

Utilidad del *trabecular bone score* en sujetos adultos con osteogénesis imperfecta

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400005>

Florez H¹, Muxi A², González E³, Monegal A¹, Guañabens N¹, Peris P¹

¹ Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona (España)

² Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona (España)

³ Laboratorio de Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 21/02/2022 - Fecha de aceptación: 10/10/2022

Este trabajo recibió la beca FEIOMM ASBMR 2018.

Resumen

Objetivo: Analizar la utilidad del *trabecular bone score* (TBS) en adultos con osteogénesis imperfecta (OI) y su relación con variables clínicas, antropométricas y densitométricas, especialmente con la presencia de fracturas y la severidad de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio transversal realizado en 31 pacientes adultos con OI (edad 40.5±15.2 años, 68% mujeres, 87% tipo I). Se analizaron las características clínicas de los pacientes (fracturas, tipo de OI, IMC y tratamiento), la densidad mineral ósea (DMO) (mediante DXA), valorando la presencia de osteoporosis densitométrica, y los valores de TBS (TBS iNsite), estimando la presencia de microarquitectura degradada (valores <1.230). Los resultados se compararon entre los diferentes tipos de OI (I y III-IV) y con los de un grupo control de sujetos sanos.

Resultados: La mayoría de los pacientes (29/31, 94%) tenían antecedentes de fracturas y el 29% recibía tratamiento antiosteoporótico. El 61% tenía una osteoporosis densitométrica y el 19% tenían una microarquitectura degradada. No se observaron diferencias en los valores del TBS según la gravedad de la OI (OI tipo I vs. III-IV: 1.297 vs. 1.339, p=n.s.); ningún paciente con OI tipo III-IV tenía TBS<1.230. Los valores de TBS se relacionaron con la edad (r=-0.6, p<0.01), la DMO lumbar (r=0.4, p=0.03) y el IMC (r=-0.5, p=0.01). Los pacientes con OI tenían valores más bajos de TBS y DMO que el grupo control en todas las localizaciones analizadas.

Conclusión: El TBS es poco sensible en la valoración de la calidad ósea en la OI, pues ninguno de los pacientes con OI grave tenía una microarquitectura degradada y ésta sólo se observó en el 19% de los pacientes con OI a pesar de presentar una alta prevalencia de fracturas.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, *trabecular bone score*, TBS.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI), es una enfermedad congénita que comprende un grupo heterogéneo de trastornos clínicos y genéticos del tejido conectivo, causadas principalmente por mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2* del colágeno tipo I. Se ha estimado que la incidencia de la OI es aproximadamente de 1:10-20.000¹⁻⁴ y las manifestaciones clínicas pueden variar desde formas casi asintomáticas hasta casos muy graves. La principal característica de esta entidad es la fragilidad ósea, debida a una disminución de la masa ósea, del grosor cortical y a una alteración de la arquitectura trabecular que, junto a los defectos en la matriz ósea, afectan a su calidad y resistencia, y conducen a un marcado incremento del riesgo de fractura, evidente desde la infancia^{1-3,5}. Clásicamente, la OI se consideraba un trastorno genético autosómico dominante y los pacien-

tes eran clasificados en cuatro subtipos en función de la severidad clínica (clasificación de Sillence *et al.*⁶: siendo la tipo I la más leve, seguido de los tipos IV, III y la tipo II, la más grave que confiere mortalidad perinatal), pero con el paso de los años se han identificado nuevos genes y variantes patogénicas añadiendo nuevos grupos a la clasificación (OI tipo V - tipo XX)^{1,2,4,5}. Sin embargo, esta clasificación ha dejado de ser práctica y algunos autores prefieren clasificar a los pacientes en función del grado de afectación clínica de la OI (leve, moderada, grave, letal), incluyendo el defecto genético que presentan⁴.

