

Kanterewicz E¹, Sierra G², Puigoriol E³, Tebé C⁴, Peris P⁵

1 Unidad de Reumatología. Hospital General de Vic

2 Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Vic

3 Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital General de Vic

4 Agencia de Evaluación y Calidad Sanitaria de Cataluña

5 Servicio de Reumatología. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Riesgo de fractura en la cohorte FRODOS. Estudio comparativo de la aplicación del modelo FRAX[®] español, francés, inglés y sueco

Correspondencia: Eduardo Kanterewicz - Unidad de Reumatología - Hospital General de Vic - c/Francesc Pla, 1 - 08500 Vic - Barcelona (España)

Correo electrónico: ekanterewicz@chv.cat

Fecha de recepción: 30/01/2014

Fecha de aceptación: 07/03/2014

Trabajo becado con la Beca de Investigación Clínica FEIOMM 2012.

Resumen

Fundamento y objetivos: Los estudios sobre validación del FRAX[®] en España muestran una infravaloración del riesgo de fracturas osteoporóticas principales (FOP) y predicciones más ajustadas para las fracturas femorales (FF). Se ha sugerido que este algoritmo podría mejorarse con datos más concretos de la epidemiología de las fracturas en España. Los objetivos de este trabajo fueron describir el riesgo basal de fracturas según el modelo español FRAX[®] en las participantes de la cohorte FRODOS y comparar estos datos con la aplicación de otros modelos europeos FRAX[®] en la misma cohorte.

Métodos: Estudio observacional en una cohorte poblacional de 2.968 mujeres postmenopáusicas (59-70 años); se utilizó la versión *online desktop* de FRAX[®] para múltiples entradas de datos para calcular los riesgos de FOP y FF a 10 años aplicando los modelos español, francés, inglés y sueco en la misma cohorte.

Resultados: El riesgo más bajo correspondió al modelo español: FF: 1,22% (36 fracturas esperadas) y FOP: 5,28% (n=197), mientras que el riesgo más alto fue el del modelo sueco: FF: 3,15% y FOP 13,51% (n=401). Los modelos de Francia y el Reino Unido presentaron valores intermedios.

Conclusión: En una cohorte española de 2.968 mujeres postmenopáusicas el riesgo porcentual de fracturas esperadas a 10 años se incrementa con un gradiente de latitud sur-norte al aplicar diferentes modelos FRAX[®] europeos. Los resultados de incidencia de fracturas en la cohorte FRODOS previsto para los próximos años, confirmarán o no la utilidad del presente análisis.

Palabras clave: FRAX, osteoporosis, riesgo de fractura.

Risk of fracture in the FRODOS cohort. Comparative study of the application of the Spanish, French, British and Swedish FRAX® model

Summary

Background and objectives: Studies on the validation of FRAX® in Spain show an underestimation of the risk of principal osteoporotic fractures (POFs) and more accurate predictions for femoral fractures (FF). It has been suggested that this algorithm may be improved with more specific data on the epidemiology of these fractures in Spain. The objectives of this work were to describe the baseline risk of fractures according to the Spanish FRAX® model in the participants of the FRODOS cohort, and to compare these data with the application of other European models of FRAX® in the same cohort.

Methods: Observational study in a population cohort of 2,968 postmenopausal women (59-70 years of age). The online desktop version of FRAX® was used for multiple data entries to calculate the risk of POFs and FFs at 10 years using the Spanish, French, British and Swedish models in the same cohort.

Results: The lowest risk corresponded to the Spanish model: FF: 1.22% (36 expected fractures) and POF: 5.28% (n=197), while the highest risk was for the Swedish model: FF: 3.15% and POF 13.51% (n=401). The models for France and the United Kingdom had intermediate values.

Conclusion: In a Spanish cohort of 2,968 postmenopausal women the percentage risk of expected fractures at 10 years increased following a south-north latitude gradient when different European FRAX® models were applied. The results for the incidence of fractures on the FRODOS cohort predicted for the coming years will confirm, or not, the usefulness of this analysis.

Key words: FRAX, osteoporosis, risk of fracture.

