

Fernández-García M¹, Martínez J², Olmos JM¹, González-Macías J¹, Hernández JL¹

¹ Unidad de Metabolismo Óseo - Departamento de Medicina Interna

² Servicio de Análisis Clínicos

Hospital Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria-IDIVAL - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Santander (España)

Tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en el mundo

Correspondencia: Magdalena Fernández García - Hospital Marqués de Valdecilla - Unidad de Metabolismo Óseo - Departamento de Medicina Interna - Avda. Valdecilla, s/n - Universidad de Cantabria - 39008 Santander (España)
Correo electrónico: magdafergar@gmail.com

Resumen

La evolución de la tasa de incidencia de la fractura de cadera no ha sido uniforme a lo largo de las últimas décadas. Por ejemplo, en la mayoría de los países desarrollados, se observa una tendencia al aumento de la incidencia en la segunda mitad del siglo XX que alcanza hasta la última década, en la que parece haberse iniciado una estabilización o incluso un descenso en la tasa de incidencia. Sin embargo, en algunas zonas de Asia y África la tendencia continúa siendo creciente. Desde el punto de vista epidemiológico, resulta de gran interés identificar si los cambios temporales de las tasas observados se asocian a un envejecimiento de la población o son resultado de otras circunstancias que concurren en una determinada población a lo largo del tiempo. En este sentido, a la hora de analizar la evolución de la incidencia de la fractura de cadera, es primordial tener en cuenta los efectos derivados de la implementación de las estrategias llevadas a cabo para prevenir y tratar de forma precoz la enfermedad osteoporótica y las caídas.

En la mayoría de las enfermedades crónicas con un componente etiológico medioambiental, identificado o no, se produce un intervalo de varias décadas entre la exposición inicial al principal agente causal y la aparición clínica de la enfermedad. El estudio sistemático de la tendencia secular de una enfermedad pone de manifiesto diferentes fenómenos que ayudan a comprender su etiopatogenia. A la vez, constituye una actividad de vigilancia epidemiológica que permite alertar sobre su relevancia futura.

En este trabajo realizamos una revisión de los principales estudios publicados en diversas partes del mundo, excluyendo España, que profundizan, en mayor o menor medida, en el análisis de la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera con el fin de acercar este concepto al lector y ofrecer una visión de conjunto sobre la evolución de la incidencia de la fractura de cadera y sus posibles causas.

Palabras clave: *epidemiología, fractura de cadera, incidencia, tendencia secular, osteoporosis.*

Secular trend in the incidence of hip fractures in the world

Summary

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease and the main effector of the development of fractures in people over 50 years. When analyzing the evolution of the incidence of hip fracture it is important to consider the effects of the implementation of the strategies undertaken to prevent and treat early forms of disease and falls.

In most chronic diseases with an environmental etiological component, identified or not, an interval of several decades occurs between initial exposure to the main causative agent and the clinical onset of the disease. The systematic study of the secular trend of a disease shows different phenomena that help to understand its pathogenesis. At the same time, it constitutes an activity of surveillance that allows warn about its future relevance.

The evolution of the incidence rate of hip fractures has not been uniform over time in different countries. It is a matter of great interest to identify whether the observed temporal changes in rates are associated with an aging population or the result of a large number of circumstances of the same population over time.

In this paper we review the main studies published around the world that explore, in greater or lesser extent, in the analysis of the secular trend in the incidence of hip fracture in order to bring this concept to the reader and offer an overview on the evolution of the incidence of hip fracture and the causes of this evolution.

Key words: *epidemiology, hip fracture incidence, secular trend, osteoporosis.*

Introducción

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y la principal causa de fractura en los individuos de más de 50 años¹. Las políticas de promoción de la salud llevadas a cabo por las instituciones públicas de la mayoría de los países occidentales en los últimos 50 años han propiciado que la atención sanitaria, el acceso a los medicamentos y a los programas de rehabilitación, alcancen y sean accesibles a la mayoría de la población de los países industrializados. Este hecho, que ha ocasionado una mejora en la salud de los individuos y ha condicionado un aumento de la esperanza de vida, es también responsable de un cambio en las causas específicas de mortalidad, de un aumento global de la morbilidad y de una modificación en la expresión de las diferentes enfermedades entre las que se incluye la osteoporosis.

A la hora de analizar la evolución de la incidencia de la fractura de cadera es primordial tener en cuenta los efectos derivados de la implementación de las estrategias llevadas a cabo para prevenir y tratar de forma precoz la enfermedad osteoporótica y las caídas. Son numerosos los informes que recogen variaciones, no sólo geográficas, en la incidencia de la fractura de cadera. La mayoría de estos trabajos coinciden en señalar un aumento crudo del número de fracturas de cadera en ambos sexos en los pacientes mayores de 50 años durante la segunda mitad del siglo pasado. Sin embargo, y considerando que, como resultado de la "transición demográfica" descrita por Omran², es mayor el número de individuos que alcanza edades avanzadas, y que por lo tanto está en riesgo de sufrir una fractura de cadera, para abordar el análisis de su incidencia, es necesario utilizar las tasas específicas ajustadas por grupos de edad. De esta forma podríamos conocer la evolución real de la incidencia de este tipo de fractura y cuáles son

los factores responsables de dicha evolución más allá del mero envejecimiento de la población.

Tendencia secular de la fractura de cadera

Con el término de "tendencia secular" se describe el cambio sistemático en las tasas específicas por edad en función del tiempo. Es el resultado de un intrincado conjunto de factores sociales, epidemiológicos y demográficos presentes en una población a lo largo del tiempo. En la mayoría de las enfermedades crónicas con un componente etiológico medioambiental, identificado o no, se produce un intervalo de varias décadas entre la exposición inicial al principal agente causal y la aparición clínica de la enfermedad. De esta manera, los cambios en las tendencias seculares observados se corresponden con variaciones en las exposiciones producidas años atrás, cuando los individuos que están siendo objeto del estudio eran jóvenes. Por este motivo, el análisis de los datos, prestando especial atención a las tasas específicas de incidencia por edad, resulta muy útil en la interpretación de las tendencias seculares y ayuda a explicar los fenómenos observados en un período concreto. Los modelos de edad-período-cohorta suelen utilizarse en los estudios de epidemiología descriptiva para analizar la tendencia de la incidencia y de la mortalidad de las diferentes enfermedades, pero, en general, pueden aplicarse a cualquier situación en la que se pretenda valorar el efecto temporal en la aparición de un evento.

