



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Salud ósea y predictores de mortalidad a 15 años en una población físicamente activa



Antonio Juan^{a,*}, Guillem Frontera^b, Ana Paula Cacheda^a, Mónica Ibáñez^a, Javier Narvárez^{c,d}, Bartolomé Marí^e y Joan Miquel Nolla^{c,d}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^b Unidad de Investigación, Hospital Universitari de Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Unidad de Medicina de Deporte, Institut de Serveis Socials i Esportius, Consell de Mallorca, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2021

Aceptado el 8 de julio de 2021

On-line el 7 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Osteoporosis
Densidad mineral ósea
Mortalidad

RESUMEN

Objetivo: Analizar determinantes de mortalidad a 15 años en relación con la salud ósea en una población de mayores de 60 años y físicamente activos.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo. A los 15 años de participar en un programa de envejecimiento activo, y de los que se disponía de datos de salud ósea, se contactó telefónicamente con los participantes para constatar el estado vital y conocer si en ese intervalo de tiempo habían tenido alguna fractura, y para determinar la asociación entre la puntuación basal del FRAX, los datos densitométricos y la mortalidad al cabo del tiempo.

Resultados: Se incluyeron 561 individuos mayores de 60 años, de los que el 82% eran mujeres. Solo se encontraron diferencias en las características basales entre el grupo que falleció a los 15 años y el grupo que siguió con vida en los datos densitométricos y en los valores del FRAX, así como en el antecedente de algún tipo de fractura. Las únicas variables que se relacionaron con el riesgo de mortalidad fueron los datos basales del T-score densitométricos (OR = 0,50; p < 0,001) y el antecedente de fractura en cualquier localización (OR = 2,44; p < 0,033).

Conclusiones: El valor de la densidad mineral ósea podría considerarse como un biomarcador útil para calcular el riesgo de mortalidad en mayores de 60 años con una vida físicamente activa.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Bone Health and Predictors of 15-Year Mortality in a Physically Active Population

ABSTRACT

Objective: To analyse determinants of mortality at 15 years in a population over 60 years of age and physically active.

Methods: This is a prospective longitudinal study. After 15 years of participating in an active aging programme, participants were contacted by telephone to verify their state of health and to determine whether in that time they had had any fractures.

Keywords:

Osteoporosis
Bone mineral density
Mortality

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ajuan@hsl.es (A. Juan).

Results: A total of 561 individuals over 60 years of age were included, 82% of whom were women. Only differences in densitometric data, FRAX values and history of previous fracture at baseline characteristics were found between the group that died at 15 years and the group that remained alive. The only variables that were related to mortality risk were the basal data of the densitometric T-score (OR = .50, $P < .001$) and history of fracture in any location (OR = 2.44, $P < .033$).

Conclusions: The value of bone mineral density could be considered as a useful biomarker to calculate the risk of mortality in people over 60 years old with a physically active lifestyle.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, y su prevalencia aumenta con la edad. La fractura osteoporótica y las subsiguientes fracturas en personas mayores son un creciente problema de salud pública¹⁻⁴, con una alta mortalidad^{5,6}. Las fracturas de cadera y vertebrales se asocian con un aumento significativo, inmediato y a largo plazo del riesgo de mortalidad⁷⁻¹⁰. En el caso de una fractura de cadera, la tasa de mortalidad es más alta en el primer año¹¹, pero parecer existir una tendencia a seguir aumentando durante los 10 años posteriores¹². Las fracturas osteoporóticas también están relacionadas con el riesgo de una nueva fractura posterior¹³, y estas fracturas posteriores están asociadas con un aumento adicional del riesgo de mortalidad durante 5 años.

Varios estudios longitudinales también han relacionado la osteoporosis con un aumento de la mortalidad (específicamente un exceso de mortalidad con la fractura de cadera)¹⁴⁻¹⁷, y se conoce que la incidencia y la prevalencia de las fracturas de cadera varían de una zona geográfica a otra¹⁸.