Introducción

Las fracturas osteoporóticas son unas de las principales causas de morbilidad en mujeres postmenopáusicas en los países industrializados.

Si a esta morbilidad se suman el envejecimiento previsto de la población y el crecimiento exponencial del gasto directo e indirecto que generan el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis, según la valoración de los modelos económicos de salud, se puede afirmar que dicha enfermedad constituye un problema importante de salud comunitaria¹.

Por todo ello, ya hace más de dos décadas que diversos grupos de investigación han creado diferentes herramientas para optimizar el diagnóstico, calcular el riesgo de fractura asociado y, secundariamente, mejorar la prevención y el tratamiento de la osteoporosis². Una de las herramientas más difundidas es el índice FRAX^{®3}.

El modelo FRAX® es un algoritmo informático creado para la predicción del riesgo absoluto de fracturas osteoporóticas a 10 años de hombres y mujeres entre 40-90 años. Se basa en una fórmula aritmética (no disponible públicamente) que combina el peso de diferentes factores de riesgo clínico, y a dicho cálculo se pueden añadir o no los valores de densidad mineral ósea del cuello del fémur; finalmente, todo ello está ajustado de forma automática a las tasas de fracturas y de muerte previstas para cada país, según los resultados obtenidos de las cohortes originales³. Para expresar el riesgo de fractura, ésta se agrupa en

dos categorías: fractura femoral (FF) y fracturas osteoporóticas principales (FOP), categoría que incluye la fractura femoral más las fracturas vertebrales clínicas, las fracturas humerales proximales y las fracturas de Colles o de antebrazo distal.

Este modelo fue desarrollado con el auspicio de la O.M.S. en el Centro de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Universidad de Sheffield (Reino Unido), y ha utilizado 9 cohortes poblacionales distintas (EE.UU., Asia, Australia y Europa, incluyendo a España). Hasta la fecha se han creado 58 modelos ajustados para 53 países incluyendo la mayoría de países de Europa y Norteamérica, pero también del resto de continentes⁴.

Los estudios de validación del modelo FRAX® en la población española han mostrado una tendencia discordante, ya que se observa una infraestimación de las fracturas esperadas frente a las observadas, especialmente en las FOP, mientras que los resultados en las FF aisladas son más coincidentes⁵⁻⁷. Las hipótesis para explicar esta discordancia, según se sugiere en un editorial específico⁸, señalarían como causa principal que la versión española para calcular el riesgo a 10 años de FOP utiliza datos extrapolados de la cohorte original de Malmö (Suecia), mientras que para el cálculo del riesgo de FF utiliza datos propios. Otras explicaciones para estas disparidades podrían ser el diferente riesgo basal de osteoporosis en cada cohorte, la pérdida de casos durante el seguimiento, y también el escaso número de fracturas totales observadas⁵⁻⁸. A pesar de estos inconvenientes,

el uso de dicho índice se ha generalizado y ha generado también estudios españoles que describen de forma aislada la prevalencia de factores recogidos por el FRAX^{®9,10}, la influencia del índice a la hora de prescribir fármacos¹¹, o que comparan la utilidad de este índice con la densitometría para calcular umbrales de riesgos de fractura¹²⁻¹⁴.

Como se ha mencionado, los resultados de las investigaciones publicadas y las opiniones de los expertos sugieren que la versión española FRAX[®] puede ser mejorada. Por otro lado, la infraestimación de las fracturas observadas frente a las esperadas por dicho índice podría indicar que la epidemiología de las fracturas en España se acercaría más a la de los países europeos con una incidencia de fracturas más alta. Por todo ello, hemos decidido aplicar el modelo FRAX[®] español a una cohorte prospectiva de nuestro país (cohorte FRODOS) y comparar sus resultados con los obtenidos de aplicar a la misma cohorte diferentes modelos europeos del FRAX[®] como son el de Francia (por cercanía), el del Reino Unido (tasa de incidencia intermedia de fracturas) y el de Suecia (tasa de fracturas más elevada de Europa).

