



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Nutrición Humana

**ASOCIACION ENTRE LA FUNCIÓN RENAL Y EL
RIESGO DE FRACTURA EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2**

Alumna: Arantxa Aguilar Gonzalez

Matricula: 2143025694

Asesor interno: Mtra. Virginia Raquel Martínez Roque

Universidad Autónoma Metropolitana

Asesor externo: Dra. Laura del Bosque Plata,

Instituto Nacional de Medicina Genómica

Contenido

Datos del servicio social.....	2
Duración y Etapas.....	2
Introducción	2
Justificación	3
Marco Teórico	6
Diabetes y Función Renal.....	6
Mineralización y metabolismo óseo.....	7
Riesgo de fractura.....	9
Objetivos	11
General.....	11
Particulares.....	11
Metodología y actividades realizadas	11
Diseño del estudio.....	11
Población del estudio	11
Criterios de selección	11
Recopilación de datos	12
Objetivos y metas alcanzadas.....	13
Resultados y discusión	14
Características de la población	14
Diferencias entre los participantes con ERC y sin ERC.....	17
Asociación entre función renal y riesgo de fractura.....	20
Conclusiones	24
Recomendaciones	24
Bibliografía	25

Datos del servicio social

Lugar: Laboratorio de nutrigenética y nutrigenómica en el Instituto Nacional de Medicina Genómica

Nombre del proyecto en el que se participó: “Búsqueda de biomarcadores tempranos de nefropatía diabética”

Responsable: Dra. Laura del Bosque Plata

Número: 53501974

Dirección: Periférico Sur 4809, Arenal Tepepan, 14610 Ciudad de México, CDMX

Lugares donde se realizarán actividades:

- Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, en Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- Laboratorio de nutrigenética y nutrigenómica en el Instituto Nacional de Medicina Genómica

Duración y Etapas

Duración del servicio social: 21 de enero del 2019 al 22 de julio del 2019

Tiempo de dedicación: 4 horas al día de lunes a viernes, 20 horas por semana.

Introducción

La Herramienta de Evaluación de Riesgo Fractura (FRAX) se utiliza comúnmente en la población en general para predecir la probabilidad a 10 años de una fractura severa por osteoporosis (definida como de cadera, antebrazo, vertebral clínica, y las fracturas de húmero) utilizando un algoritmo que incluye la edad, el sexo, y varios factores de riesgo clínico para la densidad de fractura. Los factores de riesgo clínico de fractura incorporadas en el algoritmo FRAX son los siguientes: fractura previa de cadera, fractura por fragilidad anterior, la artritis reumatoide, el tabaquismo actual, la osteoporosis secundaria, bajo índice de masa corporal (IMC), el uso prolongado de glucocorticoides, y la ingesta excesiva de alcohol (3). Los hombres y las mujeres con

enfermedad renal crónica (ERC) tienen un alto riesgo de fractura, ya que los trastornos de la mineralización y el metabolismo óseo son problemas comunes asociados a la nefropatía diabética y que causan una importante morbilidad y un deterioro de la calidad de vida (1). La incidencia de fractura de cadera aumenta inversamente a la cifra de tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada, habiéndose observado un riesgo relativo de 2,12 cuando es inferior a 60ml/min y de 2,32 por debajo de 45ml/min. Estos valores se pueden ver duplicados en pacientes con TFG por debajo de 15, mientras que, en la población de pacientes en diálisis, un 50% ha sufrido, al menos, una fractura por fragilidad ósea (11). La utilidad de la herramienta FRAX en población mexicana, así como la asociación del riesgo de fractura con la ERC sigue siendo una línea de investigación emergente y con datos escasos.

Justificación

La DM es el trastorno metabólico más común y una de las enfermedades crónicas más prevalentes y costosas que afectan al mundo, en 2012, la prevalencia mundial en adultos entre 20 y 79 años se estimó en alrededor de 382 millones de personas (la mayoría tenía entre 40 y 59 años), de los cuales aproximadamente 95% tienen DM tipo 2. A pesar de que se está dando tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, el 80% de las personas con esta enfermedad viven en países de ingresos medios y bajos, todos los tipos de diabetes aumentan, pero la epidemia se relaciona particularmente con la tipo 2, y se estima que los casos de DM aumenten a 592 millones de personas para 2035 (4,5).

Es de suma importancia destacar que la DM es una de las principales enfermedades que son causa de discapacidad y disminución en la calidad de vida, por lo que esto significa que tres de cada cuatro diabéticos no cuentan con un adecuado control, lo que aumenta el riesgo de presentar complicaciones (6,7,8), como la enfermedad renal crónica. Se estima que aproximadamente 24-40% de los pacientes con DM2 desarrollan daño renal. La nefropatía diabética (ND) es la enfermedad renal crónica más prevalente y la principal causa de insuficiencia renal terminal en todo el mundo, esta enfermedad es causada por el daño a los pequeños vasos sanguíneos, que puede provocar que los riñones sean menos eficientes, o que fallen por completo (4,9,10).

Uno de los problemas más relevantes asociados a la ND es la alteración del metabolismo óseo y mineral que provoca, ya desde los primeros estadios, un deterioro de la resistencia esquelética. La incidencia de fractura de cadera aumenta inversamente a la cifra de tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada, habiéndose observado un riesgo relativo de 2,12 cuando es inferior a 60ml/min y de 2,32 por debajo de 45ml/min. Estos valores se pueden ver duplicados en pacientes con TFG por debajo de 15, mientras que, en la población de pacientes en diálisis, un 50% ha sufrido, al menos, una fractura por fragilidad ósea (11).

Tradicionalmente, los trastornos en la mineralización y el metabolismo óseo asociados a la ERC se englobaban bajo un mismo concepto denominado “osteodistrofia renal”; sin embargo, es importante diferenciar que pueden existir alteraciones bioquímicas del calcio y el fósforo que no tienen una expresión en el hueso, como también puede haber calcificaciones de estructuras extra esqueléticas sin una alteración morfológica del tejido óseo esquelético (1). Para estandarizar y unificar los criterios para la osteodistrofia renal se han planteado los siguientes conceptos (2,1).

