

OSTEOPOROSIS ASOCIADA A ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Osteoporosis associated with hematological diseases

Santiago Castañeda Palacio^a, Lina María Martínez-Sánchez^b

Recibido: 3 de marzo, 2021 • Aprobado: 26 mayo, 2021

Cómo citar: Palacio SC, Martínez-Sánchez LM. Osteoporosis asociada a enfermedades hematológicas. *cysa* [Internet]. 12 de octubre de 2021 [citado 15 de octubre de 2021];5(3):81-8. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2305>

Resumen

Introducción: la osteoporosis (OP) es una enfermedad de alta significancia a nivel mundial que se caracteriza por cambios en la microarquitectura de la médula ósea (MO) y puede presentarse dentro de algunos trastornos hematológicos.

Objetivo: realizar una revisión del tema de la osteoporosis y describir la relación que tiene la OP con alteraciones hematológicas como causas o consecuencias.

Métodos: se realizó la búsqueda de información en bases de datos: PubMed, Science-Direct y Scielo mediante palabras clave como: “osteoporosis”, “hematopoyesis”, “médula ósea” y “enfermedades hematológicas” en español e inglés. De la búsqueda fueron consultados 45 artículos.

Conclusión: la OP es una enfermedad que se presenta por lo general en personas de edad avanzada, está directamente asociada al envejecimiento o, de manera secundaria, a otros procesos patológicos. Dentro de la mayoría de los trastornos hematológicos se puede evidenciar la presencia de OP, por lo que es importante tener esta enfermedad dentro de los componentes a tratar en pacientes con hemofilia, linfoma, β talasemia y la enfermedad de células falciformes.

Abstract

Introduction: osteoporosis (OP) is a disease of high significance worldwide that is characterized by changes in the microarchitecture of the bone marrow (BM) and can occur within some hematological disorders.

Objective: to review the topic of osteoporosis and describe the relationship between OP and hematological alterations as causes or consequences.

Methods: a search for information was carried out in databases: PubMed, Science-Direct and Scielo using keywords such as: “osteoporosis”, “hematopoiesis”, “bone marrow” and “hematological diseases” in Spanish and English. From the search, 45 articles were consulted.

Conclusion: OP is a disease that usually occurs in the elderly, is directly associated with aging or, secondarily, with other pathological processes. Within most hematological disorders the presence of OP can be evidenced, so it is important to have this disease within the components to be treated in each disorder mentioned. patients with hemophilia, lymphoma, β -thalassemia and sickle cell disease. Finally, the use of diagnostic aids is important to follow up and control hematological alterations and likewise the

^a Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. ORCID: 0000-0002-9900-8402
Correo-e: santiago.castanedap@upb.edu.co

^b Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. ORCID: 0000-0002-9555-0843
Correo-e: linam.martinez@upb.edu.co



Por último, el uso de ayudas diagnósticas es importante para hacer seguimiento y control a las alteraciones hematológicas y de igual forma a la progresión de la osteoporosis, con el fin de evitar la aparición de fracturas en los pacientes con estas enfermedades.

Palabras clave: osteoporosis; hematopoyesis; médula ósea; densidad ósea; enfermedades hematológicas.

Introducción

La hematopoyesis es el proceso mediante el cual se reponen los componentes de la sangre, con el fin de reemplazar los elementos ya circulantes que cumplen su tiempo de vida media.^{1, 2} El sistema de hematopoyesis se conforma por distintas células altamente especializadas, que poseen funciones únicas.¹ Se estima que a diario una persona sana produce cerca de $4\text{-}5 \times 10^{11}$ células hematopoyéticas; en el adulto este tipo de células se encuentran en la médula ósea y cuentan con la capacidad de autorrenovarse para producir gran cantidad de progenitores celulares que, posteriormente, se diferencian en células sanguíneas maduras.³