Algunos estudios prospectivos han encontrado asociación entre la baja densidad mineral ósea (DMO) y la mortalidad en mujeres ancianas¹⁴. Así, en pacientes con un descenso en la DMO en el radio proximal se vio que tenían un aumento del riesgo de 1,19 ajustado por edad¹⁴.

El objetivo de este estudio es analizar los antecedentes de fractura, el papel del FRAX y los datos densitométricos como determinantes de mortalidad en mayores de 60 años físicamente activos a 15 años.

Material y métodos

Estudio longitudinal prospectivo a 15 años. Durante los años 2003-2004 se seleccionó una muestra de individuos que acudían al programa «Gent gran en marxa», promovido por el Consell Insular de Mallorca, que tenía como objetivo mejorar la salud y la calidad de vida de un grupo de personas mayores mediante el desarrollo de una serie de actividades (danza, gimnasia, entre otras), así como evaluar el estado de salud y sus posibilidades físicas (estudio cardiovascular, potencia muscular, diagnóstico de osteoporosis, entre otros estudios). En ese momento se invitó a participar en el estudio a todas las personas que asistieron a los centros de ancianos participantes durante el período del estudio, y las que aceptaron fueron remitidas a un centro para realizar las entrevistas y la densitometría. Los datos de esta fase ya han sido publicados¹⁹. Para este estudio de mortalidad se incluyeron solo los individuos con más de 60 años en la visita basal.

En 2019, a los 15 años de la encuesta, se contactó telefónicamente con los sujetos mayores de 60 años para constatar el estado vital y, en caso de seguir vivos, para interrogarles sobre posibles fracturas en el intervalo de tiempo (cualquier localización). En caso de no poder contactar con algún sujeto, se consultó la historia médica para obtener tanto la fecha de muerte como la historia de fracturas (el servicio de salud de las Islas Baleares dispone de

información centralizada). Las historias clínicas estaban en formato electrónico, ya que se dispone de historia electrónica desde 2011 (con digitalización de los datos previos).

La osteoporosis se definió según los criterios densitométricos de la OMS, es decir, la osteoporosis estaba presente cuando el resultado de la DMO mostraba una puntuación $T < 2,5$ DE en la columna lumbar o el cuello femoral. La osteopenia se definió como una puntuación T entre $-2,5$ y -1 DE. Se utilizó una unidad DXA Norland®, modelo XR-46, para realizar la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral, previamente calibrada y con el mantenimiento y las calibraciones adecuadas por parte del proveedor. La densitometría fue realizada por un técnico cualificado que había sido previamente entrenado en la unidad de densitometría, posicionamiento del paciente y soporte informático. Se utilizaron los valores de referencia de NHANES III. La población de referencia, tanto para hombres como para mujeres, procede de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de la Salud y la Nutrición (NHANES III)²⁰.

En la encuesta basal, todos los participantes habían completado una visita clínica en la que se recogió: edad, sexo, morfotipo, tamaño y peso, historial de fractura de cadera materna (no se disponía del historial de fracturas de cadera paterna), historial de fractura de Colles, fractura de cadera o cualquier fractura osteoporótica previa, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, historial de enfermedad cerebrovascular. Otras variables recogidas fueron: hábito de fumar (no activo vs activo) y de beber alcohol (nada vs nada), exposición al sol (evitación vs cualquier exposición), actividad física (ningún ejercicio/actividad planificada vs cualquier actividad física planificada), número de horas de pie, historial de ingesta de corticoides o benzodiacepinas. En las mujeres también se recogieron variables ginecológicas, como antecedentes de cáncer de mama, embarazo, lactancia, menopausia precoz (antes de los 42 años), ooforectomía previa, ingesta de anticonceptivos orales y años de menstruación.

Análisis estadístico

Se describió la muestra de análisis y se estudiaron posibles diferencias en las características basales entre sujetos fallecidos y no fallecidos. Para ello se realizaron pruebas de diferencia de medias y de proporciones (Mann-Whitney y chi cuadrado) en función de la naturaleza y de la distribución de las variables.