- Osteodistrofia renal (ODR): conjunto de alteraciones morfológicas del tejido óseo esquelético asociadas a la ERC.

- Trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a ERC: concepto más amplio que incluye:

1. Trastornos del metabolismo del calcio y el fósforo (alteraciones bioquímicas de calcio, fósforo, hormona paratiroidea [PTH] y vitamina D).

2. Alteración de la estructura y la composición del hueso (recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia óseas)

3. Calcificaciones extra esqueléticas.

El término osteodistrofia renal debe utilizarse solo para definir las alteraciones de la histología ósea que ocurren en pacientes con ERC

Evaluar la fuerza del esqueleto mediante el uso de técnicas radiográficas como, por ejemplo, la absorciometría dual de rayos x (DXA) ha llevado a la OMS a definir ciertos

conceptos en relación con la densidad mineral ósea (DMO), como el caso de la osteoporosis.

Sin embargo, a pesar de que la prueba de densidad mineral ósea se ha tomado como el principal abordaje para evaluar el riesgo de fractura, la DMO por si misma posee baja sensibilidad, por lo que se han realizado numerosas investigaciones para identificar otros factores que contribuyen al riesgo de fractura, diferentes a la DMO. Ejemplos de ellos son edad, sexo, fractura previa, antecedentes familiares de fractura y factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, tales como inactividad física y tabaquismo (12).

Debido a esto se han creado diversas herramientas que ayudan a predecir el riesgo de fractura tomando en cuenta además de la DMO en cadera todos estos factores que contribuyen a que el riesgo aumente o disminuya una de estas herramientas ha sido recomendada por la OMS, el algoritmo FRAX el cual mejora un valor predictivo positivo de la cadera medición de la DMO mediante la integración de los datos demográficos del paciente, tales como el género, la edad, el tabaquismo, el alcohol, antecedentes de fractura y los antecedentes familiares de fractura de cadera con el fin de dar una probabilidad a 10 años de fractura en la osteoporosis primaria (13).

Sin embargo, la investigación sobre estas herramientas y su sensibilidad diagnóstica es limitada sobre todo en nuestro país ya que no hay estudios suficientes en población mexicana que demuestren una asociación entre la función renal y el riesgo de fractura así como que el incluir la TFG aumente la sensibilidad predictiva a este riesgo, por esta razón es de suma importancia el dirigir la investigación científica a temas como este que pueden ayudar a determinar nuevas formas de prevención y por consecuencia tratamientos que disminuyan padecimientos que han tomado gran importancia en la salud pública.

Marco Teórico

Diabetes y Función Renal

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica multifactorial con un alto impacto en la salud pública, según datos obtenidos por la ENSANUT 2016 (12) la prevalencia de esta enfermedad aumento de 9.2% a 9.4% desde el último análisis en 2012. Este padecimiento se origina por la deficiencia en la producción de insulina y/o en un defecto de su acción. La Asociación Americana Diabetes (ADA) clasifica a la diabetes mellitus como (13):

1. Diabetes Tipo 1 (DM1): Deficiencia parcial o total de insulina debido a un proceso autoinmune que genera destrucción en las células β (beta) pancreáticas.
2. Diabetes tipo 2 (DM2): Defecto en la secreción de insulina debido a la pérdida progresiva de células β (beta) pancreáticas generando resistencia a la insulina.
3. Diabetes Gestacional (DMG): Diagnóstico de Diabetes Mellitus en el tercer o cuarto trimestre del embarazo, sin antecedente.
4. Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus: Producidos por diversas causas; genéticas (Diabetes neonatal y diabetes de la edad madura que se presenta en el joven (MODY)), endócrinas (fibrosis quística) y farmacológicas (producida por glucocorticoides y tratamiento de VIH/SIDA).

La diabetes es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC) (14), la ERC es un problema de grandes dimensiones en México, cuyas proporciones e impacto apenas hemos empezado a entender, desafortunadamente a la fecha no se cuenta con información precisa, pues no existe en México un registro nacional centralizado de casos de padecimientos renales (15).

La ERC se define como anomalías de la estructura o función del riñón, presentes durante más de 3 meses, con implicaciones para la salud. Ocurre en el 20 a 30% de los pacientes DM2. Cabe mencionar que la ERC incrementa el riesgo de mortalidad, principalmente por sus desenlaces cardiovasculares. Se clasifica en función de la causa, la categoría de TFG(G1-G5) y la categoría de albuminuria (A1-A3) (16).

Pronóstico de la ERC por TFG y categoría albuminuria

Pronóstico de ERT por TFG y categoría de albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción y rangos		
				A1	A2	A3
				Normal o ligeramente elevado	Moderadamente elevado	Gravemente elevado
				< 30 mg / g <3 mg / mmol	30 a 300 mg / g 3-30 mg/ mmol	> 300 mg / g > 30 mg/ mmol
TFG (mL/min/1.73 m ² SC)	G1	Normal o aumentada	≥90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3 A	Descenso leve a moderado	45-59			
	G3 B	Descenso moderado a grave	30-44			
	G4	Disminución grave	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Verde, riesgo bajo (Si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay ERC); amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo elevado; rojo, riesgo muy elevado.

Fuente: KDIGO, 2018 (16)

Los pacientes con ERC tienen un riesgo de mortalidad más elevado que la población en general.

Mineralización y metabolismo óseo

Los trastornos de la mineralización y el metabolismo óseo son problemas comunes asociados a la nefropatía diabética y que causan una importante morbilidad y un deterioro de la calidad de vida (1).

Tradicionalmente, los trastornos en la mineralización y el metabolismo óseo asociados a la ERC se englobaban bajo un mismo concepto denominado “osteodistrofia renal”; sin embargo, es importante diferenciar que pueden existir alteraciones bioquímicas del calcio y el fósforo que no tienen una expresión en el hueso, como también puede haber

calcificaciones de estructuras extra esqueléticas sin una alteración morfológica del tejido óseo esquelético (1). Para estandarizar y unificar los criterios para la osteodistrofia renal se han planteado los siguientes conceptos (2,1).