La osteoporosis (OP) es una enfermedad de alta significancia a nivel mundial, que se caracteriza por cambios en la microarquitectura de la médula ósea (MO) y además, por tener compromiso sistémico, generando pérdida de la masa ósea, lo que trae como consecuencia el incremento de la fragilidad ósea y aumento del riesgo de fracturas.^{4, 5} La OP se presenta con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas u hombres de edad avanzada; todos tienen el riesgo de sufrir fracturas que se presentan, principalmente, en sitios como: cadera, vértebras y porción distal del antebrazo.^{4, 5} Por lo anterior, la población con OP tiene gran riesgo de morbimortalidad y cambios en la calidad de vida.^{4, 5}

Dentro de los principales factores de riesgo determinantes para la aparición de osteoporosis se encuentran el sexo femenino, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés),

progression of osteoporosis, in order to avoid the appearance of fractures in patients with these diseases.

Keywords: Osteoporosis; hematopoiesis; bone marrow; bone density; hematologic disease.

personas de raza blanca, personas con artritis reumatoide (AR), tabaquismo, abuso de alcohol, medicamentos como los glucocorticoides, entre muchos otros.⁴ El objetivo principal de este artículo es realizar una revisión de tema acerca de la osteoporosis y la relación que tiene con algunas enfermedades hematológicas.

Metodología

Se realizó la búsqueda de información en bases de datos como: PubMed, Science-Direct, Scielo, Lilacs, Embase, Ebsco, entre otras. Se seleccionaron 45 artículos originales, la mayoría con tiempo de publicación no mayor a cinco años, de donde se extrajo la información para crear este artículo. Los artículos seleccionados debían estar relacionados con osteoporosis y las enfermedades hematológicas relacionadas; no se tuvieron en cuenta otros criterios de inclusión o exclusión de artículos.

Osteoporosis secundaria

La OP secundaria se define como la disminución en la BDM o aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad por causas diferentes a la edad o al estado postmenopáusico.⁶ Dentro de las principales causas se incluyen enfermedades, tratamientos, medicamentos que afectan la calidad ósea tanto en hombres como en mujeres de cualquier edad.⁶ Dentro de las causas de osteoporosis secundaria las de origen hematológico tienen gran importancia por la relación que existe entre la médula ósea y la hematopoyesis.⁷

Osteoporosis y hemofilia

La hemofilia es una enfermedad rara que afecta completa o parcialmente el sistema de coagulación debido a que se presenta la mutación del factor XIII (Hemofilia A) o IX (Hemofilia B).⁸ Es un trastorno genético ligado a la herencia del cromosoma X que afecta las articulaciones que soportan el peso corporal, causando daño del cartílago e hipertrofia sinovial, reduciendo la actividad física en estos pacientes.^{8,9} Se ha demostrado que el inicio temprano de terapia profiláctica prolonga la salud articular en estos pacientes.⁸ Algunos estudios han demostrado que los pacientes jóvenes que sufren de artropatía hemofílica tienen mayor susceptibilidad de padecer osteoporosis.⁹

Se ha evidenciado que cerca del 27 % de los pacientes con hemofilia sufren de OP en algún momento de su vida; además, se ha mencionado que el uso de terapia profiláctica en estos pacientes mediante el reemplazo de factores, suplemento con vitamina D y calcio junto con actividad física constante, disminución en el tabaquismo y en consumo de alcohol, disminuyen la aparición de osteoporosis.⁸

En el estudio realizado por Ekinci et al., no se encontró relación entre el tabaquismo y la aparición de OP en pacientes con hemofilia A, tampoco fueron relevantes los resultados de los pacientes que tenían el antecedente de consumo de licor.⁹ Por el contrario, encontraron que la diferencia de los resultados con respecto a la BDM en cadera y cuello femoral, entre ambos grupos, fue altamente significativa y se observó que esta era menor en los pacientes con hemofilia.⁹