La asociación entre la puntuación del FRAX, los datos densitométricos y la mortalidad, recogida al cabo del tiempo, se analizó mediante modelos de regresión logística bi y multivariante. La variable dependiente de estos modelos fue el fallecimiento (sí/no), y como variables independientes se introdujeron los datos de T-score además de las características basales y de las posibles variables de confusión. En los modelos multivariantes se introdujeron las variables con sentido clínico o con un valor p en el bivariante $< 0,25$. A partir de un modelo saturado, se crearon modelos con eliminación sucesiva de las variables con menor contribución, y también se utilizó un procedimiento de regresión por pasos. Como modelo final se eligió el más parsimonioso (menor número de variables), con

Tabla 1
Factores basales asociados con mortalidad a 15 años

Características	Total (n = 561)	No exitus (n = 529)	Exitus (n = 32)
Edad (años) ^a	68 (65-72)	69 (65-72)	68 (65,5-72)
Sexo mujer	462 (82,3)	433 (81,8)	29 (90,6)
Peso ^a	65 (58-72)	65 (58-71)	65,5 (59,5-72,5)
Actividad física			
No/Leve, moderada	358 (63,8)	340 (64,3)	18 (56,2)
Intensa	203 (36,2)	189 (35,7)	14 (43,7)
IMC ^a	26,1 (23,8-28,6)	26,1 (23,9 - 28,6)	26,2 (24,0-28,9)
Consumo de alcohol	71 (12,7)	69 (13,0)	2 (6,2)
HTA	29 (5,17)	28 (5,3)	1 (3,1)
Diabetes	66 (11,8)	62 (11,7)	4 (12,5)
Dislipemia	155 (27,9)	146 (27,8)	9 (30,0)
Ictus previo	10 (1,8)	9 (1,7)	1 (3,1)
Corticoides	24 (4,3)	23 (4,7)	1 (3,1)
Hábito tabáquico	37 (6,9)	37 (6,6)	0
T-score (cuello) ^a	-1,3 (-1,9 a -0,5)	-1,2 (-1,9 a -0,5)	-2,1 (-2,4 a -1,9) ^b
DMO (cuello) ^a	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,6-0,7) ^b
FRAX cuello femoral (sin DMO) ^a	1,3 (0,6-3,2)	1,2 (0,5-3,1)	3,2 (1,4-9,9) ^b
FRAX total (sin DMO) ^a	5,1 (3-9,1)	4,8 (2,8-8,8)	8,55 (4,85-17) ^b
FRAX total (con DMO) ^a	4,9 (3-8,7)	4,9 (2,9-8,3)	9,6 (4,5-18,5) ^b
FRAX total (con T-score) ^a	-1,9 (-2,4 a -1,3)	-1,9 (-2,4 a -1,3)	-2,5 (-2,85 a -1,7) ^b
DXA columna ^a	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)
Fx cadera (madre)	77 (13,7)	69 (13,0)	8 (25,0)
Fx cadera	46 (8,2)	41 (7,7)	5 (15,6)
Fx vertebral	4 (0,7)	3 (0,6)	1 (3,1)
Fx humeral	7 (1,2)	5 (0,9)	2 (6,2) ^b
Fx Colles	9 (1,6)	8 (1,5)	1 (3,1)
Otras fracturas	39 (6,9)	32 (6,0)	7 (21,9) ^b
Antecedentes fx ^c	87 (15,5)	77 (14,6)	10 (31,2) ^b

DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría; Fx: fractura; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

^a Indica mediana (p25-p75).

^b p < 0,05.

^c Se agrupan en esta variable el haber tenido una fractura en cualquier localización. Todas las variables expresan n(%), salvo indicación.

mayor sentido clínico y con valores más bajos en los criterios de información (AIC y BIC).

Resultados

En la primera fase del proyecto se obtuvieron datos de 731 individuos, mientras que en esta segunda fase se pudieron obtener datos de 561 individuos (lo que supone un 76,7% de respuesta a los 15 años; mayoritariamente eran mujeres (82%) y la mediana de edad en aquel momento era de 68 años).