De esta manera, el estudio sistemático de la tendencia secular de una enfermedad pone de manifiesto diferentes fenómenos que ayudan a comprender su etiopatogenia. A la vez, constituye una actividad de vigilancia epidemiológica que permite alertar sobre su relevancia futura. Las tendencias seculares pueden proporcionar información sobre los efectos de los programas de detección precoz, de las estrategias de prevención o del

efecto de las nuevas terapias farmacológicas. Su correcta interpretación también aporta elementos de decisión respecto a la distribución de recursos, hecho que adquiere una especial relevancia en el momento histórico actual.

Al evaluar el cambio de la frecuencia de una enfermedad en un período de tiempo y en una misma población, se pueden observar ciertos factores que dependen básicamente de tres efectos del tiempo: el efecto de la edad, el efecto del período y el efecto de la fecha de nacimiento³.

1) Efecto de la edad

Hace referencia al proceso de envejecimiento. Se observa cuando hay un cambio con la edad de la frecuencia de una determinada enfermedad. Muchas enfermedades presentan una tendencia al aumento de su prevalencia con la edad, hecho que refleja que el envejecimiento, entendido como la combinación de cambios biológicos, sociales y psicológicos, influye en la susceptibilidad de presentar un determinado proceso morboso.

2) Efecto de período

Consiste en un cambio que afecta de manera uniforme a todos los grupos de edad y a todas las cohortes de población. Las medidas diagnósticas que determinan la identificación de una determinada enfermedad en un determinado período de tiempo y que son aplicables a todos los grupos de edad, como es el caso de las mejoras diagnósticas y terapéuticas, como la densitometría ósea y la generalización de los fármacos antiosteoporóticos en el caso de la osteoporosis, e incluso los cambios en los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), se manifiestan como alteraciones en las tendencias asociadas al momento de presentación del evento.

3) Efecto de la fecha de nacimiento (efecto de cohorte)

Las personas nacidas en un cierto momento, llevarán consigo a lo largo de toda su vida una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad en algún momento. Este efecto se aprecia en el caso de sujetos expuestos a catástrofes naturales, a la guerra, a la radiación o a fármacos tóxicos (el ejemplo de la talidomida). Sin embargo, también puede reflejar el efecto que ha tenido sobre los individuos el tipo de alimentación durante su infancia e incluso las enfermedades que han presentado durante los primeros años de vida. De este efecto de cohorte se derivaría un cambio inesperado en la distribución de los casos en función del grupo de edad.

Relevancia epidemiológica

En los países en vías de desarrollo se espera que la población global y la esperanza de vida se dupliquen durante los próximos 25 años. Con respecto a los países occidentales, aunque no se espera que la población aumente notablemente en los próximos años, las previsiones indican que el porcentaje de la población anciana en Europa aumentará en un 33% en las próximas tres décadas. Se ha estimado que en el año 2050 el número de fracturas de cadera será de 6,26 millones, de las cuales, aproximadamente el 50%, tendrá lugar

en el continente asiático⁴. La relevancia clínica y asistencial de la fractura de cadera supone, por lo tanto, uno de los mayores retos a los que se van a tener que enfrentar las autoridades sanitarias en las próximas cuatro décadas.

Por todo lo expuesto, constituye una cuestión de gran interés identificar si los cambios temporales de las tasas observados se asocian a un efecto de la edad, a un efecto de período o a un efecto de cohorte de nacimiento, objetivo que no siempre es posible, dada la relación lineal exacta que existe entre estos factores.

La tabla 1 resume las principales características epidemiológicas y los resultados de los estudios publicados en todo el mundo que profundizan, en mayor o menor medida, en el análisis de la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera.

Incidencia de la fractura de cadera en Norteamérica

En Estados Unidos (EE.UU.) y Canadá son múltiples los estudios publicados que proponen la posibilidad de un efecto de la edad, de período o un efecto de cohorte de nacimiento⁵ en la evolución de la incidencia de la fractura de cadera.

EE.UU.

Melton *et al.*^{6,7} encontraron un aumento de 5 veces en la incidencia de la fractura de cadera en el período comprendido entre los años 1928 y 1942 y en el de 1973 a 1982, que pasó a ser de 135,8 a 675,8 por 10⁵ habitantes. Este cambio fue debido, casi en su totalidad, al aumento en la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres hasta 1950, y en los varones hasta 1980, observado en todos los grupos de edad. La disminución de las tasas de incidencia a partir de entonces condujo a una caída del 9% en la tasa de fractura de cadera en el período comprendido entre 1973 y 1982 y el comprendido entre 1983 y 1992, pasando a ser del 612,7 por 10⁵ habitantes. Igualmente, observaron un aumento de 13,7 años en la edad a la que aparecía la primera fractura de cadera, hecho que explicaban por el envejecimiento de la población.

Bacon⁸ observó un aumento lineal de la incidencia de la fractura de cadera en los varones ≥ 80 años. Sin embargo, las tasas no cambiaron significativamente en las mujeres ni en el grupo de los varones jóvenes.