Pese a la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia las complicaciones articulares que presentan estos limita el movimiento y el desarrollo de sus actividades.⁹ Este, junto con otros estudios, ha demostrado que no hay relación entre los niveles bajos de 25-OH-vitamina D y los bajos niveles en la BDM.^{9,10} Por último, se ha encon-

trado una relación significativa de la asociación de BMI y la BDM de la cadera, cuello femoral y columna lumbar en pacientes con hemofilia.⁹

Osteoporosis y linfoma

Los linfomas pueden afectar gran cantidad de órganos y presentarse con gran amplitud de síntomas.¹¹ Tradicionalmente, se han clasificado como linfoma Hodgkin (LH) o linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés).¹¹ Los NHL pueden variar de presentaciones leves hasta las malignidades más agresivas. Ambos se diferencian dependiendo del estado de los linfocitos, lo que permite conocer el precursor específico de estos.¹¹ Recientemente se halló que los pacientes con linfoma tienen incremento en el riesgo de sufrir una fractura en comparación con la población general.¹²

De manera frecuente, dentro del tratamiento de los linfomas se encuentra el uso de glucocorticoides, que se han asociado con un alto riesgo en la inducción de osteoporosis.¹² En un estudio se encontró que durante el seguimiento por 5 y 10 años los pacientes tienen riesgo de desarrollo de osteoporosis de 10 % y 16,3 %, respectivamente, en comparación con la población sana en quienes fue más bajo.¹² También demostraron que las pacientes con linfoma <50 años no tienen aumento en el riesgo de sufrir OP, mientras que en los pacientes mayores de 70 años era mayor el riesgo en comparación con los pacientes de 60 años.¹² Del total de pacientes se halló que cerca de 64 % de los pacientes con linfoma tenían alto riesgo de ser diagnosticados con osteoporosis.¹²

En los pacientes que presentan malignidades se ha determinado que la pérdida de BDM es de las principales complicaciones asociadas al tratamiento, especialmente en los pacientes en fase posterior a la quimioterapia de linfoma.¹³ Además del daño óseo que generan los glucocorticoides, las terapias alquilantes pueden inducir daño gonadal, que conduce al daño óseo. Se ha descubierto que las quimioterapias de primera línea aumentan el recambio óseo

llevando a la pérdida de la BDM en los pacientes con NHL.¹³ También se ha demostrado que los niveles altos de lactato deshidrogenasa y calcio junto con los niveles bajos de albúmina y creatinina en las mujeres se relaciona con disminución en la masa ósea.¹³

Adicionalmente, se ha observado que durante los dos años posteriores a la terapia del linfoma cerca de 14 % de los pacientes pueden generar fracturas de compresión, en especial en la columna lumbar.¹³ No hay evidencia científica del uso de bifosfonatos en pacientes en tratamiento de LH o NHL como profilaxis frente a la osteoporosis.¹³

Osteoporosis y β talasemia

La β talasemia es un trastorno genético que altera la cadena β de la globina, lo que conduce a que se presente disfunción en la eritropoyesis en los pacientes que sufren esta enfermedad.¹⁴ Para estos la osteopenia y la osteoporosis son complicaciones generadoras de gran morbilidad; se dice que cerca de 50 % de los pacientes con β talasemia sufren de estas complicaciones mientras que 36 % de los pacientes con esta patología sufren de fracturas óseas.¹⁴

Dentro de los factores de riesgo para este tipo de pacientes se encuentran: hipotiroidismo, diabetes mellitus, hiperplasia de médula ósea, que conduce a la eritropoyesis inefectiva, disfunción de la glándula paratiroidea, deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y retardo en la pubertad.¹⁴ Por lo anterior, puede decirse que la osteoporosis en pacientes con esta alteración la etiología puede ser tanto genética como adquirida, que afecta la mineralización ósea y son frecuentes.¹⁵ Además, algunas condiciones nutricionales y fisiológicas son determinantes para la aparición de osteoporosis en pacientes con β talasemia.¹⁴