Metodología

La cohorte FRODOS (FRacturas Osteoporóticas De Osona), diseñada para el estudio de factores de riesgo de fracturas por fragilidad, está formada por 2.968 mujeres postmenopáusicas (de entre 59-70 años en el momento del reclutamiento) provenientes de la población general de la comarca de Osona (Barcelona). El riesgo FRAX[®] se ha calculado utilizando los datos basales de dicha cohorte, creada entre los años 2006 y 2008. La cohorte es poblacional, la selección de la muestra fue aleatorizada por municipios de residencia, y no se excluyeron a participantes con tratamiento activo antiosteoporótico ni con enfermedades que pudieran afectar el metabolismo óseo¹⁵⁻¹⁶. El índice de participación fue del 71,1%, 2.968 mujeres de un total de 4.175 invitadas a participar. La información de las mujeres participantes en la cohorte incluye: una encuesta clínicoepidemiológica que recoge, entre otras, todas las variables FRAX[®], además de densitometría dual de rayos X (DXA) lumbar y femoral, morfometría vertebral (MXA) y determinación basal de marcadores de recambio óseo.

Para calcular los riesgos de FOP y FF a 10 años en España, Francia, Reino Unido y Suecia se ha utilizado la versión *online desktop* de FRAX[®] para múltiples entrada de datos, que permite la introducción informatizada de la base de datos original y efectuar los análisis pertinentes. Se calculó para cada mujer las probabilidades estimadas de FOP y FF según el modelo de cada país. Las fracturas esperadas fueron el resultado de la suma de las probabilidades de cada paciente.

Los factores de riesgo utilizados para calcular este índice fueron: edad, peso, estatura, fracturas previas (incluyendo la presencia de fractura vertebral morfométrica), antecedentes familiares de fractura de cadera (padre o madre), hábito tabáquico, consumo de glucocorticoides, diagnóstico de artri-

tis reumatoide, consumo de alcohol, densidad mineral ósea (DMO) *-T-score-* medida en cuello femoral y osteoporosis secundaria, definida como presencia de al menos una de las siguientes patologías: diabetes tipo 1, hipertiroidismo, menopausia prematura, malnutrición, y hepatopatía crónica.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, calculando las frecuencias y los porcentajes de cada una de las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.

Resultados

La tabla 1 enseña las características basales de las 2.968 mujeres participantes. A esta información hay que añadir que el 19,0% (n=563) recibían algún tipo de tratamiento antiosteoporótico. La media de edad fue de 65,50±3,57 años, y el índice de masa corporal de 28,68±4,9 kg/m². Una de cada cinco participantes presentaba alguna fractura previa, y poco más del 5% consumía glucocorticoides orales. El 3,1% (n=92) de las mujeres eran fumadoras y el 0,5% tenía artritis reumatoide. Finalmente, el 26,7% de las mujeres (n=791) presentaban algún proceso etiquetado según los criterios FRAX[®] como osteoporosis secundaria. El *T-score* medio de cuello fue de -1,18±0,98, es decir valores de osteopenia según criterios O.M.S.

En la tabla 2 se muestran las probabilidades con intervalos de confianza del 95% de sufrir FF y FOP a 10 años en la cohorte FRODOS utilizando los modelos FRAX[®] para España, Francia, Reino Unido y Suecia. La probabilidad más baja correspondió al modelo español, y la más elevada al modelo de Suecia.

La relación FOP/FF fue de 4,36 para España, Francia y Suecia, mientras que para Reino Unido fue del 5,98.

Finalmente, las características de las cohortes españolas de las cuales se dispone el índice FRAX[®] se describen en la tabla 3.

Discusión

El presente estudio describe en la cohorte española FRODOS (cohorte prospectiva de 2.968 mujeres postmenopáusicas) los factores de riesgo clínicos que recoge el modelo FRAX[®] y el riesgo derivado de sufrir en 10 años una fractura osteoporótica. Como aspecto novedoso se comparan los resultados de las fracturas esperadas no sólo al aplicar el modelo español, sino también el modelo francés, el del Reino Unido y el de Suecia en la misma cohorte.