- Osteodistrofia renal (ODR): conjunto de alteraciones morfológicas del tejido óseo esquelético asociadas a la ERC.

- Trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a ERC: concepto más amplio que incluye:

1. Trastornos del metabolismo del calcio y el fósforo (alteraciones bioquímicas de calcio, fósforo, hormona paratiroidea [PTH] y vitamina D).

2. Alteración de la estructura y la composición del hueso (recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia óseas)

3. Calcificaciones extra esqueléticas.

Cabe recalcar que el termino de osteodistrofia renal debe utilizarse solo para definir las alteraciones de la histología ósea que ocurren en pacientes con ERC, puede ser definido como el conjunto de alteraciones sistémicas del metabolismo óseo y mineral que son consecuencia de la ERC y que pueden ser manifestadas por uno o más de los siguientes rubros: anomalías en los niveles de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y/o vitamina D (VD); alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o resistencia del esqueleto, y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos. (17)

Los parámetros bioquímicos forman parte importante del diagnóstico y tratamiento de alteraciones óseas, entre los primeros cambios en estos padecimientos se encuentra la elevación de la PTH y una baja en los niveles de calcidiol, estas anomalías suelen ocurrir a partir del estadio 3 (17). Por esta razón normalmente en pacientes en estadios 1 y 2 es rutinario realizar este tipo de mediciones para determinar un estatus deficitario de VD y de esta forma corregirlo independientemente de la evolución o estabilidad del paciente respecto a la ERC.

Sin embargo, el análisis de los parámetros bioquímicos por sí solos no determinan el tipo de alteración ósea, para diagnosticar ODR es necesario realizar una biopsia ósea

la cual es una técnica invasiva, ya que precisa la utilización de un trócar de 8mm de diámetro que obtenga una muestra del hueso iliaco que incluya ambas corticales y el hueso esponjoso correspondiente (17).

Por otro lado, la densitometría ósea tiene un valor limitado en pacientes con ERC, ya que al igual que los bioquímicos no es útil para diferenciar los diferentes subtipos y “su valor predictivo de fracturas es inferior al observado en la osteoporosis de los pacientes con función renal normal” (17: S20).

Como resultado las recomendaciones de las guías KDIGO se limitan a mencionar que en los pacientes en estadio 3 a 5 o en diálisis que presenten fracturas óseas que no tengan explicación, así como dolor óseo persistente y que los parámetros bioquímicos resulten dudosos, se deben someter a biopsia para despejar dudas y tener un diagnóstico.

Riesgo de fractura

La prevalencia general de fractura en mujeres mexicanas a 2017 fue de 19,2%, la tasa más alta entre países como Argentina, Brasil, Colombia y Puerto Rico, mientras que la prevalencia en hombres corresponde a la mitad de la prevalencia en mujeres 9,8% (20). En comparación con países desarrollados, México se encuentra rezagado ya que no se cuenta aún con un registro nacional sobre fractura y los esfuerzos para mejorar la atención e investigación en el tema siguen siendo aislados. Por otra parte, el número de unidades orto geriátricas en el país es insuficiente y los resultados asistenciales son sumamente heterogéneos, la evidencia en la literatura tanto de la ERC como de fracturas asociadas a este padecimiento es escasa y no se ha revisado ni puesto al día (18).

La fractura de cadera (FC) es considerada una de las de mayor importancia además de ser de las mejor documentadas debido a su alta morbilidad, mortalidad y su gran impacto económico (19); se estima que entre 8.5 y 18% de las mujeres tendrán una FC a lo largo de su vida. La incidencia de FC en la Ciudad de México es de 1,725 casos en mujeres y 1,297 hombres por cada 100,000 habitantes, con una proyección de incremento hasta de siete veces para el año 2050 y en el año 2005 se reportaron 29,373 FC en México, mientras que en países como España tienen 41,000 FC anuales

(18). Se conoce que del 12% al 20% de las personas que sufren una fractura de cadera mueren en el primer año, de los sobrevivientes, la mitad queda con discapacidad parcial y el 10% con discapacidad total. Alrededor de la mitad de estos pacientes jamás retoman de forma completa sus actividades de la vida diaria. (19)

Debido a lo anterior es necesario evaluar la fuerza del esqueleto sobre todo si hay otro tipo de factores que aumentan el riesgo de algún padecimiento óseo como la ERC. Determinar la densidad ósea mediante el uso de técnicas radiográficas como, por ejemplo, la absorciometría dual de rayos x (DXA) ha llevado a la OMS a definir ciertos conceptos en relación con la densidad mineral ósea (DMO), como el caso de la osteoporosis.

La prueba de densidad mineral ósea se ha tomado como el principal abordaje para evaluar el riesgo de fractura, sin embargo, la DMO por si misma posee baja sensibilidad, se ha visto que la mayoría de las fracturas se producen en mujeres con DMO por encima del umbral de osteoporosis, generalmente, en el rango de la osteopenia, por lo que se han realizado numerosas investigaciones para identificar otros factores que contribuyen al riesgo de fractura, diferentes a la DMO. Ejemplos de ellos son edad, sexo, fractura previa, antecedentes familiares de fractura y factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, tales como inactividad física y tabaquismo (3).

En la búsqueda de mejorar la predicción de fractura y la selección de los individuos más apropiados para recibir tratamiento se han realizado herramientas como la prueba online "FRAX", esta herramienta ha sido desarrollada por investigadores del Centro Colaborador de la OMS, se encuentra en el sitio web de la Universidad de Sheffield (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) se puede encontrar redactado en varios idiomas (inglés, chino, francés, alemán, italiano, japonés y español) (3). FRAX permite calcular el riesgo de fractura de hombres y mujeres a partir de la edad, el índice de masa corporal (IMC), y las variables de riesgo independientes, tales como fractura previa por fragilidad, antecedentes de fractura de cadera en los progenitores, tabaquismo actual, uso prolongado de glucocorticoides orales en alguna oportunidad, artritis reumatoidea, otras causas de osteoporosis secundaria y consumo diario de alcohol equivalente a 3 o más unidades por día. También se puede ingresar la DMO del cuello del fémur (cadera), preferentemente como un T-score.

