos 10 años⁵. Con su aplicación, al menos teóricamente, podríamos identificar pacientes tratables sin soporte diagnóstico de exploraciones complementarias o seleccionar aquellos que precisarían de la medición de la DMO antes de instaurar el tratamiento por encontrarse en una zona de incertidumbre.

En el presente artículo se analiza la adecuación del índice FRAX® clínico en la identificación de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) evaluados como candidatos a TxP subsidiarios de tratamiento específico de la OTP. Se analiza también la posible relación entre la osteoporosis con el índice multidimensional BODE de forma global o de cada uno de sus componentes por separado para determinar una posible asociación clínico-funcional.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron, de manera consecutiva, los pacientes con EPOC mayores de cuarenta años candidatos a TxP que finalizaron la evaluación intrahospitalaria desde Enero de 2007 hasta Noviembre de 2010. Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 40 años por no encontrarse en la edad mínima aconsejada por la OMS para la aplicación del índice FRAX®. Se recogieron la DMO en cuello femoral estimada por densitometría y los datos clínicos necesarios para el cálculo del índice FRAX® y el índice BODE⁶ (índice de disnea del Medical Research Council, distancia recorrida en el test de caminar durante 6 minutos, grado de obstrucción espirométrica definida por el valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y el índice de masa corporal).

Para la categorización de la DMO se siguieron los criterios definidos por la OMS⁷. Sólo se tuvo en cuenta los valores obtenidos en cuello femoral. Se considera DMO normal cuando ésta es, como máximo, inferior a una desviación estándar (DE) respecto a la media de referencia para adultos jóvenes sanos. Este valor de referencia es el T-score. Se define osteopenia cuando el T-score está entre -1 y -2,5 DE y osteoporosis cuando es menor o igual a -2,5 DE. La osteoporosis se considera grave cuando el T-score está entre -3,5 y -4,5 DE.

El cálculo del índice FRAX® clínico se realiza a través de una aplicación informática recogida en una página web⁸. En ella se requiere la introducción de la edad o fecha de nacimiento, el sexo, peso y talla, presencia de antecedentes personales o familiares de fracturas mayores, la presencia de factores de riesgo de osteoporosis secundaria (diabetes, hipertiroidismo, osteogénesis imperfecta, hipogonadismo, menopausia prematura, malnutrición crónica, malabsorción o

enfermedad hepática crónica), el consumo activo de alcohol o tabaco, la toma de corticoides (dosis mayores de 5 mg de prednisona o equivalente durante más de tres meses) o la presencia de artritis reumatoide. Tras ello podemos calcular la probabilidad de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera a los 10 años. Este riesgo queda expresado en tanto por ciento y en una gráfica donde el eje de abscisas corresponde a la edad y el de ordenadas al porcentaje del riesgo estimado. Esta gráfica permite una valoración visual del riesgo del paciente, clasificándose en bajo riesgo (color verde), riesgo intermedio (color naranja) o riesgo alto (color rojo). En aquellos pacientes de bajo riesgo sólo se aconseja cambiar estilos de vida y la corrección de los factores clínicos modificables, mientras que los pacientes de alto riesgo serían subsidiarios de tratamiento específico de osteoporosis, sin considerar necesario la medición de la DMO. La franja naranja se considera una zona de incertidumbre, aconsejándose medir la DMO para definir con mayor precisión el riesgo de fracturas patológicas. Dicho índice permite la incorporación para su cálculo de la DMO o el valor del T-score en cuello femoral obtenido por densitometría, obteniéndose en clave numérica un porcentaje de riesgo y una gráfica definida sólo por los colores rojo (alto riesgo) o verde (bajo riesgo).