Las principales diferencias basales observadas entre individuos fallecidos y no fallecidos tras el periodo de 15 años se observan en los datos densitométricos y valores del FRAX, así como en los antecedentes de algún tipo de fractura (tabla 1). En cuanto a comorbilidades, como factores de riesgo cardiovascular, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

La tabla 2 muestra las medidas de asociación de todas las variables estudiadas con la mortalidad. Los únicos parámetros asociados al fallecimiento fueron los datos de T-score y el antecedente de fractura en cualquier localización (OR=0,50; p<0,0001 y 2,44; p=0,033) (tabla 2).

Discusión

De los resultados obtenidos se desprende que el antecedente de fractura supone un aumento del riesgo de muerte del doble a los 15 años respecto a los pacientes sin antecedente. Este dato se ha obtenido de una población potencialmente sana, ya que acudía a un centro de día donde realizaban actividad física. En la misma dirección apunta el resultado del T-score, en donde un peor resultado en la DMO también se asocia con un aumento de la mortalidad.

En los resultados obtenidos, ni los factores de riesgo cardiovascular incluidos ni otras comorbilidades interrogadas en el cuestionario se relacionaron con la mortalidad, pero sí se detectó un aumento del riesgo con la variable de antecedentes de fractura en cualquier localización, lo que se relaciona directamente con la calidad del hueso.

Tradicionalmente la osteoporosis ha sido considerada un fenómeno menor asociado al envejecimiento; sin embargo, en los últimos años esa idea se ha ido modificando, hasta reconocerla como uno de los principales factores de riesgo en la génesis de fracturas, de gran morbilidad, impacto socio-sanitario y tal y como reafirman nuestros resultados de la mortalidad.

Las fracturas de cadera y vertebrales están asociadas a un aumento significativo, inmediato y a largo plazo del riesgo de mortalidad⁷⁻¹⁰. En el caso de la fractura de cadera la tasa de mortalidad es más alta en el primer año²¹, y ya se ha publicado que podía seguir aumentando hasta los 10 años¹². En un estudio de casos y controles se encontró que la mortalidad posterior a la fractura vertebral aumentó hasta 10 años en mujeres y a 3 años en hombres²². Las fracturas osteoporóticas también están relacionadas con el riesgo de una fractura posterior¹³. En nuestro caso, a los 15 años encontramos que un antecedente de fractura en cualquier localización, aumentaba también el riesgo de mortalidad de manera significativa (OR=2,44 [1,07; 5,57]; p=0,033).

No obstante, otros autores también apuntan que la osteoporosis sin fractura estaría asociada a mortalidad. Recientemente, Cai et al.²³ han presentado un estudio en población estadounidense donde la presencia de osteoporosis femoral se relacionaba con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Así mismo se encontró el papel protector de una buena DMO en el fémur para reducir el riesgo de mortalidad por cáncer en hombres y enfermedades cardíacas en mujeres. Estos autores no encontraron asociación

Tabla 2

Análisis bivariante y multivariante de factores de riesgo de mortalidad en una muestra de personas mayores de 60 años activas tras 15 años de seguimiento

Variable	Bivariante OR [IC 95%] (p)	Multivariante OR [IC 95%] (p)
Edad	1,00 [0,94; 1,06] (0,969)	0,99 [0,92; 1,06] (0,851)
Sexo mujer	2,14 [0,63; 7,18] (0,217)	
IMC	1,00 [0,91; 1,12] (0,853)	
Actividad física intensa ^a	1,40 [0,68-2,88] (0,361)	
Consumo de alcohol	0,44 [0,10; 1,90] (0,274)	
HTA	0,59 [0,08; 4,38] (0,595)	
Diabetes	1,07 [0,36; 3,16] (0,897)	
Dislipemia	1,11 [0,50; 2,49] (0,790)	
Ictus previo	1,87 [0,23; 15,18] (0,561)	
Corticoides	0,71 [0,09; 5,14] (0,740)	
T-score (cuello)	0,53 [0,38; 0,74] (< 0,0001)	0,50 [0,36; 0,72] (< 0,0001)
DMO (cuello)	0,002 [0,00; 0,05] (< 0,0001)	
FRAX total (sin DMO)	1,10 [1,05; 1,14] (< 0,0001)	
FRAX cuello (sin DMO)	1,18 [1,10; 1,26] (< 0,0001)	
FRAX total (con DMO)	1,12 [1,07; 1,17] (< 0,0001)	
FRAX (con T-score)	0,54 [0,36; 0,82] (0,004)	
Fx cadera (madre)	2,22 [0,96; 5,14] (0,062)	2,06 [0,85; 5,03] (0,110)
Fx cadera	2,20 [0,80; 6,02] (0,124)	
Fx vertebral	5,65 [0,57; 55,96] (0,138)	
Fx humeral	6,98 [1,30; 37,50] (0,023)	
Fx Colles	2,10 [0,25; 17,33] (0,491)	
Otras fracturas	4,34 [1,75; 10,81] (0,002)	
Antecedentes fx (cualquier localización)	2,66 [1,21; 5,85] (0,014)	2,44 [1,07; 5,57] (0,033)
Constante		0,02 [0,00; 3,49] (0,142)