El rendimiento de esta herramienta ha sido evaluado en once cohortes independientes en Europa, América del Norte, Australia y Japón que no participaron en la elaboración del modelo, puede que FRAX es una herramienta de amplio alcance, es por ello que existen otras validaciones en marcha (3).

Objetivos

General

Analizar la asociación entre la función renal y el riesgo de fractura en pacientes con diabetes tipo 2

Particulares

- Describir las características generales de la población (edad, sexo, IMC, ente otros)
- Estimar el riesgo de fractura
- Comparar la asociación entre la función renal y riesgo de fractura entre los grupos de población sana, con diabetes tipo 2 y con nefropatía diabética

Metodología y actividades realizadas

Diseño del estudio

Características del estudio: Transversal, descriptivo y observacional.

Población del estudio

Se realizó el seguimiento de la cohorte de estudio de la investigación “Búsqueda de biomarcadores tempranos de nefropatía diabética” a cargo de la Doctora Laura del Bosque Plata del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), cuyo estudio se describe en el artículo “Optimization of kidney dysfunction prediction in diabetic kidney disease using targeted metabolomics”. Se recolectaron datos de 65 participantes.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Personas mayores de 18 años, participantes de la cohorte inicial de la investigación “Búsqueda de biomarcadores tempranos de nefropatía diabética”.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellas personas que no participaron en la cohorte inicial

Criterios de eliminación:

Participantes que decidieron o no contaban con la disponibilidad para continuar con el seguimiento, así como personas con diversas incapacidades que dificultaban el traslado y realización de estudios.

Recopilación de datos

Los participantes fueron citados en las instalaciones de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en tres ocasiones durante el seguimiento.

Cita 1

Se realizó historia clínica y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Se tomaron medidas antropométricas de peso, estatura, circunferencia de cintura (CC) y circunferencia de cadera (CCa) según el Manual de procedimientos para proyectos de nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública (2006), de lo cual se crearon variables como IMC.

Para determinar función renal se les brindó un bote para recolección de orina de 24 horas, esta orina también se utilizará para pruebas de proteómica (en la investigación “Búsqueda de biomarcadores tempranos de nefropatía diabética”) por lo que se agregó a los botes 10ml de EDTA y 200µl de inhibidor de proteasas.

Cita 2

Se realizó una densitometría dual de rayos x (DXA) para determinar la densidad mineral ósea y calcular posteriormente el riesgo de fractura mediante el algoritmo FRAX.

Se tomaron muestras de sangre y se recibió la recolección de orina de 24 horas. Las muestras de sangre se analizaron las muestras de sangre y orina en laboratorio de endocrinología del INCMNSZ para obtener: glucosa, HbA1c, insulina, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, creatinina sérica, microalbuminuria y creatinina en orina, de esta forma se determinó la TFG.

Cita 3

Los participantes recibieron copia e interpretación de sus resultados, en caso de encontrar parámetros fuera de lo adecuado se brindó atención médica para su tratamiento, así como asesoría nutricional.

Objetivos y metas alcanzadas

Durante el periodo de servicio social se realizó el seguimiento de la cohorte de estudio de la investigación “Búsqueda de biomarcadores tempranos de nefropatía diabética” el cual pretende analizar nuevamente las características de la población y de esta forma analizar y comparar los datos recabados al inicio de este, por lo tanto, la colaboración a esta investigación fue exitosa al reclutar gran parte de los participantes y recabar la información y muestras necesarias para su próximo análisis.

Por otro lado, con los datos obtenidos de los participantes seleccionados para la presente asociación se cumplieron los objetivos planteados anteriormente, se logró describir la población en general, además de comparar los resultados por grupos lo cual permitió realizar un análisis mas completo, se calculó el riesgo de fractura por medio de la calculadora FRAX por lo cual se accedió a nuevos conocimientos y herramientas que permiten generar diagnósticos y tratamientos más críticos a futuro.

Por ultimo se realizó una asociación entre el riesgo de fractura y la función renal, cumpliendo el objetivo general de la investigación y generando información que posiblemente fomente el interés de realizar estudios del tema y de esta forma contribuir con investigaciones a futuro necesarias en nuestro país, ya que la enfermedad renal y como consecuencia las fracturas, son padecimientos de importancia para a la población mexicana.

Resultados y discusión

Características de la población

Tabla 1. Características descriptivas de los participantes

DATOS GENERALES	
VARIABLE	
Sexo	Masculino 26 (40%)
	Femenino 39 (60%)
Edad	64 ± 8.4
Grupo	1.Sano 16 (24.6%)
	2.Dx diabetes 36 (55.4%)
	3.Dx diabetes y ERC 13 (20%)
	Total 65
Diagnóstico de Diabetes	Si 50 (76.9%)
	No 15 (23.1%)
Años de evolución	16.5 ± 11.6
Diagnóstico de hipertensión	Si 33 (50.8%)
	No 32 (49.2%)
Años de evolución	7 ± 11.1
Diagnóstico de hipercolesterolemia	Si 29 (44.6%)
	No 36 (55.4%)
Consumo actual de tabaco	Si 8 (12.3%)
	No 57 (87.7%)
Consumo actual de alcohol	Si 19 (29.2%)
	No 46 (70.8%)
TFG (ml/min 1.73m ²)	
Normal o alto	31 (47.7%)
Levemente disminuido	23 (35.4%)
Descenso leve a moderado	5 (7.7%)
Descenso moderado a grave	1 (1.5%)
Descenso grave	3 (4.6%)

MEDICIONES	
Peso	68.69 ± 12.59
Estatura	1.58 ± 0.85
IMC kg/m ²	27.20 ± 4.6
Circunferencia de cintura	94.82 ± 12.76
Circunferencia de cadera	99.82 ± 8.43

Valores presentados como: Media ± Desviación Estándar para variables continuas paramétricas; Frecuencia y porcentaje para variables categóricas