Brauer *et al.*⁹ obtuvieron información sobre el consumo de medicamentos a través de una encuesta realizada entre los años 1992 y 2005 y, con estos datos, extrapolaron la tendencia de uso de bisfosfonatos, estrógenos y fármacos moduladores del receptor estrogénico. Durante el período de estudio, la media anual de fracturas de cadera en las mujeres fue de 957,3 por 10⁵ habitantes y de 414,4 por 10⁵ habitantes en los varones. La incidencia ajustada por edad aumentó entre 1986 y 1995, y luego disminuyó de manera constante entre 1995 y 2005. Tanto en los varones como en las mujeres el incremento en la incidencia de la fractura de cadera entre 1986 y 1995 fue más pronunciado en los sujetos mayores de 75 años.

Tabla 1. Estudios relativos a la tasa de incidencia de la fractura de cadera en el mundo

País	Autor (cita)	Período	Población de estudio	Código CIE	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año)		% anual de cambio
EE.UU.							
	Melton <i>et al.</i> ⁶	1928-1982	≥65 años	CIE 9:820-9	Δ +540		+2
	Melton <i>et al.</i> ⁷	1983-1992	≥65 años	CIE 9:820-9	Δ -63		-0,8
	Bacon ⁸	1965-1993	≥50 años	ND	ND		Sin cambio
	Brauer <i>et al.</i> ⁹	1985-1995	≥65 años	CIE 9:820-9	Δ M +87	Δ V +64	+0,9
		1995-2005			Δ M -256	Δ V -64	
	Framingham ¹⁰	1948-1996	≥50 años	NE	ND		+1
Canadá							
	Leslie <i>et al.</i> ¹²	1985-2005	Sin restricción por edad	CIE 9:820-9 CIE 10-CA:S72.0-.2	Δ M -39		-1,6
					Δ V -17		
Suecia							
	Zain <i>et al.</i> ¹⁴	1965-1980	≥55 años	CIE 9:820-9	Δ +220		+2,2
	Sernbo <i>et al.</i> ¹⁵	1950-1985	≥55 años	NE	Δ M +530		ND
					Δ V +240		
	Rogmark <i>et al.</i> ⁵⁴	1992-1995	≥50 años	NE	M 850		-0,5
					V 360		
	Rosengren <i>et al.</i> ¹⁶	1987-2002	≥50 años	CIE 9:820-9 CIE 10-CA:S72.0-.2 CIE 9 841,82x or - CIE 10 NFB, NFJ	Δ M -90	1987-1996 -0,11	
						1996-2002 -1,37	
					Sin cambio	1987-1996 +0,35	
						1996-2002 -0,66	
Noruega							
	Omsland <i>et al.</i> ¹⁷	1999-2008	≥50 años	CIE 9:820-9 CIE 10-CA:S72.0-2	Δ M -110		ND
					Δ V -30		
Finlandia							
	Kannus <i>et al.</i> ¹⁸	1970-1997	≥50 años	CIE 8:820.X CIE 9:820-9 CIE 10:S72.0-2	Δ M +175		+2,2
					Δ V +121		
	Kannus <i>et al.</i> ¹⁹	1997-2004	≥50 años	CIE 8:820X CIE 9:820-9 CIE 10:S72.0-2	Δ M -82		-2,4
					Δ V -15		

Tabla 1. Estudios relativos a la tasa de incidencia de la fractura de cadera en el mundo (cont.)

País	Autor (cita)	Período	Población de estudio	Código CIE	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año)	% anual de cambio
Dinamarca						
	Giversen ⁵⁵	1987-1997	≥50 años	CIE 8:82000-3 CIE 10:S72.0-2	Δ M +18	+4,1
					Δ V +8	
	Abrahamsen <i>et al.</i> ²⁰	1997-2006	≥60 años	CIE 10:S72.0-2	M -22%	+1
					V -20%	
Reino Unido						
	Spector <i>et al.</i> ²¹	1968-1995	Sin restricción por edad	CIE 9:820	1968-1978 M +61%	+2
					1968-1979 V +73%	
	Evans <i>et al.</i> ²²	1968-1986	≥65 años	CIE N820, N821	Δ M +120	+6 (hasta 1978)
					Δ V +20	
	Wu <i>et al.</i> ²³	1988-2008	≥45 años	CIE 10:S72.0-2	Sin cambios	ND
Países Bajos						
	Boereboom <i>et al.</i> ²⁴	1986-1993	≥65 años	ND	Δ M +120	+1,3
					Δ V +110	
	Goettsch <i>et al.</i> ²⁵	1993-2002	ND	CIE 9:820-9	Δ -10	-0,5
Austria						
	Mann <i>et al.</i> ²⁶	1994-2006	≥50 años	CIE 9:820-9	Δ M +121	+0,8
				CIE 10:S72.0-2	Δ V +86,5	
Alemania						
	Icks <i>et al.</i> ²⁷	1995-2004	Sin restricción por edad	CIE 9:820-9 CIE 10:S72.0-2	Δ +20	+0,5
Italia						
	Agnusdei <i>et al.</i> ²⁸	1980-1991	≥50 años	ND	Sin cambios	ND
					Δ V +3,62	
	Rossini <i>et al.</i> ²⁹	1999-2002	≥45 años	CIE 9:820.9;821.1	+9%	ND
	Piscitelli <i>et al.</i> ³¹	2003-2005	≥45 años	CIE 9:820.9;821.1	Δ M +38	ND
					Δ V +30	
	Piscitelli <i>et al.</i> ³²	2000-2009	≥65 años	CIE 9:820.9;821.1	+29,8%	ND

Tabla 1. Estudios relativos a la tasa de incidencia de la fractura de cadera en el mundo (cont.)