En nuestro estudio se analizan por separado tres protocolos de estudio: la densitometría como prueba única de cribado de osteoporosis, el índice FRAX® clínico y el FRAX® complementado con los valores de DMO en cuello femoral.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) en su versión 17,0 para Windows. El estudio descriptivo analiza las variables cualitativas como tablas de frecuencias y las cuantitativas mediante medias y desviaciones típicas. Se analizó la prueba T de Student para el análisis de variables continuas y el test Chi cuadrado para las variables categóricas. Se realizó un estudio de correlación lineal simple. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de p menores de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 82 pacientes con EPOC, 65 varones y 17 mujeres, con una edad media de 56,5 ± 6,4 años. Las características generales de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 1. Tras la densitometría de protocolo se identificaron 58 pacientes con T-score de DMO patológica (70,7%). De éstos, 54 tenían valores de T-score menor o igual a -1,5 (65,9%), 26 con osteoporosis (31,7%) y 8 con osteoporosis grave.

Al analizar exclusivamente el FRAX® clínico (FRAX®c), sólo 5 pacientes (6,1%) se consideraron potencialmente en riesgo significativo de fracturas patológicas; en 4 casos se consideraba necesario realizar una densitometría por encontrarse en la zona de incertidumbre y en uno la administración de tratamien-

to inmediato (mediana de riesgo 0,5; IQR 0,3-0,8). La sensibilidad (S) fue del 6,9 % y la especificidad (E) del 95,8% (p=0,99). Cuando el índice FRAX® fue calculado teniendo en cuenta el T-score del cuello femoral (FRAX®d), se identificaron 35 pacientes (42,7%) subsidiarios de tratamiento específico, con una mediana de riesgo de 1,7; IQR 0,5-4,6. La S de la técnica fue del 60,3% y la E del 100% (p<0,001). El cálculo del índice FRAX® y su relación con los valores de DMO estimado por densitometría quedan reflejados en la tabla 2.

Al comparar los pacientes con DMO normal y en rango de osteoporosis con respecto al índice BODE, se observó que estos últimos presentaban un menor índice de masa corporal, siendo esta relación estadísticamente significativa (p=0,02). No se encontraron diferencias con el BODE global ni con el resto de sus componentes. Los resultados de este análisis comparativo están recogidos en la tabla 3.

Tabla 1: Características generales de los pacientes con EPOC candidatos a trasplante pulmonar

Sexo (V/M)	65(79,3%) / 17(20,7%)
Edad (años)	56,5 ± 6,4
BODE	6,4 ± 1,7
IMC*	24,7 ± 4,5
T6MM† (metros)	312,1 ± 102,6
Grado disnea MRC‡	3,3 ± 0,9
FEV1 ^ε (l/seg)	24,3 ± 9,9
T-score cuello fémur	- 1,9 ± 1,2
DMO ^ϕ (g/cm ²)	0,8 ± 1,2

Datos expresados como media ± desviación estándar salvo la variable sexo (en porcentaje)

*IMC: índice de masa corporal

†T6MM: distancia recorrida en el test de caminar durante 6 minutos

‡MRC: índice de disnea del Medical Research Council

^εFEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

^ϕDMO: densidad mineral ósea

Tabla 2. Relación entre los valores de densidad mineral ósea obtenidos por densitometría con el riesgo de fracturas patológicas en cadera calculada por el índice FRAX®

	Riesgo según índice FRAX®	Riesgo		
		Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Densitometría normal (n= 24)	FRAX® clínico	23 (95,8%)	1 (4,2%)	0
	FRAX® clínico + DMO	24 (100%)	No procede	0
Osteoporosis densitométrica (n=26)	FRAX® clínico	24 (92,4 %)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
	FRAX® clínico + DMO	0	No procede	26 (100%)
Densitometría patológica (n=58)	FRAX® clínico	53 (91,4%)	4 (6,9%)	1 (1,7%)
	FRAX® clínico + DMO	23 (39,7%)	No procede	35 (60,3%)

DMO: densidad mineral ósea

Tabla 3. Relación entre el índice BODE y sus componentes con la densidad mineral ósea estimada por densitometría

	DMO normal	DMO osteoporosis	p
BODE	6,29 ± 1,5	7 ± 1,3	0,09
IMC*	25,7 ± 4,3	22,8 ± 4,6	0,02*
T6MM† (metros)	312,8 ± 117,3	286,9 ± 109,2	0,42
Grado disnea MRC‡	3,5 ± 0,8	3,3 ± 0,9	0,45
FEV1 ^ε (l/seg)	24,7 ± 10	22,7 ± 6	0,39