Tabla 2. Características descriptivas por grupos de estudio

VARIABLE	GRUPOS DE ESTUDIO			
		SANO n=16	CON DIABETES n=36	CON DIABETES Y ERC n=13
Sexo	M	3 (18.8%)	14 (38.9%)	9 (69.2%)
	F	13 (81.3%)	22 (61.1%)	4 (30.8%)
Edad		60.81 ± 9.28	64.88 ± 7.4	65.46 ± 9.7
Años de evolución de diabetes		—	21.5 ± 7.7	23.3 ± 7.9
Diagnóstico de hipertensión	Si	3 (18.8%)	22 (61.1%)	8 (61.5%)
	No	13 (81.3%)	14 (38.9%)	5 (38.5%)
Años de evolución de hipertensión		0.76 ± 2.5	8.7 ± 10.7	9.7 ± 15.7
Diagnóstico de hipercolesterolemia	Si	6 (37.5%)	16 (44.4%)	7 (53.8%)
	No	10 (62.5%)	20 (55.6%)	6 (46.2%)
Consumo actual de tabaco	Si	1 (6.3%)	5 (13.9%)	2 (15.4%)
	No	15 (93.8%)	31 (86.1%)	11 (84.6%)
Consumo actual de alcohol	Si	9 (56.3%)	9 (25%)	1 (7.7%)
	No	7 (43.8%)	27 (75%)	12 (92.3%)
MEDICIONES				
Peso		61.61 ± 11.57	71.32 ± 13	70 ± 9.6

Estatura	1.60 ± 0.08	1.57 ± 0.07	1.60 ± 0.12
IMC kg/m ²	23.86 ± 3.14	28.60 ± 4.5	27.43 ± 4.5
Circunferencia de cintura	83.68 ± 9.1	99.9 ± 11.2	94.4 ± 12.2
Circunferencia de cadera	97.2 ± 8.2	102.3 ± 8.3	96.1 ± 6.8

Valores presentados como: Media ± Desviación Estándar para variables continuas paramétricas; Frecuencia y porcentaje para variables categóricas

Se tomaron los datos de 65 participantes del seguimiento de la cohorte de estudio de la investigación “Búsqueda de biomarcadores tempranos de nefropatía diabética”, de los cuales 39 eran mujeres y 26 hombres, el promedio de edad fue de 64 ± 8.4, los participantes fueron divididos en tres grupos de estudio, el primero pacientes sanos los cuales fueron el 24.6%, pacientes con diabetes con el 55.4% y pacientes con diabetes y nefropatía siendo el 20% de la población. Se encontró que en pacientes que referían un diagnóstico previo de diabetes los años de evolución fue de 16.5 ± 11.6, dentro de la historia clínica se cuestionó si tenían otras enfermedades crónicas como hipertensión e hipercolesterolemia siendo el 50.8 y 44.6% respectivamente los que tenían un diagnóstico previo de estos padecimientos.

Se calculó la TFG (ml/min 1.73m²) y se pudo observar que el 47.7% se encontraba en un rango normal o alto, el 23% en levemente disminuido, el 5% tenían un descenso leve a moderado, el 1% un descenso moderado a grave y el 3% un descenso grave.

Por otro lado, al cuestionar sobre toxicomanías se encontró que el 12.3% de la población reconocían ser consumidores de tabaco mientras que el 29.2% de alcohol.

En promedio la población estudiada tenía un IMC de 27.20 ± 4.6 kg/m². La evaluación de circunferencia de cintura mostró que el 84.6% de los participantes presenta riesgo cardiovascular.

Al comparar los tres grupos de estudio se encontró que los participantes del tercer grupo, es decir los que presentaron algún grado de ERC, tienen mayor edad, (65.46 ± 9.7 años en promedio), también presentan mayor porcentaje de hipertensión e hipercolesterolemia.

Comparando las mediciones de los tres grupos de estudio se encontró que los participantes que presentan diabetes o diabetes y ERC se encuentran en sobrepeso mientras que los pacientes sanos al tener una media de $23.86 \pm 3.14 \text{ kg/m}^2$ se encuentran en normo peso.

Diferencias entre los participantes con ERC y sin ERC

Tabla 3. Diferencias generales entre participantes con ERC y sin ERC

VARIABLE		Presencia de ERC basándose en TFG (ml/min 1.73m^2)		P valor
		Sin ERC (TFG >60)	Con ERC (TFG <60)	
Sexo	M	10 (32.3%)	14 (43.75%)	0.348
	F	21 (67.7%)	18 (56.25%)	
Edad		61.16 ± 7.5	66.84 ± 8.7	0.007
Diagnóstico de hipertensión	Si	16 (51.6%)	17 (53.12%)	0.904
	No	15 (48.3%)	15 (46.8%)	
Años de evolución de hipertensión		5.5 ± 8.1	8.8 ± 13.5	0.241
Diagnóstico de hipercolesterolemia	Si	12 (38.7%)	16 (50%)	0.367
	No	19 (61.2%)	16 (50%)	
Consumo actual de tabaco	Si	6 (19.3%)	2 (6.2%)	0.118
	No	25 (80.6%)	30 (93.8%)	
Consumo actual de alcohol	Si	8 (25.8%)	10 (31.25%)	0.633
	No	23 (74.2%)	22 (68.75%)	
MEDICIONES				
Peso		67.2 ± 10.1	69.6 ± 14.85	0.456
Estatura		1.57 ± 0.06	1.59 ± 0.9	0.371
Circunferencia de cintura		94.53 ± 12.71	94.84 ± 13.35	0.925
Circunferencia de cadera		100 ± 8.8	99.8 ± 8.3	0.960