País	Autor (cita)	Período	Población de estudio	Código CIE	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año)	% anual de cambio
China						
	Chalmers <i>et al.</i> ³⁹	1965-1967	Sin restricción por edad	ND	M 262 V 176	ND
	Lau <i>et al.</i> ⁴²	1966-1995	≥50 años	ND	M x 2.5 V x 1.7	+7,5
	Koh <i>et al.</i> ⁴³	1991-1998	≥50 años	CIE 9: 820.0;820.2;820.8	M 402 V 152	M +1,2 V +0,7
India						
	Dhanwal <i>et al.</i> ⁴⁵	2009	≥50 años	CIE 10:S72.0-2	M 159	ND
Japón						
	Orimo <i>et al.</i> ⁴⁴	1987-2007	≥39 años	NE	Δ M 89 Δ V 21	ND
Australia						
	Crisp <i>et al.</i> ³⁷	1997-2007	≥50 años	CIE 9:820-9 CIE-10 S720-2, CIE-10-AM W00, W01, W03-W08, W18, W19, W22, W50, W51, W548	Δ M -75 Δ V -26	ND
Nueva Zelanda						
	Rockwood <i>et al.</i> ³³	1950-1987	≥65 años	ND	ND	+2
	Fielden <i>et al.</i> ³⁴	1988-1999	≥65 años	CIE 9:820	ND	-1,2
	Stephenson <i>et al.</i> ³⁵		≥65 años	821, 827, 828, 804, 820	NE	NE
Camerún						
	Zebaze <i>et al.</i> ⁴⁷	1996-1998	≥65 años	NE	M 24,4 V 20,7	ND
Marruecos						
	El-Maghraoui <i>et al.</i> ⁴⁶	2006-2009	Sin restricción por edad	NE	M 86 V 73	-0,4 +3,1

CIE: clasificación internacional de enfermedades; M: mujeres; V: varones; ND: no disponible; NE: no especificado.

El estudio Framingham, estudio de cohorte de base poblacional realizado entre 1948 y 1996, confirmó una tasa de incidencia progresivamente creciente de fractura de cadera durante la segunda mitad del siglo pasado¹⁰. Este estudio sugiere la presencia de un efecto de cohorte de nacimiento en el riesgo de fractura de cadera, con tasas un 20% y un 40% mayor entre las mujeres nacidas entre 1901 y 1910 y entre 1911 y 1921, respectivamente, en comparación con las nacidas en la década anterior. Samelson *et al.*¹¹, partiendo de la premisa de que la resistencia ósea en la vejez es una función de la acumulación de masa ósea en las primeras dos décadas de vida, así como de la pérdida ósea a partir de la edad media de la vida, determinaron las tasas de fractura de cadera específicas por edad del Estudio Framingham, y estudiaron la relación entre la cohorte de nacimiento y el riesgo de fractura de cadera. Para cada cohorte de nacimiento encontraron una relación exponencial entre la edad y el riesgo de fractura de cadera, tanto entre las mujeres como entre los varones. En comparación con las mujeres nacidas en 1900, la incidencia fue de 1,2 veces y 1,4 veces mayor entre las mujeres nacidas entre 1901 y 1910 y entre 1911 y 1921, respectivamente. En los varones, comparando con la cohorte de nacimiento más antigua (1887-1900), el riesgo de fractura fue un 50% mayor en los varones nacidos entre 1901 y 1910 y dos veces mayor para los nacidos en el último período de estudio (1911-1921).

Leslie *et al.*¹² identificaron 570.872 pacientes hospitalizados con el diagnóstico principal de fractura de cadera entre los años 1985 y 2005. Durante los 21 años analizados, las tasas de fractura de cadera disminuyeron en ambos sexos y en todos los grupos de edad, con un descenso en las mujeres de 118,6 a 80,9 fracturas por cada 10⁵ personas-año y en los varones de 68,2 a 51,1 fracturas por cada 10⁵ personas-año. El descenso absoluto más acusado tuvo lugar en el grupo de sujetos de más de 85 años, tanto en las mujeres como en los varones. El análisis de regresión identificó un cambio en la pendiente alrededor del año 1996.

Jean *et al.*¹³ analizaron si el patrón observado por el grupo de Leslie se podía explicar por un efecto de período, un efecto de cohorte de nacimiento, o por ambos. Apreciaron efectos de período significativos, tanto en los varones como en las mujeres. En comparación con las tasas de incidencia de fractura de cadera entre los años 1985 y 1989, las tasas observadas entre los años 2000 y 2004 se redujeron en un 21% y en un 32% en los varones y en las mujeres, respectivamente. También se observaron efectos de cohorte de nacimiento en ambos sexos. Así, las cohortes nacidas antes de 1950 tenían un mayor riesgo de fractura de cadera, mientras que las nacidas después de 1954 tenían un riesgo menor.

Incidencia de la fractura de cadera en Europa

Escandinavia

Los países que conforman la península escandinava (Finlandia, Suecia, Noruega y Dinamarca) presentan la tasa de incidencia de fractura de cadera

más alta del mundo. Existe gran cantidad de trabajos que han analizado la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en los diferentes países de esta región del norte de Europa. De forma global, la incidencia de la fractura de cadera en los países escandinavos, aumentó entre 1950 y 1990. Durante las dos últimas décadas parece haberse iniciado un descenso, que ha sido más evidente entre las mujeres que entre los varones.

Suecia

En Suecia, Zain *et al.*¹⁴ analizaron las tasas de incidencia de la fractura de cadera durante los años 1965, 1970, 1975 y 1980. En cada quinquenio, el número crudo de fracturas de cadera aumentó entre un 21% y un 25%. La incidencia de la fractura de cadera en la población aumentó de 430 por 10⁵ habitantes en 1965 a 650 por 10⁵ habitantes en 1980. La incidencia específica por edad aumentó, sobre todo en los individuos mayores de 85 años. Un estudio posterior realizado por Sernbo *et al.*¹⁵ en Malmö mostró igualmente un aumento en la incidencia de la fractura de cadera entre 1950 y 1985, tanto entre los varones como entre las mujeres.

Recientemente, Rosengren *et al.*¹⁶ analizaron la posible existencia de un efecto de período-cohorte. La tasa de incidencia ajustada por la edad se redujo en las mujeres, de 680 en 1987 a 590 por 10⁵ personas-año en 2002. Sin embargo, en los hombres las cifras se mantuvieron estables. El análisis de regresión identificó un cambio en la tendencia hacia 1996. La existencia de un efecto de período y un efecto de cohorte fue más marcada entre las mujeres que entre los varones, observándose una reducción importante en la incidencia de fractura de cadera en las posteriores cohortes de nacimiento.