Si bien el diagnóstico de certeza se obtiene con el estudio genético, en la práctica clínica habitual, éste puede realizarse en base a los hallazgos clínicos, radiológicos y a los antecedentes familiares^{1,3,7}. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), técnica *gold standard*



Correspondencia: Helena Flórez (hflorez@clinic.cat)

para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis (OP), también resulta de cierta utilidad en pacientes con OI. Sin embargo, al proporcionar información sobre la densidad mineral ósea (DMO), que no necesariamente se ve afectada en esta entidad, y no sobre la calidad ósea, un aspecto clave en la OI, sus resultados deben ser evaluados con cautela, pues no se ha demostrado una clara relación entre los valores de DMO por DXA y la severidad de la OI^{7,8}. Por ello, son necesarios nuevos métodos diagnósticos aplicables en la práctica clínica habitual que permitan valorar otros aspectos de la calidad ósea en este proceso. Se ha sugerido que el *trabecular bone score* (TBS), un parámetro que se obtiene a partir de la medición de una escala de grises de la textura ósea de la imagen en 2D de la DXA en columna lumbar, podría ser útil en esta valoración⁹. De hecho, los valores de TBS tienen una buena correlación con parámetros de microestructura ósea obtenidos por tomografía computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT)¹⁰ y se han relacionado con el desarrollo de fracturas en la población de forma independiente a los valores de DMO⁹, por lo que se ha indicado que el TBS podría ser un buen método para valorar otros parámetros determinantes de la calidad ósea, especialmente aquellos relacionados con su microestructura.

El objetivo de este estudio es analizar la utilidad del TBS en sujetos adultos con OI y su relación con variables clínicas, antropométricas y densitométricas, especialmente con la presencia de fracturas, así como comparar los valores del TBS con los de un grupo control de individuos sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio transversal en pacientes adultos con OI que siguen control y tratamiento en una consulta especializada de Patología Metabólica Ósea del Servicio de Reumatología de nuestro hospital. El protocolo del estudio siguió las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del hospital. Los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

Se han incluido un total de 31 pacientes adultos diagnosticados de OI (21 mujeres/10 hombres) (tras estudio genético y/o historia familiar compatible). Se han analizado las características clínicas (incluyendo peso, talla y cálculo del índice de masa corporal [IMC]), presencia de fracturas, tipo de OI y tratamientos previos realizados. En todos los pacientes se analizó la DMO en columna lumbar y fémur proximal por DXA (equipo Lunar Prodigy, General Electric Medical Systems, WI, USA) para valorar la presencia de OP densitométrica (definida por valores de *T-score* ≤ -2.5 D.E. [en sujetos ≥ 50 años] o de *Z-score* < -2 D.E. [en sujetos < 50 años]), osteopenia (*T-score* > -2.4 e ≤ -1 D.E.) o DMO normal (*T-score* > -1 D.E.)¹¹. El TBS se calculó utilizando el software TBS iNspire (versión 3.0.2.0) (grupo Medimaps, Ginebra, Suiza) en las imágenes de la columna lumbar DXA; un valor de TBS < 1.230 se consideró como microarquitectura degradada, entre 1.230-1.310 como microarquitectura parcialmente degradada y un TBS > 1.310 como normal¹². Los resultados del TBS se compararon con los de un grupo control de sujetos sanos de edad, sexo e IMC similar ($n=28$, ($n=28$, 71.4% mujeres, de 39 años de media [21-60]), de la misma área geográfica y que colaboraron en el estudio TBS-SEIOMM para obtener los valores de normalidad de TBS en nuestra población.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se han realizado mediante el programa SPSS (versión 27) (IBM Corp., NY, USA). Las variables cuantitativas se describen mediante la media y desviación estándar (D.E.) de la media y las variables cualitativas mediante la frecuencia y los porcentajes. Las diferencias entre medias de las variables continuas se han analizado mediante el test-t y la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney, y las diferencias entre proporciones mediante el test de chi-cuadrado o la prueba de Fisher. Para valorar asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se han considerado significativos los resultados con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 31 pacientes (67.7% mujeres) con una edad media de 40.5 ± 15.2 años (rango 19-70) diagnosticados de OI. La mayoría de pacientes presentaban una OI tipo I ($n=27$, 87.1%), dos pacientes una OI tipo IV (6.5%) y dos pacientes una OI tipo III (6.5%). 29/31 (93.5%) pacientes tenían antecedentes de fracturas por fragilidad, tratándose de fracturas múltiples en la mayoría de los casos, y tan solo dos pacientes con OI tipo I no había presentado fracturas. En el momento de la valoración, 21/31 sujetos recibían ($n=9$) o habían recibido ($n=12$) tratamiento antiosteoporótico durante una media de 65 ± 50 meses, la mayoría con bisfosfonatos (orales $n=15$, endovenosos $n=11$), 3 pacientes con teriparatida, 2 con moduladores selectivos del receptor de estrógenos y 1 con denosumab. Las principales características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Cuando se analizaron los valores de TBS, la media fue de 1.302 ± 0.175 [0.737-1.510]; 6/31 pacientes (19%) presentaban una microarquitectura degradada, 26% una microarquitectura parcialmente degradada y más de la mitad (55%) valores normales de TBS; de los 6 pacientes con microarquitectura degradada (< 1.230), todos ellos presentaban una edad > 40 años, el 50% eran mujeres y también la mitad presentaban una osteoporosis, todos tenían una OI tipo I y 5/6 pacientes tenía antecedentes de fracturas, múltiples en todos los casos. La sensibilidad del TBS en la valoración de los pacientes con OI y fracturas fue solo del 17%.