IMC	Bajo peso	2 (6.4%)	5 (16.1%)	0.348
	Eutrófico	15 (48.3%)	12 (37.5%)	
	Sobrepeso	8 (25.8%)	5 (15.6%)	
	Obesidad	6 (19.3%)	10 (31.2%)	
LABORATORIOS				
Glucosa		142.51 ± 55.21	136.65 ± 68.42	0.710
HBA1C		8.1 ± 1.9	7.8 ± 2.1	0.576
Insulina		26.16 ± 61.85	12.5 ± 12.4	0.226
Triglicéridos		172.2 ± 147.35	174.37 ± 90.91	0.944
Colesterol		181.38 ± 49.8	188.5 ± 51.5	0.575
HDL		48.22 ± 11.90	49.78 ± 15	0.651
LDL		99.12 ± 36.6	103.51 ± 36.9	0.638
Creatinina en orina		1251.04 ± 330	1154.26 ± 410.95	0.308
Microalbuminuria		55.3 ± 131.93	205.2 ± 531.9	0.133
Creatinina sérica		0.65 ± 0.12	1.15 ± 0.65	0.000
DMO				
Densidad mineral ósea total (gr/cm ²)		1.05 ± 0.14	1.07 ± 0.16	0.659
Densidad mineral ósea fémur (gr/cm ²)		0.94 ± 0.15	0.93 ± 0.18	0.967

Valores presentados como: Media ± Desviación Estándar para variables continuas paramétricas; Frecuencia y porcentaje para variables categóricas.

Al comparar datos entre los participantes que no presentaban y los que presentaban ERC (basándose en TFG (ml/min 1.73m²) se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas en solo dos variables, edad (61.16 ± 7.5 vs 66.84 ± 8.7, p=0.007) y creatinina sérica [0.65 ± 0.12 vs 1.15 ± 0.65 (mg/dL), p=0.000]; Sin embargo a pesar de no ser diferencias significativas se pudo observar que los pacientes con ERC tienen mayor porcentaje de hipertensión [16 (51.6%) vs 17 (53.12%)] e hipercolesterolemia [12 (38.7%) vs 16 (50%)], los participantes sin ERC presentan

mayor porcentaje de sobre peso, sin embargo la circunferencia de cintura fue mayor cuando si se presenta la ERC.

Analizando los datos de laboratorio se pudo notar que los participantes con ERC tienen menor porcentaje de HBA1C (Hemoglobina glucosilada), menor nivel de glucosa en ayuno, pero cifras mayores en triglicéridos y colesterol.

No se encontraron diferencias significativas en densidad mineral ósea (total y de fémur) calculada por densitometría ya que en pacientes sin y con presencia de ERC los resultados fueron muy similares, en densidad total 1.05 ± 0.14 vs 1.07 ± 0.16 (gr/cm^2), $p=0.659$ y en densidad de fémur 0.94 ± 0.15 vs 0.93 ± 0.18 (gr/cm^2), $p=0.967$.

Tabla 4. Comparación de probabilidad de fractura en participantes sin y con ERC

Variables	Presencia de ERC basándose en TFG ($\text{ml}/\text{min } 1.73\text{m}^2$)		P valor
	Sin ERC (TFG >60) n=31	Con ERC (TFG <60) n=32	
Fractura severa por osteoporosis %	6.12 ± 2.51	7.34 ± 4	0.159
Fractura cadera %	1.06 ± 0.94	1.76 ± 2.01	0.086

Valores presentados como: Media \pm Desviación Estándar

Se comparó el porcentaje de probabilidad de fractura a 10 años obtenido por la calculadora FRAX entre los participantes con y sin ERC, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos sin embargo se pudo observar que en los porcentajes de probabilidad de fractura severa por osteoporosis y de fractura de cadera fueron mayores en participantes con ERC, siendo de 6.12 ± 2.51 vs 7.34 ± 4 (%), $p=0.159$ para fractura severa por osteoporosis y 1.06 ± 0.94 vs 1.76 ± 2.01 (%), $p=0.086$ para fractura de cadera.

Asociación entre función renal y riesgo de fractura

Tabla 5. Modelo de regresión logística para riesgo fractura severa por osteoporosis y función renal.

VARIABLE	B SIN AJUSTAR	MODELO AJUSTADO		
		B	IC 95% para B	
			inferior	superior
Constante		-6.0367*	-10.8283627	-1.24496073
TFG	-0.2845	-2.3641**	-3.7671607	-0.96108300
Edad	0.28301***	0.3170***	0.2594574	0.37451309
Ser hombre	-2.5183**	-1.9789***	-2.9707246	0.37451309
Peso	-0.12403***	-0.0944***	-0.1356391	-0.05315572
Fumar	-1.385	-0.8962	-2.2130220	0.42065102
		R ² 0.7803		
		F 35.95		

Nota: ***0.001, **<0.01, *<0.05

Tabla 6. Modelo de regresión logística para riesgo fractura severa por osteoporosis sin función renal.

VARIABLE	B SIN AJUSTAR	MODELO AJUSTADO		
		B	IC 95% para B	
			inferior	superior
Constante		-4.51017	-9.1096347	0.08928512
Edad	0.28301***	0.28524***	0.2311249	0.34135123
Ser hombre	-2.5183**	-2.05414***	-3.0267331	-1.08153755
Peso	-0.12403***	-0.09273***	-0.1342707	-0.05118505
Fumar	-1.385	-0.47704	-1.7813300	0.82724817
		R ² 0.7374		
		F 41.3		

Nota: ***0.001, **<0.01, *<0.05

El modelo de regresión logística para explicar el riesgo de fractura severa por osteoporosis calculado por FRAX se presenta en las tablas 5 y 6. Al analizar las variables que más influyen en el modelo se determinó ajustar por medio de TFG, edad, sexo, peso y consumo de tabaco. Se realizaron dos modelos para el riesgo de fractura

severa por osteoporosis, así como dos modelos para riesgo de fractura de cadera, un modelo incluyendo la función renal y otro sin ajustar por esta variable.

Para el primer modelo se puede determinar que en un paciente que no presente falla renal el riesgo de fractura severa por osteoporosis baja 2.3 veces (IC 95%-3.7671607-0.96108300). En cuanto a la edad, se pudo determinar que por cada año de vida el riesgo incrementa 0.3% por lo tanto para calcular este incremento la edad presentada se multiplicaría por 0.3. Por otro lado “ser hombre” disminuye 1.9 veces el riesgo de fractura severa.