Noruega

El estudio NOREPOS¹⁷ analizó la incidencia anual de la fractura de cadera en Noruega así como su tendencia secular entre los años 1999 y 2008. La tasa de fractura de cadera ajustada por 10⁵ personas-año en las mujeres fue de 910 en 1999 y de 800 en el año 2008. En los varones, las tasas fueron 410 y 380, respectivamente. Estas cifras se correspondían con un descenso de la incidencia de la fractura de cadera ajustada por edad del 13,4% en las mujeres y del 4,8 en los varones. Entre las mujeres se observó una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos de edad a partir de los 70 años. En los grupos de varones de 75 a 84 años, también se produjo un descenso de la incidencia de fractura, mientras que en los demás grupos etarios las tasas de incidencia se mantuvieron estables. A pesar de esta disminución de la incidencia ajustada por la edad, el número absoluto de fracturas de cadera en las mujeres se mantuvo estable y aumentó en los varones. La explicación más probable de este hecho fue que el número de mujeres y de varones mayores de 50 años aumentó un 11% y un 17%, respectivamente, durante el período de 10 años analizado.

Finlandia y Dinamarca

En Finlandia, Kannus *et al.* observaron que las tasas de fractura de cadera ajustadas por la edad en los sujetos mayores de 50 años se redujeron un 20% en las mujeres y un 6% en los varones entre los años 1997 y 2004^{18,19}. Por su parte, en Dinamarca, Abrahamsen objetivó que en los pacientes mayores de 60 años la incidencia de fractura de cadera entre 1997 y 2006 se redujo un 20% en ambos sexos²⁰.

Reino Unido

Desde la década de los años 50 del siglo XX son numerosos los estudios que han descrito una tendencia al aumento de la incidencia de la fractura de cadera en el Reino Unido. Spector *et al.*²¹ analizaron los datos de las altas hospitalarias por fractura de cadera en Inglaterra y Gales en el período 1968-1985. Observaron un aumento en las tasas ajustadas por la edad y por el sexo de forma constante durante los 10 primeros años de duración del estudio, seguido de una estabilización posterior, que los autores atribuyeron a la disminución de la actividad física en la población anciana. Evans *et al.*²² observaron un patrón similar tras analizar los datos de los ingresos hospitalarios por fractura de cadera entre 1979 y 1985, recogidos en el Oxford Record Linkage Study. Encontraron también un claro efecto de cohorte de nacimiento, con diferencias en las tasas en los nacimientos ocurridos entre 1883 y 1917, de manera similar a los resultados de la cohorte de Framingham.

En un estudio más reciente, Wu *et al.*²³ encuentran que las tasas de fractura de cadera han continuado aumentando en Inglaterra hasta el año 2009. Tanto el número de fracturas de cadera como las tasas de fractura cruda aumentaron a lo largo de los 11 años de duración del estudio, pero apenas se produjeron cambios en las tasas ajustadas por la edad. En las mujeres, el mayor incremento porcentual en las tasas de fractura de cadera se observó en el grupo de entre 55 a 64 años, y el mayor aumento en términos absolutos en las mujeres mayores de 85 años. En los varones, el mayor incremento porcentual se observó en el grupo de edad de 45 a 54 años, mientras que el mayor incremento absoluto tuvo lugar en los varones mayores de 85 años.

Países Bajos, Austria, Alemania y Hungría

En los Países Bajos, la incidencia de la fractura de cadera, ajustada por la edad, aumentó de manera lineal entre los años 1972 y 1987²⁴, pero un estudio posterior sugiere una estabilización entre el año 1993 y el final del siglo XX²⁵. De forma similar se ha observado una estabilización de la incidencia de la fractura de cadera en Austria²⁶ y Alemania²⁷ entre los años 1990 y 2000. En Austria y Alemania, además, se han registrado disminuciones significativas en las tasas de fractura ajustadas por la edad entre los años 2000 y 2005.

Por tanto, si bien los primeros trabajos realizados en los países de Europa central registraban un aumento en la incidencia de la fractura de cadera ajustada por la edad en ambos sexos, los estudios más recientes informan sobre una estabilización y, más recientemente, señalan un descenso de la incidencia de esta tipo de fractura.

Europa del Sur

Además de en España, tan sólo en Italia se han llevado a cabo estudios encaminados a valorar la tendencia secular de la fractura de cadera. Agnusdei *et al.*²⁸ estudiaron la incidencia de la fractura de cadera en la provincia de Siena, entre los años 1980 y 1991, utilizando los registros de todos los casos de fractura de cadera recogidos en los departamentos de Ortopedia de varios hospitales de la zona. La tendencia secular aumentó linealmente en los varones, pasando de 57,5/10⁵ personas-año en 1980 a 108,9/10⁵ personas-año en 1991, lo que suponía un aumento anual de 3,62 casos por 10⁵ personas-año. En las mujeres, no se observó ninguna tendencia significativa. La tasa de incidencia global durante este período fue de 157/10⁵ personas-año, mucho más baja que en los países del norte o del centro de Europa.

Posteriormente, Rossini *et al.*²⁹, analizaron la incidencia de las fracturas de cadera en la población mayor de 45 años durante los años 1999 a 2002, utilizando los datos del Ministerio de Salud italiano, encontrando un aumento del 9% en el año 2002 en comparación con los datos de 1999.

Piscitelli *et al.*^{30,31} llevaron a cabo un estudio de extensión utilizando los datos referentes a las hospitalizaciones por fractura de cadera en los sujetos mayores de 65 años en todo el territorio nacional, durante los años 2003 y 2005. Registraron cerca de 90.000 casos, de los cuales el 78% ocurrieron en las mujeres, de las cuales el 84,3% tenían 75 o más años. La hospitalización por fractura de cadera en ambos sexos mostró una tendencia creciente en todo el período examinado. Los costes hospitalarios aumentaron hasta 467 millones de € en 2005, y los costes de rehabilitación aumentaron hasta 531 millones de € en el mismo año.