En cuanto a la DMO, 61% de los pacientes tenía una OP densitométrica, 36% una osteopenia, y únicamente un paciente una DMO normal. No hubo diferencias significativas en cuanto a los valores del TBS ni la DMO en función de si los pacientes seguían tratamiento antiosteoporótico activo en el momento de la valoración.

Cuando se analizaron los valores de TBS en función de la severidad de la enfermedad (OI tipo I vs. tipo III-IV), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (tabla 1 y figura 1A), ni tampoco en relación con los valores de DMO en femur proximal (cuello y total), la edad ni con el IMC; sin embargo, los pacientes con OI tipo III-IV presentaron valores de DMO mas bajos a nivel lumbar y un mayor número de fracturas (tabla 1). Por otro lado, cuando se compararon estos mismos parámetros en función del número de fracturas (pacientes con OI con ≤ 10 vs. > 10 fracturas), no hubo diferencias significativas entre ambos subgrupos. Llama la atención que ningún paciente con OI tipo III o IV presentara microarquitectura degradada, en cambio, todos ellos presentaron una osteoporosis en la DMO (tabla 1). Sin embargo, los valores de TBS fueron

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con osteogénesis imperfecta

	Todos n=31	OI tipo I n=27	OI tipo III-IV n=4	p
Edad (años) (media ± D.E., [rango])	40.5±15.2 [19-70]	41.2±15.7 [19-70]	35.8±11.2 [25-49]	0.550
Sexo (M [n, %] / H [n, %])	21 (68%)/10 (32%)	19 (70%)/8 (30%)	2 (50%)/2 (50%)	0.416
OI tipo I / III / IV (n, %)	27 (87.1%)/ 1 (3.2%)/3 (9.7%)	-	-	-
Pacientes con fracturas (n, %)	29 (93.5%)	25 (92.6%)	4 (100%)	0.574
Número de fracturas (media ± D.E. [rango])	11.1±12.2 [0-50]	8.6±9.4 [0-37]	28.3±16.7 [10-50]	0.012*
Tratamiento antiosteoporótico actual (n, %)	9 (29%)	8 (29.6%)	1 (25%)	0.849
Tratamiento antiosteoporótico previo (n, %)	12 (38.7%)	9 (33.3%)	3 (75%)	0.096
Peso (kg) (media ± D.E.)	59.5±11.5	60.97±10.7	49.28±13.25	0.094
Talla (m) (media ± D.E.)	1.53±0.14	1.56±0.1	1.32±0.14	0.005*
IMC (kg/m ²) (media ± D.E.)	25.5±4.1	25.1±4.2	28.0±2.4	0.107
DMO lumbar (g/cm ²)	0.868±0.153	0.890±0.150	0.716±0.062	0.019*
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0.762±0.135	0.770±0.141	0.693±0.016	0.467
DMO fémur total (g/cm ²)	0.826±0.163	0.819±0.163	0.887±0.190	0.744
T-score en columna lumbar (media ± D.E.)	-2.73±1.36	-2.52±1.35	-4.05±0.37	0.030*
T-score en cuello femoral (media ± D.E.)	-2.11±1.08	-2.04±1.12	-2.7±0.36	0.278
T-score en fémur total (media ± D.E.)	-1.68±1.43	-1.73±1.41	-1.30±1.92	0.856
Z-score en columna lumbar (media ± D.E.)	-2.22±1.31	-2.04±1.30	-3.45±0.31	0.052