DMO: densidad mineral ósea; Fx: fractura; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

^a Frente a no/moderada.

entre la DMO de columna lumbar y el riesgo de mortalidad. En mujeres de edad avanzada ya se había establecido que una baja DMO en el cuello femoral sería un posible predictor del aumento de la mortalidad²⁴. En un estudio donde se incluían pacientes de 65 años o más²⁵ encontraron que los pacientes que tenían unos resultados de la DMO en el cuartil más bajo en la cadera mostraron un aumento del 110% en la mortalidad por todas las causas, en comparación con el cuartil más alto.

Lo que llama la atención en nuestro estudio es que la DMO esté por delante de otros factores en asociación con la mortalidad, como los factores de riesgo cardiovascular. Una baja DMO está relacionada con múltiples factores, como por ejemplo la nutrición²⁶, el metabolismo del calcio²⁷, los niveles estrogénicos²⁸ y los xenoestrógenos ambientales²⁹, así como factores genéticos³⁰, que pudieran a su vez estar relacionados con mortalidad y que no fueron directamente recogidos. Otra explicación podría venir de la población seleccionada en sí, con más actividad física de la esperada por ser la fuente de la muestra un lugar donde se realizaba actividad física programada, con lo que podrían tener, de manera teórica, un mejor control de otros factores relacionados con un aumento de la mortalidad.

Este trabajo no está exento de limitaciones. Una de ellas es la calidad de los datos, ya que se recogieron mediante un cuestionario, pudiendo darse algún sesgo de medida o error en la recogida por errores de interpretación de los pacientes (a este respecto, cabe señalar la mayor cantidad de fracturas de cadera que en otras localizaciones, quizá porque estas sean más limitantes para los pacientes y las recuerden más). Aunque los cuestionarios recogían las variables más relevantes, para la realización del FRAX carecíamos de datos de los antecedentes familiares de fractura de cadera paterna. Así mismo, no se pudo determinar la causa de la muerte de los individuos incluidos en este trabajo. Se desconoce también el tratamiento recibido para la osteoporosis en la duración del estudio y no se disponía de un test de valoración general validado, como el índice de Charlson. Conviene destacar que, al no disponer del seguimiento del 23% de los pacientes a los 15 años, desconocemos la mortalidad es este grupo, y podría suponer un sesgo importante en los resultados.

La fortaleza fundamental de este trabajo radica en que la DMO podría pasar a considerarse un nuevo biomarcador de mortalidad, al menos en población mayor de 65 años y físicamente activa. También conviene destacar que se ha realizado seguimiento de todos los pacientes, sin pérdidas, que ayudan a avalar la solidez de los resultados.