Para la creación del índice FRAX[®] se utilizaron datos de diferentes cohortes prospectivas europeas, asiáticas y norteamericanas que incluyen los análisis de eventos de más de un millón de personas/año. La popularización de este índice es evidente ya que su uso ha generado cientos de artículos y también el FRAX[®] se ha incluido en diferentes guías de práctica clínica¹⁷.

Sin embargo, y al reconocer los méritos de esta iniciativa para su aplicación en la clínica diaria, Siris y Delmas ya en 2008 suscribían también que la importancia del FRAX® radicaría en formular nuevas estrategias económico-sanitarias para la prevención y tratamiento del riesgo de fracturas en cada país, si bien el no disponer de datos epidemiológicos adecuados y utilizar datos derivados o indirectos aumentaría la posibilidad de hacer las cosas de manera no adecuada¹⁸.

El modelo FRAX® español vigente se elaboró con los datos de mortalidad de España y estudios de incidencia de fractura de cadera realizados en Barcelona, Sevilla, Madrid, Canarias, Cantabria y Zamora, mientras que para el cálculo de las FOP, y al no disponer de datos propios, utilizó la relación FF/FOP derivada de los estudios de Malmö, siendo dicha relación de 0,60 [6,98/11,6]⁵.

Sin quitarles el mérito de haber sido los primeros trabajos que recogían de forma reglada la epidemiología de las fracturas femorales en nuestro país, la representatividad de las cohortes españolas incluidas en el desarrollo original del FRAX® ha sido cuestionada, principalmente, por no tratarse en todos los casos de estudios de base poblacional, pero también por el escaso número de individuos y eventos incluidos, y por la gran variabilidad en la incidencia de fracturas entre las diferentes comunidades autónomas de España^{8,19}.

Idealmente, para que un modelo de predicción de riesgo clínico como el FRAX® pueda ser usado con confianza en la práctica diaria deberían cumplirse al menos dos condiciones: haber demostrado su validez en otros grupos de población similares a los originales y ayudar a resolver problemas a los usuarios menos experimentados en el campo de la osteoporosis, sean éstos médicos de cabecera o planificadores de atención sanitaria²⁰⁻²². Es evidente que si no se cumple con el primer punto no debería avanzarse hacia una generalización de su uso, ya que estaríamos actuando bajo premisas no adecuadas^{2,8,17,20-22}. El modelo FRAX® español ha sido evaluado en tres estudios de cohortes^{5,7} que difieren claramente entre sí, pero que al contar con un número suficiente de participantes y eventos coinciden en sus conclusiones: el modelo FRAX® español predice de forma clara un menor número de FOP de las que se observan, mientras que la predicción de FF se acerca algo más a las realmente acaecidas; sin embargo, el poder predictivo medido por el área bajo la curva de las curvas ROC no es superior al 70%. Otras cohortes como son la proveniente del

Tabla 1. Características basales de las mujeres de la cohorte FRODOS

Edad (años), media ± DE	65,50±3,6
IMC (kg/m²), media ± DE	28,68±4,9
Fractura previa, n (%)	646 (21,8%)
Antecedentes familiares de fractura, n (%)	659 (22,2%)
Fumadoras, n (%)	92 (3,1%)
Consumidoras bebidas alcohólicas, n (%)	42 (1,4%)
Tratamiento con glucocorticoides, n (%)	167 (5,6%)
Artritis reumatoide, n (%)	15 (0,5%)
Osteoporosis secundaria, n (%)	791 (26,7%)
T-score cuello femoral, media ± DE	-1,18±0,98

estudio ESOSVAL¹⁰ y nuestra cohorte FRODOS se encuentran en fase de seguimiento y se esperan sus resultados en próximos años.