Z-score en cuello femoral (media ± D.E.)	-1.56±0.97	-1.50±1.02	-2.00±0.30	0.215
Z-score en fémur total (media ± D.E.)	-1.25±1.32	-1.33±1.30	-0.67±1.62	0.743
TBS (media ± D.E.)	1.302±0.175	1.297±0.183	1.339±0.117	0.932
Osteoporosis densitométrica (n, %)	19/31 (61.3%)	15/27 (55.6%)	4/4 (100%)	0.089
Pacientes con TBS degradado (n, %)	6/31 (19.4%)	6/27 (22.2%)	0/4 (0%)	0.377

D.E.: desviación estándar; M: mujeres; H: hombres; OI: Osteogénesis imperfecta; IMC: Índice de masa corporal; *: resultado estadísticamente significativo. Se consideró microarquitectura degradada valores del TBS <1.230.

significativamente más bajos que los del grupo control, al igual que los valores de DMO en todas las localizaciones analizadas (tabla 2 y figura 1B).

Los valores del TBS se relacionaron de forma positiva con la DMO lumbar (r=0.4, p=0.03), y de forma negativa con la edad (r=-0.6, p<0.01) y el IMC (r=-0.5, p=0.01) (figura 2).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que el TBS no parece una herramienta útil para valorar la resistencia ósea en pacientes con OI. Así, la mayoría de los pacientes con OI tenían valores de TBS en el rango de la normalidad y solo un 19% de ellos, a pesar de tener una alta incidencia de fracturas, tenían valores de microarquitectura degradada. Asimismo, no se observaron diferencias en los valores de TBS en relación con la severidad de la enfermedad (OI tipo I vs. tipo III-IV) y ningún paciente con enfermedad grave tenía microarquitectura degradada, sugiriendo una baja sensibilidad de este parámetro en la estimación de la calidad ósea en esta enfermedad. Hasta la fecha apenas existen

estudios que analicen la utilidad del TBS en la OI. Kocijan *et al.*⁷, examinaron los valores del TBS en una cohorte de 30 pacientes adultos (>18 años) con OI, y al igual que en nuestro estudio, no hallaron diferencias en relación con la severidad de la enfermedad (comparando individuos con OI tipo III-IV vs. tipo I). Si bien, también observaron diferencias cuando compararon los valores con los de un grupo control de sujetos sanos. En dicho estudio se indicó que el TBS podría ser una herramienta útil, especialmente para estimar un deterioro severo de microestructura ósea en la OI cuando los valores son bajos. Sin embargo, a pesar de haber presentado múltiples fracturas, sólo el 19% de nuestros pacientes con OI tenían valores bajos de TBS (microarquitectura degradada), y en nuestro estudio este parámetro tampoco diferenció los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que se trata de una herramienta poco sensible para valorar la calidad ósea en la OI.