Los pacientes con talasemia que no son tratados presentan mayormente anemia y deformidades óseas; los pacientes adultos con anemia y sobre-

carga de hierro tienen mayor tendencia a sufrir de osteoporosis.¹⁶ Los trastornos de las hormonas tiroideas son frecuentes en los pacientes con β talasemia, especialmente manifestado como hipotiroidismo, que predispone al paciente a sufrir más fracturas, sin embargo, esta alteración hormonal es corregible mediante la sustitución hormonal de la que los pacientes se ven altamente beneficiados.¹⁶

Osteoporosis y enfermedad de células falciformes

La enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés) es una hemoglobinopatía que se caracteriza por anemia hemolítica y crisis vaso oclusivas, que pueden generar el daño de diferentes órganos de forma aguda o crónica.¹⁷ Los pacientes con SCD tienen alta prevalencia de compromiso óseo que se evidencia en discapacidad, dolor crónico y fracturas; la necrosis avascular es una de las principales complicaciones, principalmente en el cuello femoral, y se presenta en cerca del 33 % de los pacientes con SCD, esto afecta la calidad de vida de las personas aumentando las comorbilidades de la enfermedad.¹⁷

En estos pacientes los infartos de hueso y de médula ósea son frecuentes, esto junto con la hiperplasia medular altera el nicho hematopoyético que lleva a la disminución de la oxigenación tisular y la disminución de los nutrientes afectando las CMH y los osteoblastos.¹⁷ Lo anterior, junto con la deficiencia de vitamina D incrementa la resorción ósea contribuyendo a la disminución de la BDM que conjunto se conoce como enfermedad ósea falciforme (SBD por sus siglas en inglés).¹⁷

En el estudio realizado por De Franceschi et al,¹⁷ se encontró que en la población con SCD los hallazgos de SBD fueron mayores mediante radiología. Dentro de estos se encontraron fracturas, fisuras, erosiones y demás, lo que les permitió hacer una caracterización más exacta de las complicaciones óseas de la enfermedad.¹⁷ También encontraron que los pacientes con fracturas vertebrales

tienen mayor fenotipo hemolítico severo junto con el incremento de lactato deshidrogenasa (LDH) en comparación con los sujetos sin fractura vertebral.¹⁷ Además, hallaron que los pacientes con mayor SBD tenían mayor conteo de reticulocitos y de LDH.¹⁷

Diagnóstico de osteoporosis y complicaciones hematológicas

Diagnóstico imagenológico

El diagnóstico de OP puede hacerse mediante la radiografía simple de cadera, columna y huesos largos; en esta puede observarse la disminución de la densidad ósea.¹⁸ En la radiografía también pueden buscarse signos de fracturas recientes y alteraciones en el cráneo, en especial las porciones del calvario y la zona basilar.¹⁸ La radiografía vertebral puede tener hallazgos como las fracturas, que pueden ser asintomáticas, o manifestarse con sifosis, pérdida de la estatura o dolor crónico.¹⁹

La DXA es el método diagnóstico más utilizado para la medición de la BDM; esta puede ser medida en diferentes lugares anatómicos del cuerpo, principalmente en la articulación de la cadera.¹⁹ La columna lumbar puede ser otro sitio de medición de la BDM, pero el resultado puede estar modificado por la presencia de artefactos; también se puede hacer la medición en el antebrazo siempre y cuando se tenga presente que puede haber variaciones de la BDM en el miembro superior dominante en comparación con el no dominante.¹⁹

La tomografía computarizada (CT) también puede ser útil en el diagnóstico de OP, ya que se pueden hacer proyecciones tridimensionales de las estructuras óseas, una de las debilidades es que se debe calibrar el equipo con una densidad conocida para poder tener datos más certeros a la hora del resultado.¹⁹ La CT de alta definición brinda menor radiación al paciente y permite tener mejores imágenes de las porciones trabeculares y corticales del hueso.¹⁹