Por tanto, teniendo en cuenta estos resultados, parece necesario que se deba tener el valor de la DMO para calcular el riesgo de mortalidad a largo plazo (15 años), pudiendo pasar a utilizarse como un biomarcador asequible y factible a realizar en determinados grupos poblacionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kim SR, Ha YC, Kim JR, Kim R, Kim SY, Koo KH. Incidence of hip fractures in Jeju Island, South Korea: A prospective study (2002-2006). *Clin Orthop Surg*. 2010;2:64–8.
- Choi SH, Kim DY, Koo JW, Lee SG, Jeong SY, Kang CN. Incidence and management trends of osteoporotic vertebral compression fractures in South Korea: A nationwide population-based study. *Asian Spine J*. 2020;14:220–8.
- Cho M, Moon SH, Lee JH, Lee JH. Investigation of comorbidity, trauma history, and osteoporotic fractures in the postmenopausal population: A nationwide, observational, and cross-sectional study of Korean orthopedic outpatient clinics. *Asian Spine J*. 2019;13:779–85.
- Lewiecki EM, Chastek B, Sundquist K, Williams SA, Weiss RJ, Wang Y, et al. Osteoporotic fracture trends in a population of US managed care enrollees from 2007 to 2017. *Osteoporos Int*. 2020;31:1299–304.
- Schulz C, König HH, Rapp K, Becker C, Rothenbacher D, Buchele G. Analysis of mortality after hip fracture on patient, hospital, and regional level in Germany. *Osteoporos Int*. 2020;31:897–904.
- Kulshrestha V, Sood M, Kumar S, Sharma P, Yadav YK. Outcomes of fast-track multidisciplinary care of hip fractures in veterans: A geriatric hip fracture program report. *Clin Orthop Surg*. 2019;11:388–95.
- Sattui SE, Saag KG. Fracture mortality: Associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:592–602.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761–7.
- Empaña JP, Dargent-Molina P, Breart G, Group E. Effect of hip fracture on mortality in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:685–90.

10. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet*. 1999;353:878–82.
11. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16 Suppl 2:S3–7.
12. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture—effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int*. 2007;18:1583–93.
13. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007;297:387–94.
14. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1991;338:355–8.
15. Lu-Yao GL, Baron JA, Barrett JA, Fisher ES. Treatment and survival among elderly Americans with hip fractures: A population-based study. *Am J Public Health*. 1994;84:1287–91.
16. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*. 1996;156:1521–5.
17. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: Short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int*. 1999;10:73–8.
18. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop*. 2011;45:15–22.
19. Juan A, Frontera G, Cacheda AP, Ros I, Narvaez J, Mari B, et al. Epidemiology of osteoporosis and its determinants in physically active Majorcan elderly. *Mediter J Rheumatol*. 2020;31:42–9.
20. Looker AC, Melton LJ 3rd, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III. *J Bone Miner Res*. 2010;25:64–71.
21. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:38–42.
22. Hasserijs R, Karlsson MK, Jonsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly — a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int*. 2005;76:235–42.
23. Cai S, Fan J, Zhu L, Ye J, Rao X, Fan C, et al. Bone mineral density and osteoporosis in relation to all-cause and cause-specific mortality in NHANES: A population-based cohort study. *Bone*. 2020;141:115597.
24. Suzuki T, Yoshida H. Low bone mineral density at femoral neck is a predictor of increased mortality in elderly Japanese women. *Osteoporos Int*. 2010;21:71–9.
25. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Oliveira RM, et al. Bone mineral density and parathyroid hormone as independent risk factors for mortality in community-dwelling older adults: A population-based prospective cohort study in Brazil. The Sao Paulo Ageing & Health (SPAH) study. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1146–57.
26. Lu JX, Pan H, Hu XQ, Huang ZW, Zhang Q. Effects of milk powder intervention on bone mineral density and indicators related to bone metabolism in Chinese adolescents. *Osteoporos Int*. 2019;30:2231–9.
27. Li GH, Robinson-Cohen C, Sahni S, Au PC, Tan KC, Kung AW, et al. Association of genetic variants related to serum calcium levels with reduced bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e328–36.
28. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:909–20.
29. Cai S, Zhu J, Sun L, Fan C, Zhong Y, Shen Q, et al. Association between urinary triclosan with bone mass density and osteoporosis in US adult women, 2005–2010. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4531–8.
30. Scalco RC, Trarbach EB, Albuquerque EVA, Homma TK, Inoue-Lima TH, Nishi MY, et al. ESR1 polymorphism (rs2234693) influences femoral bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr Connect*. 2019;8:1513–9.