Hay que mencionar que los valores de TBS se relacionaron especialmente con la edad del individuo. De hecho, todos los pacientes con OI y valores bajos de TBS

Figura 1. (1A) Valores de TBS en los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I (leve) y tipo III-IV (grave-moderado). (1B) Valores de TBS en los pacientes con osteogénesis imperfecta y en el grupo control

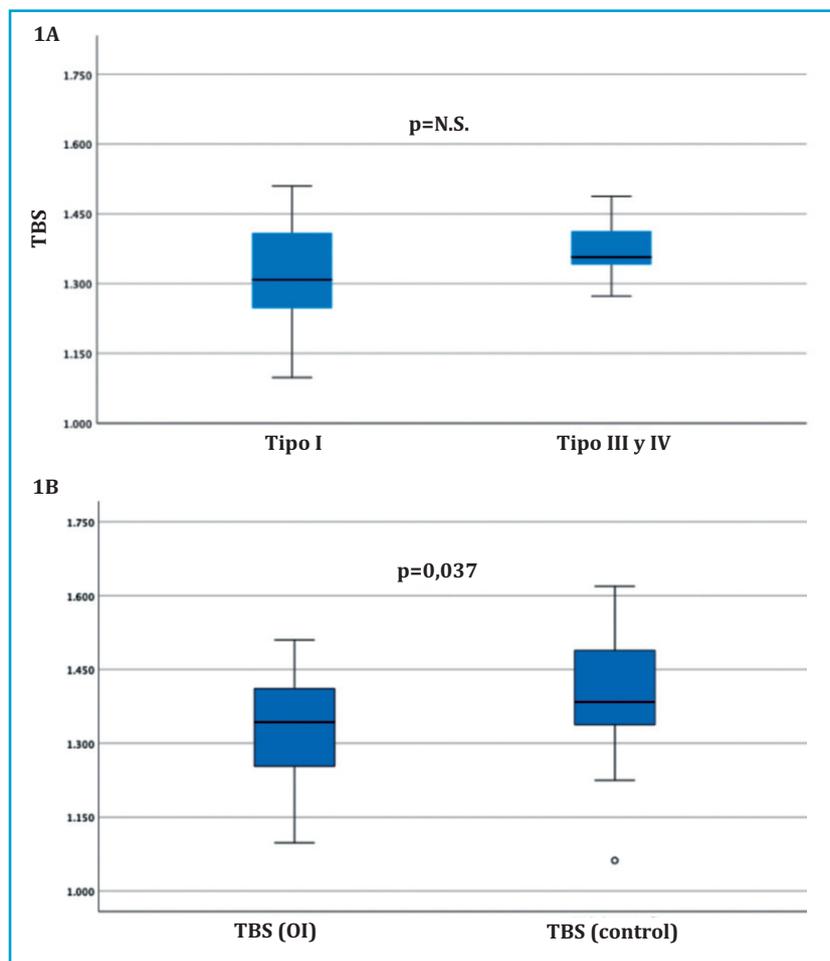


Tabla 2. Valores de TBS y DMO en los pacientes con osteogénesis imperfecta y en el grupo control

	Pacientes con OI n=31	Grupo control n=28	P
TBS	1.297 ± 0.180	1.399 ± 0.119	0.037
DMO lumbar (g/cm ²)	0.887 ± 0.149	1.122 ± 0.172	<0.01
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0.775 ± 0.135	0.969 ± 0.129	<0.01
DMO fémur total (g/cm ²)	0.844 ± 0.161	0.986 ± 0.124	<0.01
T-score lumbar	-2.55 ± 1.32	-0.49 ± 1.39	<0.01
T-score cuello femoral	-1.98 ± 1.06	-0.19 ± 0.90	<0.01
T-score fémur total	-1.50 ± 1.41	-0.24 ± 0.86	<0.01
Z-score lumbar	-2.09 ± 1.29	-0.07 ± 1.17	<0.01
Z-score cuello femoral	-1.46 ± 0.93	-0.20 ± 0.83	<0.01
Z-score fémur total	-1.11 ± 1.28	-0.02 ± 0.81	<0.01

TBS: trabecular bone score; DMO: densidad mineral ósea; OI: osteogénesis imperfecta. Todas las variables son expresadas como media ± D.E. (desviación estándar)