La tabla 6 describe el modelo de regresión sin incluir la variable TFG, se pudo observar que a comparación del modelo en el cual fue incluida, el valor de R² bajo de 78% a 73% por lo tanto se puede decir que la TFG aporta información significativa al modelo resultando capaz de predecir el 78% de la variabilidad observada en el riesgo de padecer fracturas severas.

Tabla 7. Modelo de regresión logística para riesgo fractura de cadera y función renal.

VARIABLE	B SIN AJUSTAR	MODELO AJUSTADO		
		B	IC 95% para B	
			inferior	superior
Constante		-2.23377	-5.10680523	0.63927476
TFG	0.008667	-0.62530	-1.46301653	0.21242199
Edad	0.1135***	0.11634***	0.08091962	0.15176415
Peso	-0.05322***	-0.05353***	-0.07690671	-0.03016271
		R ² 0.5294		
		F 22.75		

Nota: ***0.001, **<0.01, *<0.05

Tabla 8. Modelo de regresión logística para riesgo fractura de cadera sin función renal.

VARIABLE	B SIN AJUSTAR	MODELO AJUSTADO		
		B	IC 95% para B	
			inferior	superior
Constante		-2.44879	-5.28465760	0.3870832
Edad	0.1135***	0.12066***	0.08584026	0.1554714

Peso	-0.05322***	-0.05761***	-0.08248996	-0.327389
		R ² 0.542		
		F 35.32		

Nota: ***0.001, **<0.01, *<0.05

El modelo de regresión logística para explicar el riesgo de fractura de cadera calculado por FRAX se presenta en las tablas 7 y 8. Al analizar las variables que más influyen en el modelo se determinó ajustar por medio de TFG, edad y peso.

En el modelo para fractura de cadera se encontró que a diferencia de los modelos para riesgo de fractura severa la TFG no aportaba información significativa y se pudo observar que el modelo no ajustado por esa variable es capaz de predecir el 54% comparado con el 52% del modelo que está ajustado por esta variable.

Se pudo observar que por cada año de vida este modelo estima que el riesgo incrementa 0.12% por lo tanto, para calcular este incremento la edad presentada se multiplicaría por 0.12. Por otro lado, el riesgo disminuye 0.05 veces si el peso aumenta.

Distintos autores se han enfocado en analizar el riesgo de fractura y la ERC como es el estudio de Kyla y cols. en el cual se utilizó de igual forma la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura y comparar esta predicción entre pacientes con función renal reducida y pacientes con función renal normal, se encontró que la capacidad discriminativa de FRAX para predecir principales fracturas osteoporóticas fue similar entre fractura severa y fractura de cadera, sin embargo en este estudio no se encontró relación significativa con la función renal. Este artículo publicado en 2015 sugiere que FRAX puede ser una herramienta valiosa para los médicos para evaluar con precisión el riesgo de fractura en los individuos con la función renal reducida (20), la presente investigación podría apoyar este hallazgo ya que el modelo de fractura severa y función renal fue capaz de predecir el 78% de la variabilidad observada en el riesgo de padecer fracturas.

Un estudio realizado en población canadiense (West y cols.) comparó la funcionalidad para predecir fracturas entre la densidad mineral ósea realizada por DXA y la DMO por tomografía computarizada (HRpQCT), se encontró que la pérdida ósea se produjo en todos los sujetos pero se pudo observar que a partir de estadios 3 a 5 de la ERC la

densidad mineral ósea baja (por DXA y HRpQCT) y un mayor porcentaje de disminución anual en la DMO son factores de riesgo de fractura posterior en hombres y mujeres con ERC pre diálisis. Además, se encontró que para cada disminución del 1 SD en la DMO por DXA, hay un 1,5 veces (para la columna vertebral) a doble (para la cadera total) aumento en el riesgo de fractura y esta se mantiene sin cambios incluso después de ajustar por otros riesgos y factores de fractura tales como el peso, el sexo y edad (21), sin embargo, no hay que olvidar que la densitometría ósea tiene un valor limitado en pacientes con ERC, ya que al igual que los bioquímicos no es útil para diferenciar los diferentes subtipos, por lo tanto es necesario realizar más investigaciones que tomen en cuenta diversos factores y riesgos en cada tipo de población.

Esta investigación realizada en Toronto Canadá también describe que la sensibilidad de la DMO para predecir la fractura fue de al menos 80%, sensibilidad parecida a la reportada en el presente estudio, sin embargo, se tomaron en cuenta factores de riesgo (edad, sexo, consumo de tabaco y sobre todo TFG). Dentro de las conclusiones se describe que sus resultados de sensibilidad son un poco mejor que lo que se ha reportado en datos de 10 cohortes parecidas. Por ejemplo, una de las simulaciones reporto un 55,9% de sensibilidad de la DMO para predecir fractura de cadera (21), dato similar a lo obtenido en el presente modelo para este tipo de fractura en el que se obtuvo un 54.2% ajustado por edad y peso.

Existen otro tipo de estudios en los que no solo se incluyen parámetros de DMO para determinar el riesgo de fractura, sino que analizan parámetros bioquímicos como parathormona (PTH) y fosfatasa alcalina (BAP), una investigación realizada en Japón encontró que en pacientes hemodializados con rangos fuera de la normalidad en PTH o un aumento de la BAP tenían un alto riesgo de fractura. También describen que la DMO por medio de DXA, especialmente en la región total de la cadera, era útil para predecir cualquier tipo de incidente de fractura especialmente en mujeres con baja PTH o para discriminar fractura de la columna prevalente para cada paciente. Este análisis también reconoce que el nivel de PTH sugiere fuertemente un cambio histológico en estos pacientes debido a las fracturas ya presentadas (22).

En el presente estudio no se contó con valores de PTH y BAP sin embargo estudios como el de Soichiro y cols. a pesar de no ser población mexicana demuestran que son

parámetros importantes para predecir fracturas y que deben tomarse en cuenta en pacientes con ERC, aunque no se encuentren en estadios avanzados.