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio básicas que se deben hacer para la evaluación de los pacientes con osteoporosis/osteopenia deben incluir hemograma completo, electroforesis de proteínas, electrolitos, pruebas de función renal, glicemia, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina, fósforo y calcio en orina de 24 horas; además TSH y T4 libre en pacientes que reciben tratamiento con hormona tiroidea o que tengan síntomas de hipertiroidismo.²⁰ El cortisol libre en orina de 24 horas debe hacerse en pacientes con sospecha de síndrome de Cushing, así como la medición de gonadotropinas y hormonas sexuales en las mujeres premenopáusicas. También son útiles pruebas como los niveles de 25-hidroxivitamina D, paratohormona y los marcadores del remodelamiento óseo.²⁰

Los marcadores de recambio óseo (BTM) son biomarcadores del riesgo de fractura que se utilizan para el diagnóstico y la evaluación de los efectos de la terapia en la osteoporosis postmenopáusica, estos son: el pro-péptido de procolágeno tipo I N (PINP) y el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX-1), marcadores de formación y reabsorción ósea, respectivamente.²¹⁻²³

Otros marcadores óseos de formación incluyen los siguientes: fosfatasa alcalina, osteocalcina y de resorción: fosfatasa ácida resistente al tartrato, cociente calcio/creatinina, piridinolina y deoxipiridinolina libres e hidroxiprolina.²³

Los micro ARN (miARN) son una superfamilia de ARN pequeños que son reguladores del metabolismo óseo y participan ampliamente en la formación y resorción ósea. Estos miARN pueden usarse como biomarcadores potenciales para diversas enfermedades humanas como lo son: miR-21, miR-133a y miR-422a que podrían ser biomarcadores para la osteoporosis posmenopáusica.²⁴

Tabla 1. Marcadores de formación y resorción ósea²³

Marcador		Características
Formación	Fosfatasa alcalina	Enzima que participa en la mineralización y formación osteoide. Su fracción ósea es producida por el osteoblasto y puede ser medida mediante inmunoensayos
	Osteocalcina	Es sintetizada por osteoblastos, odontoblastos, y condrocitos hipertróficos, es un marcador específico de la función de los osteoblastos y sus niveles se correlacionan con los rangos de formación ósea
	Péptidos de extensión del procolágeno tipo I	Son producidos en radios equimolares de colágeno, los cuales son liberados a la circulación y pueden ser determinados mediante anticuerpos policlonales específicos con inmunoensayos
Resorción	Sialoproteína	Conforma entre 5-10 % de la matriz no colágena del hueso, se constituye como el producto mayor de la síntesis de los osteoblastos y odontoblastos
	Fosfatasa ácida resistente al tartrato	Enzimas lisosomales resistente a la inhibición por tartrato y se encuentra en hueso, bazo, placenta, macrófagos, pulmones y piel
	Catepsina K	Cisteinproteasa expresada de forma abundante y selectiva en osteoclastos, tiene capacidad para degradar el colágeno tipo I en las regiones helicoidal y telopeptídica, así como la de actuar a pH ácido y neutro
	Hidrolisina	Estos residuos en la colágena son menos abundantes que la hidroxiprolina y no son reutilizados durante la biosíntesis de la colágena

Conclusión

La OP es una enfermedad que se presenta mayormente en personas de edad avanzada, está directamente asociada al envejecimiento o de manera secundaria a otros procesos patológicos. Dentro de la mayoría de los trastornos hematológicos se puede evidenciar la presencia de OP, por lo que es importante tener esta enfermedad dentro de los componentes a tratar en cada trastorno mencionado. Por último, el uso de ayudas diagnósticas es importante para hacer seguimiento y control a las alteraciones hematológicas y de igual forma a la progresión de la osteoporosis con el fin de evitar la aparición de fracturas en los pacientes con estas enfermedades.