(microarquitectura degradada) tenían más de 40 años, con una edad media de 57 años, la edad en la que suele existir una disminución progresiva de los valores de TBS en la población general³. Por ello, debe recordarse que existen otros factores que deben tenerse en cuenta cuando se valora el TBS, como son la edad y el IMC. En este sentido, tanto en sujetos sanos como en individuos con OP, el TBS lumbar, al igual que la DMO, disminuye con la edad¹⁴, al mismo tiempo que, y de forma contraria a la DMO, existe una correlación negativa con el IMC¹⁵; hallazgos, como se ha indicado, también observados en nuestra cohorte de pacientes con OI (figura 2).

Otro aspecto a destacar es que el 61% de nuestros pacientes tenía una OP densitométrica, y únicamente un paciente tenía una DMO normal, siendo los valores de DMO más bajos que los del grupo control en todas las localizaciones analizadas (columna lumbar y fémur proximal). Nuevamente, estos resultados coinciden con los reportados en algunos estudios previos¹⁶, e indican que, si bien con limitaciones y a la espera de disponer de mejores instrumentos en un futuro, la cuantificación de la DMO sigue siendo, hasta el momento actual, la herramienta disponible en la práctica clínica habitual más efectiva para estimar el riesgo de fractura en estos pacientes^{1,3,5,7,16,17}, a pesar de no poder valorar las alteraciones de la calidad ósea que presentan los pacientes con OI.

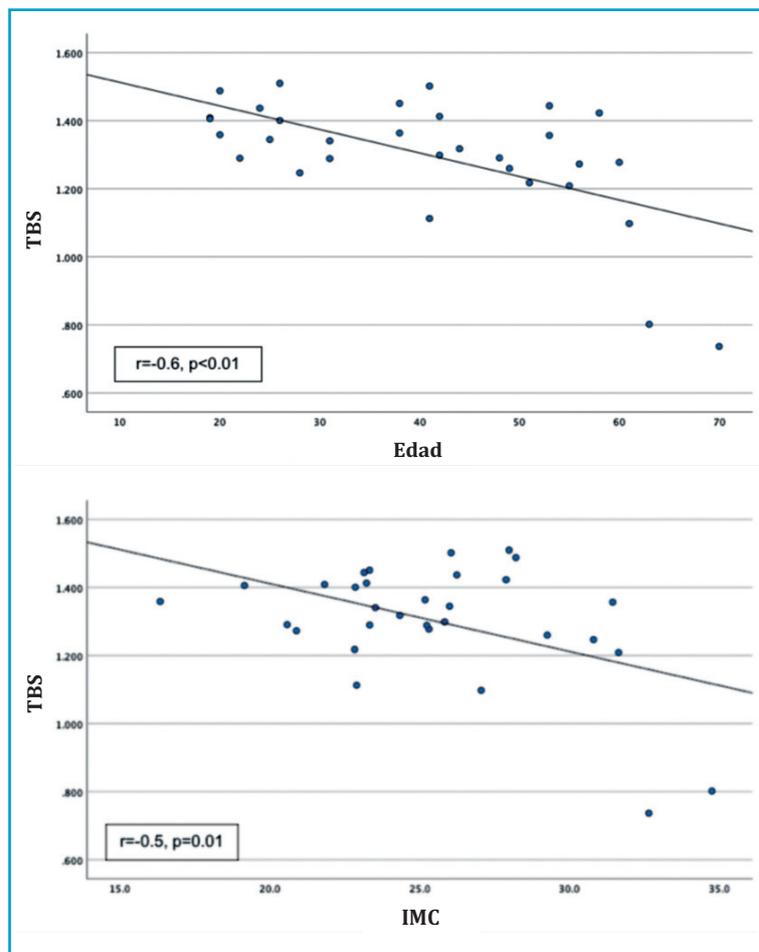
Otras técnicas, como la HRpQCT, al permitir la cuantificación de la DMO de forma tridimensional y evaluar la estructura del hueso trabecular y cortical en regiones periféricas, podría ser especialmente útil en la valoración de la resistencia y calidad óseas en esta entidad. Así, en pacientes con OI se ha indicado que la HRpQCT, al analizar parámetros microestructurales, permitiría una mejor valoración de la severidad de la afectación ósea, especialmente cuando se compara con otras técnicas, como la DMO y también el TBS⁷. En este sentido, los pacientes con formas más severas de la enfermedad (OI tipos III y IV) suelen presentar peores parámetros estructu-