El trabajo más reciente publicado en Italia³² analiza la epidemiología de la fractura de cadera a través de las hospitalizaciones registradas durante los años 2000-2009, estratificando las tasas de incidencia por sexo y edad en los pacientes ≥ 65 años. Este trabajo incluye un subanálisis durante el trienio 2007-2009 que analiza la incidencia de la fractura de cadera por quinquenios en la población de más edad. Durante los años 2000-2009, se contabilizaron un total de 839.008 hospitalizaciones por fracturas de cuello femoral, cifra que se correspondía con un aumento global de casi un 30% en los diez años que abarca el período de estudio. La incidencia por cada 10.000 habitantes aumentó notablemente en las personas ≥ 75 , pasando de 158,5 a 166,8 (+5,2%) y de 72,6 a 77,5 (+6,8%) en las mujeres y los varones, respectivamente. En el análisis por quinquenios realizado durante los últimos 3 años del estudio se objetivó, en los pacientes mayores de 84 años, un aumento progresivo de la incidencia de la fractura de cadera, pasando de 35.472 en 2007 a 37.899 en 2008 y 39.244 en 2009. La incidencia de la fracturas de cadera en las mujeres menores de 75 años de edad aumentó desde 2000 hasta 2004 un 5,9%, pero disminuyó posteriormente un 7,9% entre los años 2004 y 2009.

Incidencia de la fractura de cadera en Oceanía

La evolución de la incidencia de la fractura de cadera en Nueva Zelanda y en Australia ha seguido un patrón similar al observado en América del Norte y Europa.

Nueva Zelanda

Rockwood *et al.*³³ analizaron las tasas de fractura de cadera ajustadas por la edad en Nueva Zelanda entre los años 1950 y 1987. Estos autores, observaron un incremento desproporcionado en el número de fracturas en el grupo de población de más de 75 años, en especial entre las mujeres mayores de 85 años, que no podría explicarse únicamente por el aumento de la población en esta franja de edad. Realizaron un análisis de regresión según las predicciones de crecimiento de la población, y estimaron que en el año 2011 la incidencia de fractura de cadera se duplicaría.

Fielden *et al.*³⁴ realizaron un estudio de seguimiento entre los años 1988 y 1999 con el objetivo de comparar las tasas de incidencia de fractura de cadera en Nueva Zelanda durante ese período de tiempo con las predichas en 1990 por Rockwood. Tanto en los varones como en las mujeres, el número de fracturas de cadera entre 1988 y 1993 fue similar al número previsto, pero a partir de 1995 el número fue significativamente inferior al esperado.

Stephenson *et al.*³⁵ se replantearon porqué los resultados observados por Fielden no se ajustaban a las predicciones del grupo de Rockwood. Señalaron que en el estudio de Fielden no se ofrecía información detallada sobre la selección de los casos, por lo que estos autores analizaron de nuevo la incidencia de la fractura de cadera prestando especial atención a los criterios de inclusión.

El diseño del estudio de Stephenson presentaba tres diferencias en los criterios de inclusión en comparación con los utilizados por el grupo de Fielden: a) la inclusión de los códigos de diagnóstico 821 (fractura de otras partes no especificadas del fémur), 827 (otras fracturas múltiples mal definidas de las extremidades inferiores), 828 (fracturas múltiples con afectación de ambas extremidades inferiores, fracturas de las extremidades inferiores y de las extremidades superiores, y las fracturas de las extremidades inferiores con afectación costal y/o del esternón) y 804 (fracturas múltiples que afectan el cráneo o la cara junto con otros huesos), además de la serie habitual 820 (fractura del cuello del fémur), utilizada en la mayoría de los trabajos publicados; b) la inclusión de casos con diagnóstico de re-fractura de cadera, y c) la exclusión de los pacientes atendidos en régimen de hospitalización de día o los reingresos precoces. De esta manera, las estimaciones de las tendencias de las tasas de fractura de cadera específicas por edad, especialmente entre las mujeres, mostraron que la disminución era mucho menos importante que la observada por Fielden *et al.*

Australia

En Australia, las estimaciones poblacionales basadas en las tendencias seculares y en las proyecciones de crecimiento demográfico sugieren que el

número de fracturas de cadera aumentará entre 4 y 5 veces en el año 2051³⁶. A pesar de esto, son varios los trabajos que informan sobre un descenso en la incidencia en la fractura de cadera estandarizada por edad en este país. Crisp *et al.*³⁷ observaron que las cifras crudas de fractura de cadera aumentaron un 11% en ambos sexos entre los años 1997 y 2007. Este aumento se debió a un aumento del número de casos en los grupos de mayor edad. La incidencia de fractura de cadera entre los sujetos de entre 50 y 79 años o bien se mantuvo estable o disminuyó ligeramente en ambos sexos.

Incidencia de la fractura de cadera en Asia

Se estima que alrededor del 30% de las fracturas de cadera que se producen en el mundo tienen lugar en las diferentes poblaciones asiáticas, sobre todo en China³⁸. De manera global, la mayoría de los estudios realizados en poblaciones asiáticas señalaron una tendencia creciente en las tasas de incidencia de fractura de cadera ajustadas por la edad, en ambos sexos, hasta mediados de la década de los 90 y, posteriormente, una disminución de las mismas. Estudios más recientes coinciden en señalar que la tendencia al incremento de la incidencia de la fractura de cadera aún no ha terminado.