Datos expresados como media ± desviación estándar

*IMC: índice de masa corporal

†T6MM: distancia recorrida en el test de caminar durante 6 minutos

‡MRC: índice de disnea del Medical Research Council

^εFEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Tras realizar un estudio de correlación lineal simple entre riesgo de fractura de cadera estimado mediante el índice FRAX®d y los parámetros funcionales, se obtuvo una correlación positiva débil, pero estadísticamente significativa, con el índice BODE (r=0,30, p=0,02) y negativa débil con el test de caminar durante 6 minutos (r=- 0,28, p= 0,03) en aquellos pacientes con DMO patológica.

DISCUSIÓN

La densitometría estima la DMO en cuello de fémur, fémur total y columna vertebral. La identificación de osteoporosis en estas localizaciones predice el lugar de mayor riesgo de fracturas, siendo la DMO en cuello femoral el parámetro más relevante en la predicción de fracturas en cualquier lugar del esqueleto⁹. La estimación del riesgo de fracturas con la medición única de la DMO presenta una alta especificidad

pero una baja sensibilidad¹⁰. De forma resumida se estima que, en los pacientes con osteopenia, el riesgo de fracturas es el doble que en los pacientes sin ella mientras que en presencia de osteoporosis, el riesgo se multiplica por cuatro. En la práctica, se considera que, por cada desviación estándar que disminuye la masa ósea el riesgo de fracturas se multiplica por dos.

Dado la alta prevalencia de OTP en grupos seleccionados, como ocurre en mujeres postmenopáusicas o ancianos, no parece coste-eficaz utilizar estrategias de cribado poblacional. También se conocen una multitud de factores clínicos de riesgo para el desarrollo de OTP¹⁰⁻¹². Su presencia está asociada a un mayor riesgo de fracturas que la valorada sólo por la DMO¹³. Teniendo en cuenta esto, parecería más útil utilizar estrategias de "case-finding", es decir, cribar con densitometría aquellos pacientes que tuvieran factores clínicos de riesgo. Hoy día se considera que el protocolo de estudio más preciso es aquel que fusiona ambas circunstancias. Con este fin, la OMS junto con la Universidad de Sheffield en el Reino Unido diseñaron el índice FRAX®. Por otro lado, en los pacientes con EPOC la prevalencia de osteoporosis es 2 a 5 veces mayor que en sujetos de similar edad sin obstrucción al flujo aéreo¹⁴ y, a excepción de los pacientes con fibrosis quística, mayor que en otras patologías respiratorias crónicas¹⁵. La detección de valores bajos de DMO es muy variable entre los estudios, pero es desproporcionadamente alta en los pacientes que esperan un TxP, alcanzando una prevalencia de osteoporosis por encima del 60%¹⁶. Esta alta incidencia es esperable ya que algunas publicaciones consideran que el deterioro de la función pulmonar es un predictor de osteoporosis^{17,18}. Este dato probablemente refleja la asociación de estos factores con el grado de inflamación sistémica¹⁹. En nuestra cohorte de pacientes, el 70% tenían valores de DMO por debajo de la normalidad.

Hasta la fecha actual, nuestro estudio es el primero que ha valorado la utilidad del índice FRAX® en el subgrupo de pacientes con EPOC evaluados como candidatos a trasplante. De nuestros resultados podemos concluir que, la aplicación del FRAX clínico (FRAX®c) como criterio único infraestima la detección de osteoporosis tratable y, por consiguiente, el riesgo de fracturas de cadera.