Conclusiones

En el modelo de regresión logística del presente estudio demuestra que las variables que intervienen en la asociación entre en riesgo de fractura de cadera y la enfermedad renal son, sexo, tabaquismo, TFG y edad; Fue posible describir una asociación entre la TFG y el riesgo de fractura en el modelo para fractura severa por osteoporosis, resultando capaz de predecir el 78% de la variabilidad observada en el riesgo de padecer fracturas severas.

Por otro lado, gracias a la información recabada se analizó el riesgo de fractura obtenido por FRAX de 65 participantes, lo cual permitió observar la funcionalidad de esta herramienta en población mexicana, sin embargo, el tamaño de la población y el tiempo que se tuvo para la investigación no permitieron realizar un análisis detenido de las ventajas y limitaciones de esta herramienta.

Las investigaciones y creación de modelos integrales que tomen en cuenta factores de riesgo y que den bases para la prevención de padecimientos importantes como lo son las fracturas y la ERC son necesarias para la situación actual de salud en nuestro país, por lo que es necesario cuestionarse y debatir para generar nuevas líneas de estudio.

Recomendaciones

El protocolo de investigación del cual parte este estudio permitió recabar datos y generar información necesaria para su análisis sin embargo es oportuno describir áreas de oportunidad, así como limitaciones observadas durante la realización de este.

- El tamaño final de la muestra. Se analizaron datos de 65 participantes divididos en 3 grupos de estudio (participantes sanos, participantes con diabetes, participantes con diabetes y ERC) sin embargo, fue complicado tener la misma cantidad de participantes de cada grupo lo cual fue una limitante para comparar resultados entre ellos, para futuras investigaciones es recomendable aumentar el tamaño de muestra con el fin de extrapolar resultados, así como homogeneizar la población.

- Herramienta FRAX. Esta herramienta no ha sido diseñada en población mexicana por lo que es necesario continuar con investigaciones que describan su funcionalidad en nuestro país o buscar instrumentos que logren predecir el riesgo de fractura tomando en cuenta factores importantes en población mexicana.
- Datos relevantes. A pesar de aprovechar toda la información que obtuvo de los participantes en esta investigación (historia clínica, bioquímicos, DXA, medidas antropométricas), se recomienda en futuros estudios recabar y analizar nuevos datos como PTH (hormona paratiroidea) así como medidas de DXA complementarias como densidad mineral ósea en cadera total ya que puede aumentar la capacidad de predicción en modelos como el que se describe.

Bibliografía

1. Astudillo, J, Cocio, R, Ríos, D. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. *Rev Chil Rad*, 2016; 22(1): 27-34.
2. Bellorin, E, Ambrosioni, P, Carlini, R, Carvalho, A, Correa, R, Cueto, A, Jara, A, Jorgetti, V, Negri, A, Olaizola, I, Salusky, I, Slatopolsky, E, Weisinger, J. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.*; 2013 ;33 (Supl.1):1-28.
3. McCloskey, E. Una herramienta de la OMS para la evaluación de riesgo de fractura: una nueva herramienta médica para decisiones informadas sobre el tratamiento. *International Osteoporosis Foundation*, 2009.
4. Federación_Internacional_Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. 6ta ed 2013. 160 p.
5. Zimmet p, Alberti, K.G.M.M., y Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature international journal of science*. 2001;414:782-7.
6. Murphree DH, Arabmakki, E., Ngufor, C., Storlie, C.B., McCoy, R.G. . Stacked classifiers for individualized prediction of glycemic control following initiation
7. INEGI Indeyg. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido México 2018 [Available from:

<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.

8. Aguilar Salinas CA, Hernández Jiménez, S., Hernández Ávila, M., y Hernández Ávila, J.E. . Acciones para enfrentar a la diabetes, documento de postura. México2015.
9. Pérez-Morales RE, del Pino M.D., Valdivielso, J.M., Ortiz, A., Mora-Fernández, C., y Navarro-González, J.F. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron*. 2018;140(3).
10. Troya MI, Bonet, J., Salinas, I., Torres, F., Bonal, J., Sanmartí, A., y Romero, R. El tratamiento intensivo precoz mejora los resultados en pacientes con hiperfiltración glomerular y diabetes tipo 2. *Medicina clínica*. 2016;146(2):55-60.
11. Luis Arboleya. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin*. 2011; 7(S2) :S18–S21
12. ENSANUT, 2016
13. ADA. Introduction. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1(Supplement 1): S1-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696671>
14. Gómez, R, Martínez, Artola, S, Górriz, J, Menéndez, E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.*; 2014;34(1):34-45
15. Tamayo, J, Lastiri, S. La enfermedad renal crónica en México hacia una política nacional para enfrentarla. Academia nacional de medicina de México, 2016.
16. KDIGO. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Official journal of the international society of nephrology*. 2018;8(3):1-79.
17. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin*. 2011;7(S2): S18–S21
18. Viveros J, Torres J, Alarcón T, Condorhuamán P, Sánchez C, Gil E, González J. Fractura de cadera por fragilidad en México: ¿En dónde estamos hoy? ¿Hacia dónde queremos ir? *Acta ortopédica mexicana* 2018; 32(6): 334-341.
19. Procuraduría Federal del Consumidor, Osteoporosis. Dormir con el enemigo. Documentos, octubre 2019.
20. Kyla L, Amit G, Guangyong Z, Langsetmo L, William D, Fraser L. La comparación de la predicción del riesgo de fractura entre los individuos con función renal reducida y Normal. *Clin J Am Soc. Nephrol*. 10: 646 - 653, 2015. doi: 10.2215 / CJN.0604061

21. West S, Lok C, Langsetmo L, Cheung A, Szabo E, Pearce D, Fusaro M, Wald R, Weinstein R, Jamal S. Bone Mineral Density Predicts Fractures in Chronic Kidney Disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 30, No. 5, May 2015, pp 913–91.
22. Soichiro L, Yoshihiro M, Wataru A, Tamaki K, Shigeru T, Tomoki A. Utilidad diagnóstica de la densidad mineral ósea y marcadores bioquímicos del recambio óseo en la predicción de fractura en pacientes con ERC en estadio 5D: un estudio de cohorte de un solo centro. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27: 345-351