Para obtener los resultados comentados en este trabajo se utilizó el *software* para múltiples entradas de datos facilitado por la licencia FRAX® que evita previsible errores generados por las entradas manuales. Al aplicar el modelo FRAX® español a la cohorte FRODOS, los riesgos basales de fractura esperados a los 10 años fueron de 1,22 y 5,28% para las FF y FOP, respectivamente. Estos resultados son inferiores a los comunicados en el estudio ECOSAP, que fueron del 3,67 y 8,78%⁵, discretamente superiores a los de la cohorte FRIDEX, 0,95% y 3,8%⁷, y similares a los del grupo de Valencia (1,9 y 5,5%)¹⁰, mientras que Tebé *et al.* comunican sólo el riesgo de FOP, que era del 4,6%⁶. Estas disparidades y similitudes se pueden explicar principalmente por las diferentes medias de edad, es decir, a mayor edad mayor riesgo y viceversa, mientras que las cohortes con medias cercanas a los 65 años presentan resultados intermedios. Por otro lado, las prevalencias asimétricas de los factores de riesgo también pueden sumar explicaciones a estas diferencias⁸.

Al aplicar el modelo FRAX® francés a nuestra cohorte, elegido por la cercanía geográfica y similitud epidemiológica, se obtuvieron unos riesgos de FF del 1,54% y de FOP del 6,64%. Aunque estas probabilidades son discretamente superiores a las encontradas con el modelo español, los resultados

Tabla 2. Fracturas esperadas a los 10 años en la cohorte FRODOS según diferentes modelos

	España		Francia		Reino Unido		Suecia	
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)
FOP*	157	5,28 (4,5-6,1)	197	6,64 (5,7-7,5)	329	11,09 (10,0-12,2)	401	13,51 (12,3-14,7)
FF**	36	1,22 (0,8-1,6)	46	1,54 (1,1-2,0)	55	1,87 (1,4-2,3)	94	3,15 (2,5-3,8)

* Fracturas osteoporóticas principales.

** Fracturas femorales.

Tabla 3. Características basales de las participantes en las cohortes españolas y su evaluación FRAX®

	FRODOS* n=2.968	ESOSVAL ¹⁰ n=5.310	ECOSAP ⁵ n=5.201	TEBE ET AL. ⁶ n=1.231	FRIDEX ¹³ n=770
Edad, media (DE) (Mín – Máx)	65,5±3,6 (59-70)	64,3±9,3 >50	72,3±5,3 (65-100)	56,1±7,8 (40-90)	56,8±8,0 (40-90)
Riesgo FOP	5,28%	5,50%	8,78%	4,60%	3,80%
Riesgo FF	1,22%	1,90%	3,67%	-**	0,95%

* Resultados actuales.

** Datos no publicados.

son superponibles en los intervalos de confianza del 95%. Sin embargo, la aplicación del modelo inglés si bien incrementa discretamente la posibilidad de FF, duplica la previsión de FOP, mientras que el modelo sueco muestra un incremento de casi tres veces la previsión de los dos tipos de fracturas. Cabe remarcar que la relación FF/FOP fue de 0,23 en los modelos español, francés y sueco, mientras que en el inglés fue de 0,16. Esto confirmaría que los modelos español y francés aplican la fórmula sueca comentada anteriormente, mientras que el modelo inglés utilizaría una fórmula propia.

Para intentar suplir la ausencia de modelos FRAX®, en algunas zonas se han utilizado aplicaciones de otros países a cohortes locales. En Polonia se utilizó el modelo inglés en un estudio sobre 500 mujeres valorándose una sobrestimación en las predicciones²³, mientras que un estudio realizado en Dinamarca aplicó la herramienta sueca con una excelente correlación entre los eventos observados y esperados²⁴. Por otro lado, una reciente actualización del modelo FRAX® italiano revela cambios destacables en los riesgos de FF y, por ende, de la relación FF/FOP; en la discusión, los autores señalan la importancia de contar con datos y modelos coherentes²⁵. Entre dichos autores figura John Kanis, uno de los creadores

del modelo FRAX® y defensor de la validez de este sistema ante las diferentes críticas recibidas²⁶.

Así pues, en la búsqueda de nuevas opciones para mejorar el conocimiento de la epidemiología de la osteoporosis en España e incrementar las opciones estratégicas de enfoque de esta patología, presentamos el riesgo basal de fracturas esperadas en nuestra cohorte utilizando el modelo FRAX® español junto a un ejercicio comparativo al aplicar modelos de otros países europeos. Dichos resultados cobrarán su real relevancia cuando se comparen con la incidencia de fracturas en los próximos años.