Los estudios realizados por Chalmers *et al.*³⁹ y por Lau *et al.* en Hong Kong⁴⁰⁻⁴² revelaron grandes aumentos en la incidencia de fractura de cadera ajustada por la edad, tanto en varones como en mujeres, entre los años 1966 y 1985 (1,7 veces entre los varones y 2,5 veces en las mujeres) y que se siguieron de un período de estabilización entre los años 1985 y 1995. En las mujeres, se observó un aumento en la incidencia de fracturas hasta 1996, fecha a partir de la cual disminuyó. La incidencia de fractura de cadera en los varones comenzó a estabilizarse a partir de 1985 y a disminuir a partir del año 2000, momento en el que las tasas de incidencia prácticamente se igualaron con las registradas en el Reino Unido en ese mismo período de tiempo.

La incidencia de la fractura de cadera en Singapur se encuentra entre las más altas de Asia, y se asemeja a la observada en Hong Kong. Koh *et al.*⁴³ estimaron un incremento anual en torno al 1%, entre los años 1991 y 1998, en comparación con los datos obtenidos en un estudio anterior realizado en 1965. En Japón, Orimo *et al.*⁴⁴ observaron que la incidencia de fractura de cadera había aumentado en ambos sexos entre 1992 y 2007. Por grupos de edad, sin embargo, las tasas de incidencia en los varones de 60 a 69 años y en las mujeres de 60 a 79 años fueron las más bajas, pero siguieron siendo muy elevadas en los grupos de mayor edad.

Los estudios de Hong Kong y Singapur sugieren que las tendencias seculares pueden haber alcanzado una meseta, pero los de Japón sugieren que la incidencia de la fractura de cadera continúa en aumento. Recientemente, Dhanwal *et al.*⁴⁵ han llevado a cabo un pequeño estudio retrospectivo

en Rohtak, un distrito del norte de la India, en el que han encontrado unas tasas de fractura de cadera intermedias entre las de los países occidentales y las del continente africano.

Incidencia de la fractura de cadera en África

No hay datos sobre la tendencia secular de la fractura de cadera en la mayoría de los países del continente africano. Se considera que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad son poco frecuentes en África pero, de hecho, no existen políticas preventivas ni programas de detección ni de tratamiento específicos en la mayoría de los países subsaharianos.

Los trabajos publicados^{46,47} muestran una incidencia una o dos veces menor que la encontrada en los países occidentales o asiáticos. Sin embargo, no existe evidencia de que los africanos presenten una mayor DMO y, sin embargo, sí son frecuentes en esta población los factores de riesgo de osteoporosis, como la baja ingesta de calcio, la multiparidad y la lactancia materna prolongada⁴⁸⁻⁵⁰. Los valores que se resumen en la tabla 1 son muy probablemente el resultado de la corta esperanza de vida en estos países y de errores de codificación, por lo que los datos en África son muy poco valorables.

Discusión

Como hemos visto, la evolución de la tasa de incidencia de la fractura de cadera no ha sido uniforme a lo largo del tiempo en los distintos países analizados. Las diferencias encontradas en los patrones de la tendencia de la fractura de cadera se pueden relacionar con los cambios demográficos de la población, cambios en la exposición a diferentes factores de riesgo para la aparición de este tipo de fractura, con la modificación de los hábitos de vida y con el resultado de las diferentes medidas adoptadas para minimizar el efecto de estas exposiciones. Por otro lado, su origen también se puede situar en las condiciones presentes en el momento del nacimiento así como durante los primeros años de vida de los sujetos analizados.

En los trabajos relativos a los países que recogían una tendencia creciente de la fractura de cadera, las razones argüidas por los autores para tratar de justificar dicha tendencia básicamente se resumían en la presencia de un efecto de la edad, un efecto de período o un efecto de cohorte de nacimiento presente en las poblaciones estudiadas. El estudio de Bacon⁸ señalaba la alta prevalencia del hábito tabáquico entre los varones de mayor edad (efecto de período) como principal factor responsable del aumento de la incidencia de la fractura de cadera en ese sector de la población. Sernbo *et al.*¹⁵ atribuían al envejecimiento de la población (efecto de la edad) y a la generalización de un estilo de vida más sedentario (efecto de período) el aumento de la incidencia de la fractura de cadera registrado en la ciudad de Malmö.

Los estudios de Spector *et al.*²¹, Evans *et al.*²² así como el estudio Framingham¹⁰ sugieren que el

efecto de los factores ambientales durante las primeras fases de la vida influyen en el proceso de adquisición de la masa ósea, y, por lo tanto, en el riesgo de padecer osteoporosis y presentar fracturas en la edad adulta (efecto de cohorte de nacimiento). Como sabemos, el 40-80% de la DMO de un individuo viene determinada por factores genéticos^{51,52}. Algunos trabajos sugieren que el pico de masa ósea puede ser el factor más importante implicado en el desarrollo de la osteoporosis. De igual modo, el antecedente de un menor crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida se ha asociado con la presencia de huesos más finos y un mayor riesgo de fracturas en la edad adulta⁵³.

Los trabajos que han constatado una tendencia decreciente de la fractura de cadera señalan la coincidencia en el tiempo del inicio de este descenso con la comercialización de los aminobisfosfonatos (efecto de período), pero nunca lo atribuyen de manera aislada al efecto de las terapias farmacológicas. Existe un amplio consenso en los estudios publicados a la hora de considerar el efecto de otras medidas como los cambios introducidos en el estilo de vida, la suplementación con calcio y vitamina D, la disminución del tabaquismo, la moderación en el consumo de alcohol, la prevención de las caídas y el aumento de la actividad física como los agentes que podrían justificar el descenso de la incidencia de la fractura de cadera (efecto de período). La falta de disminución de fractura de cadera en los sujetos de más edad podría reflejar un menor acceso o disposición a prescribir o tomar medicamentos para la osteoporosis en estos individuos^{37,44}.