Bibliografía

1. Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(5):303-20. Doi:10.1038/s41580-019-0103-9
2. Kim HL, Cho HY, Park IY, Park IY, Choi JM, Kim M, et al. The positive association between peripheral blood cell counts and bone mineral density in postmenopausal women. *Yonsei Med J.* 2011;52(5):739-45. Doi:10.3349/ymj.2011.52.5.739
3. Rieger MA, Schroeder T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(12):a008250. Doi:10.1101/cshperspect.a008250

4. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018;6(2):122-7. Doi:10.1055/s-0038-1660790
5. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364-76. Doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3
6. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):911-35. Doi:10.1016/j.beem.2014.07.002
7. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanolli L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological diseases and osteoporosis. *Int J Med Sci*. 2020;21:3538-56. Doi:10.3390/ijms21103538
8. Sahin S, Sadri S, Baslar Z, Ar MC. Osteoporosis in Patients With Hemophilia: Single-Center Results From a Middle-Income Country. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619861689. Doi:10.1177/1076029619861689
9. Ekinci O, Demircioglu S, Dogan A, Merter M, Yildiz S, Demir C. Decreased bone mineral density and associated factors in severe haemophilia A patients: A case-control study. *Haemophilia*. 2019;25(5):e315-e321. Doi:10.1111/hae.13836
10. Wells AJ, McLaughlin P, Simmonds JV, Prouse PJ, Prelevic G, Gill S et al. A case-control study assessing bone mineral density in severe haemophilia A in the UK. *Haemophilia*. 2015;21(1):109-15. Doi:10.1111/hae.12565
11. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390(10091):298-310. Doi:10.1016/S0140-6736(16)32407-2
12. Baech J, Hansen SM, Jakobsen LH, Øvlisen AK, Severinsen MT, Brown PN et al. Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(6):1345-54. Doi:10.1080/1042819.2020.1723015
13. Anargyrou K, Fotiou D, Vassilakopoulos TP, Christoulas D, Makras P, Dimou M et al. Low Bone Mineral Density and High Bone Turnover in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Receive Frontline Therapy: Results of a Multicenter Prospective Study. *Hemasphere*. 2019;3(6):e303. Doi:10.1097/HS9.000000000000303
14. Saki N, Abroun S, Salari F, Rahim F, Shah-jahani M, Javad MA. Molecular Aspects of Bone Resorption in β -Thalassemia Major. *Cell J*. 2015;17(2):193-200. Doi:10.22074/cellj.2016.3713
15. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, Sciortino G, Radin R, Ambrogio AG, et al. Bone turnover and mineral density in adult thalassemic patients: relationships with growth hormone secretory status and circulating somatomedins. *Endocrine*. 2016;53(2):551-7. Doi:10.1007/s12020-016-0865-1
16. Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):272-7. Doi:10.1182/asheducation-2017.1.272
17. De Franceschi L, Gabbiani D, Giusti A, Forni G, Stefanoni F, Pinto VM, et al. Development of Algorithm for Clinical Management of Sickle Cell Bone Disease: Evidence for a Role of Vertebral Fractures in Patient Follow-up. *J Clin Med*. 2020;9(5):E1601. Doi:10.3390/jcm9051601
18. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3111-23. Doi:10.1210/jc.2017-01127

19. Sheu A, Diamond T. Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016;39(2):35-9. Doi:10.18773/austprescr.2016.020
20. Molina J, González L. Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio.* 2010;16(3-4):111-40.
21. He J, Xu S, Zhang B, Xiao C, Chen Z, Si F, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(9):8583-604. Doi: 10.18632/aging.103168.
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, and Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31:15-7. Doi:10.1007/s40520-018-1109-4
23. Barba J. Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis. *Rev Mex Patol Clin* 2011;58(3):113-37.
24. Meng J, Zhang D, Pan N, Sun N, Wang Q, Fan J, et al. Identification of miR-194-5p as a potential biomarker for postmenopausal osteoporosis. *PeerJ.* 2015;3:e971. Doi: 10.7717/peerj.971.