rales, con mayor disminución en el grosor y número de trabéculas y mayor espacio entre ellas^{7,18}. Si bien, como se ha indicado previamente, se ha sugerido que el TBS también podría proporcionar información sobre parámetros de microestructura ósea^{9,10}, en pacientes con OI la correlación entre los parámetros estructurales valorados mediante HRpQCT y el TBS es muy baja⁷, indicando la necesidad de valorar la utilidad de esta herramienta en estos pacientes.

Este estudio presenta varias limitaciones como son: el reducido número de pacientes con OI grave (tipos III y IV), una limitación intrínseca a las características de la enfermedad, ya que se trata de los tipos de OI menos frecuentes. O bien, el posible efecto en los valores del TBS que pueda haber tenido el tratamiento antiosteoporótico que seguían algunos de los pacientes incluidos en el estudio, una limitación también asociada a este tipo de enfermedad en la que el tratamiento, especialmente con bisfosfonatos, es frecuente cuando existen fracturas múltiples, un hecho presente en la mayoría de nuestros pacientes.

En conclusión, nuestro estudio muestra una baja sensibilidad del TBS en la valoración de la fragilidad ósea en la OI, ya que un bajo porcentaje de pacientes con OI presentaron valores bajos (microarquitectura degradada) de TBS, a pesar de haber sufrido múltiples fracturas y ningún paciente con OI grave (tipos III y IV) presentó una microarquitectura degradada. Así, en este estudio el TBS no aportó ventajas a la determinación de la DMO. Sin embargo, son recomendables estudios adicionales que confirmen estos resulta-

Figura 2. Correlación entre los valores de TBS y la edad e IMC



dos y que incluyan un mayor número de pacientes con esta enfermedad, en la que es preciso disponer de nuevas herramientas que permitan valorar la calidad y resistencia ósea.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. 2020. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.sire.ub.edu/books/NBK279109/>.
2. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol.* 2020;183:R95-R106.
3. Subramanian S, Viswanathan VK. Osteogenesis Imperfecta. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.sire.ub.edu/books/NBK536957/>.
4. Bou Torrent R. Osteogénesis imperfecta. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:349-359.
5. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:924.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101-16.
7. Kocijan R, Muschitz C, Haschka J, Hans D, Nia A, Geroldinger A, et al. Bone structure assessed by HR-pQCT, TBS and DXL in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int.* 2015;26:2431-40.
8. Rehberg M, Winzenrieth R, Hoyer-Kuhn H, Duran I, Schoenau E, Semler O. TBS as a Tool to Differentiate the Impact of Antiresorptives on Cortical and Trabecular Bone in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Densitom.* 2019;22:229-235.
9. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutrouy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom.* 2013;16:554-61.
10. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008;42:775-87.
11. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone* 2008;43:1115-21.
12. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31:940-8.
13. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int.* 2015;26:245-52.
14. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015;78:216-24.
15. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2013;16:374-379.
16. Rolvien T, Stürznickel J, Schmidt FN, Butscheidt S, Schmidt T, Busse B, et al. Comparison of Bone Microarchitecture Between Adult Osteogenesis Imperfecta and Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018;103:512-521.
17. Nijhuis WH, Eastwood DM, Allgrove J, Hvid I, Weinans HH, Bank RA, et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop.* 2019;13:1-11.
18. Folkestad L, Hald JD, Hansen S, Gram J, Langdahl B, Abrahamsen B, et al. Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfecta type I assessed by high-resolution pQCT. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1405-12.