Es fundamental definir qué pacientes son subsidiarios de tratamiento, sobre todo en enfermedades de alta prevalencia y gran repercusión clínica. Por contra, tratar a todos los pacientes con DMO patológica quizás no sea coste-eficaz. La identificación de los pacientes realmente en riesgo es la mejor opción ya que el 25% de los pacientes que sufren una fractura de cadera fallecen en el primer año tras la misma²⁰ y el tratamiento de la OTP produce un 11% de reducción en mortalidad global, sin estar ésta asociada directamente con la edad o la incidencia de fracturas patológicas²¹. Hoy día existen múltiples guías de

tratamiento. Una de las más aplicadas, la guía de la American Association of Clinical Endocrinologist²², pone el punto de corte para aplicar tratamiento en la presencia de cifras de T-score de DMO menor de -1,5 junto a la presencia de factores clínicos de riesgo. En nuestra serie, esto supondría tratar al 66% de los pacientes de este subgrupo. Aplicando el FRAX® clínico complementado con la DMO (FRAX®d), el porcentaje de pacientes a tratar en nuestra serie es muy similar (60%).

Las conclusiones que reflejan nuestro estudio es que, en este grupo poblacional, el despistaje clínico de pacientes en riesgo de fracturas sólo por criterios clínicos (FRAX® clínico) es claramente insuficiente, precisando la realización de densitometría en todos ellos. Por otro lado, probablemente no sea necesario tratar a todos los que presenten DMO patológica. Para identificar el subgrupo de pacientes a tratar, el índice FRAX® suplementado con la información de la DMO (FRAX®d) probablemente sea el método de cribado más coste-eficaz. Sin embargo, se precisan estudios prospectivos comparativos para conocer si el índice FRAX®d es mejor predictor de la incidencia de fracturas patológicas a largo plazo que la densitometría como método único de escrutinio. La diferencia entre ambos es que la densitometría es un estudio transversal y estático, en momento real, de la DMO mientras que el índice FRAX®d, al incluir los factores clínicos de riesgo en su cálculo, probablemente pueda reflejar mejor el deterioro esperable en DMO y por tanto predecir con mayor fiabilidad el riesgo futuro de fracturas.

Nuestra cohorte de estudio es homogénea pero con un número de casos relativamente pequeño. Por ello es muy difícil obtener conclusiones firmes sobre la presencia de diferencias clínico-funcionales entre los subgrupos según valores de la DMO. Aún así, en nuestra serie se observó una correlación positiva entre el BODE y la presencia de DMO patológica y una correlación negativa entre la distancia recorrida en el test de caminar en este mismo subgrupo, aunque ambas de manera débil. Nuestros pacientes con osteoporosis presentaban un peor índice de masa corporal que los pacientes con DMO normal, datos similares a los obtenidos por Shepherd²³ y Vrieze²⁴. Una explicación plausible es que exista una asociación entre parámetros inflamatorios y osteoporosis, como se puede entrever en el metanálisis de Gan y cols¹⁹.

Sería interesante utilizar este mismo protocolo de estudio complementado con la medición de marcadores inflamatorios en pacientes con EPOC con situación evolutiva muy dispar. Probablemente nos permitiría identificar con mayor precisión pacientes susceptibles de desarrollar osteoporosis en el futuro y así implementar precozmente medidas diagnósticas y terapéuticas coste-eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotloff RM. Does lung transplantation confer a survival benefit? *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14:499–503.
2. Rodrigue JR, Baz MA, Kanasky Jr. WF, MacNaughton KL. Does Lung Transplantation Improve Health-Related Quality of Life? The University of Florida Experience. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:755–63.
3. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:745-55.
4. Arenas MS, Vaquero JM, Redel J, Santos F. Bone mineral density in lung transplant candidates. *Transplant Proc* 2010; 42:3208–10.
5. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. Sheffield: WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, 2008.
6. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-12.
7. Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report Series, 921. 2003. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf. Acceso el 1 de febrero de 2011.
8. Kanis J. FRAX®. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>. Acceso el 1 de febrero de 2011.
9. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288:1889-97.
10. Compston J. Recent advances in the management of osteoporosis. *Clin Med* 2009; 9:565-9.
11. Hofbauer LC, Hamann CH, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:1009-20.
12. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123:877-84.
13. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929–36.
14. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1259–65.
15. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34:209–18.
16. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1483-90.
17. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1286–93.
18. Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:122–7.
19. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–80.
20. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:99-105.
21. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1174-8.
22. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9:544-64.
23. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann Fam Med* 2007; 5:540–6.
24. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007; 18:1197-1202.