Declaración de intereses: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Financiación: Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III – Fondo de Investigación Sanitaria PI05/1430 – PI10/0034 –.

Bibliografía

- Schwenkglens M, Lippuner K, Hauselmann HJ, Szucs TD. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000-2020. *Osteoporos Int* 2005;16:659-71.
- Poku EK, Towler MR, Cummins NM, Newman JD. Developing Novel Prognostic Biomarkers for

- Multivariate Fracture Risk Prediction Algorithms *Calcif Tissue Int* 2012;91:204-14.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
 4. www.frax accessed January 2014.
 5. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012;50:373-7.
 6. Tebe C, Del Río L, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX Predictive Model for Major Osteoporotic Fracture in a Historical Cohort of Spanish Women. *J Clin Densitom* 2013;16:231-7.
 7. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:204.
 8. Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A. Do we need to fine-tune the Spanish version of the FRAX predictive tool? *J Clin Densitom* 2013;16:133-4.
 9. Baró F, Cano A, Sánchez Borrego R, Ferrer J, González Rodríguez SP, Neyro JL, et al.; FROSPE Study Group. Frequency of FRAX risk factors in osteopenic postmenopausal women with and without history of fragility fracture. *Menopause* 2012;19:1193-9.
 10. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. *Osteoporos Int* 2013;24:1045-55.
 11. Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E; CANAL group. Management of osteoporosis in primary care before and after the result of densitometry: treatments in real practice versus the recommended by guidelines. CANAL study. *Reumatol Clin* 2013;9:269-73.
 12. Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C, Hoces Otero C, Nolla JM. Fracture risk calculated with the FRAX index in patients with osteoporosis treated and untreated. *Med Clin (Barc)* 2010;134:189-93.
 13. Azagra R. New evidence on the discriminant and predictive capacity of the FRAX tool in a Spanish female population. *Aten Primaria* 2012;44:297-9.
 14. Gómez-Vaquero C, Bianchi M, Santo P, Roig-Vilaseca D, Narváez J, Nolla JM. The activity of a Spanish bone densitometry unit revisited under the point of view of FRAX. *Reumatol Clin* 2012;8:179-83.
 15. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, Del Río L, Rosique P, Yáñez A. 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 (Barc)* 2009;133:609-14.
 16. Kanterewicz E, Puigoriol E, García-Barrionuevo JM, del Río L, Casellas M, Peris P, and FRODOS Research Group. Prevalence of vertebral fractures and minor vertebral deformities evaluated by DXA assisted Vertebral Fracture Assessment (VFA) in a population-based study of postmenopausal women. The FRODOS Study. *Osteoporos Int* 2014, in press.
 17. Collins GS, Michaëlsson K. Fracture Risk Assessment: State of the Art, Methodologically Unsound, or Poorly Reported? *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:199-207.
 18. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int* 2008;19:383-4.
 19. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278-85.
 20. Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. Performance of risk assessment instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. *Osteoporos Int* 2014;25:23-49.
 21. Leslie WD, Lix LM. Comparison between various fracture risk assessment tools. *Osteoporos Int* 2014;25:1-21.
 22. Rubin KH, Holmberg TF, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A Systematic Review. *J Bone Miner Research* 2013;28:1701-17.
 23. Czerwinski E, Kanis JA, Osielec J, Kumorek A, Milert A, Johansson H, et al. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int* 2011;22:2507-12.
 24. Hass Rubin K, Abrahamsen B, Pernille Hermann A, Bech M, Gram J, Brixen K. Fracture risk assessed by Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) compared with fracture risk derived from population fracture rates. *Scand J Public Health* 2011;39:312-8.
 25. Piscitelli P, Chitano G, Johansson H, Brandi ML, Kanis JA, Black DM. Updated fracture incidence rates for the Italian version of FRAX®. *Osteoporos Int* 2013;24:859-66.
 26. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int* 2012;23:423-31.