El efecto beneficioso de los bisfosfonatos en la evolución de la incidencia de la fractura de cadera, aunque de manera intuitiva pudiera parecer evidente, es, como poco, controvertido. Rosengren¹⁶ encontraba poco probable que el efecto de los fármacos antirresortivos fuera la causa de la disminución de la incidencia de fractura de cadera en Suecia, dado que su uso no se generalizó hasta finales de la década de los 90. De igual modo, Leslie¹² señala una disminución en la incidencia de la fractura de cadera anterior a la generalización de la medición de la densidad mineral ósea y al uso de los fármacos antiosteoporóticos actuales. En este mismo sentido Brauer⁹ apuntaba que el uso de estos fármacos justificaría únicamente una reducción del 9% en la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres de su estudio (frente al 23% encontrado), y, dado su escaso uso en los varones, no explicaría el descenso observado entre la población masculina.

En cuanto a la presencia de un efecto de cohorte de nacimiento, los estudios analizados en Hong Kong^{39,42}, Suecia¹⁶ y EE.UU.¹⁰ (Framingham) no descartan su influencia en los resultados encontrados. Este hecho se traduciría en que los pacientes mayores de 50 años durante la década de 1990, al haber vivido durante su infancia una situación social y económica desfavorable caracterizada en la mayoría de las ocasiones por una mala alimentación y un acceso deficiente a la

atención médica, podrían estar predispuestos a presentar una peor salud ósea. Durante el embarazo, el estrés materno influye en el desarrollo del esqueleto fetal y en la masa ósea adquirida durante la infancia. De igual modo, el antecedente de un menor crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida se ha asociado con la presencia de huesos más finos y un mayor riesgo de fracturas en la edad adulta⁵³. Estos datos sugieren que los factores ambientales influyen en el proceso de adquisición de la masa ósea durante las primeras fases de la vida, y por lo tanto en el riesgo de padecer osteoporosis y presentar fracturas en la edad adulta.

Uno de los aspectos que queremos recalcar, y que puede influir en la disparidad de los resultados que se han recogido, son las diferencias en el diseño de los diferentes estudios. Como se señala en la tabla 1, tanto el criterio utilizado para definir lo que se considera como fractura de cadera como la edad de las personas incluidas no ha sido homogénea. Por ejemplo, los códigos CIE no han sido siempre los mismos y, por otra parte, a pesar de que en la mayoría de los estudios analizados la población de estudio la conforman los individuos de 50 o más años, el rango es muy amplio y oscila entre los 39 y los 65 años. Por lo tanto, el diferente rango de edad puede distorsionar la comparación de los resultados aportados por los distintos autores. Por otro lado, el uso de diferentes clasificaciones puede dar lugar a sesgos que al igual que en el caso anterior conduzcan a errores en la interpretación de los datos. En este sentido, tan sólo uno de los estudios mencionados en este trabajo hace referencia a un posible sesgo de clasificación de las fracturas de cadera en la interpretación de los resultados obtenidos³⁵.

Conclusiones

La tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en el mundo no ha sido uniforme a lo largo de las últimas décadas. En la mayoría de los países desarrollados se observa un aumento de la incidencia en la segunda mitad del siglo XX que alcanza hasta la última década, en la que parece haberse iniciado una estabilización o incluso un descenso en la incidencia. Sin embargo, en algunas zonas de Asia y África la tendencia continúa siendo creciente.

El análisis detallado de las tendencias actuales sugiere que los cambios de las pautas de consumo relacionados con el envejecimiento de la población ocurren lentamente a lo largo del tiempo, y están más estrechamente relacionados con los ingresos económicos que con la estructura demográfica de la población. Esta compleja realidad hace que sea difícil pronosticar tendencias futuras en el consumo, puesto que el crecimiento de los ingresos de las personas mayores en los próximos decenios es bastante incierto.

Por otra parte, sería deseable conseguir una mayor uniformidad en el diseño y la metodología de los estudios encaminados a valorar la incidencia de la fractura de cadera. También sería deseable

que se llevaran a cabo más estudios que profundizaran en los modelos de edad-período-cohorte, y que trataran de analizar la incidencia de este tipo de fractura sin utilizar una interpretación meramente numérica basada en la comparación de magnitudes. De esta manera sería posible llegar a comprender de forma global esta entidad para poder enfrentarnos de manera eficiente al desafío que va a constituir la fractura de cadera en el siglo XXI.

Bibliografía

1. International Osteoporosis Foundation. The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. Nyon, Switzerland 2012.
2. Omran A. The epidemiologic transition; a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49:509-38.
3. Wienke A, Arbeev KG, Locatelli I, Yashin AI. A comparison of different bivariate correlated frailty models and estimation strategies. *Math Biosci* 2005;198:1-13.
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ, III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
5. Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002;92:858-62.
6. Melton LJ, III, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987;41:57-64.
7. Melton LJ, III, Thorneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: the influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int* 1998;8:68-74.
8. Bacon WE. Secular trends in hip fracture occurrence and survival: age and sex differences. *J Aging Health* 1996;8:538-53.
9. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-9.
10. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-86.
11. Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002;92:858-62.
12. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009;302:883-9.
13. Jean S, O'Donnell S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Brown JP, et al. Trends in hip fracture rates in Canada: An age-period-cohort analysis. *J Bone Miner Res* 2013;28:1283-9.
14. Zain Elabdien BS, Olerud S, Karlstrom G, Smedby B. Rising incidence of hip fracture in Uppsala, 1965-1980. *Acta Orthop Scand* 1984;55:284-9.
15. Serbo I, Gullberg B, Johnell O. Hip fracture in Malmo over three decades. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S19-S22.
16. Rosengren BE, Ahlberg HG, Mellstrom D, Nilsson JA, Bjork J, Karlsson MK. Secular trends in Swedish hip fractures 1987-2002: birth cohort and period effects. *Epidemiology* 2012;23:623-30.
17. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, Center JR, Emaus N, Tell GS, et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates. A NOREPOS study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:807-14.
18. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet* 1999;353:802-5.

19. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21:1836-8.
20. Abrahamsen B, Vestergaard P. Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997-2006. *Osteoporos Int* 2010;21:373-80.
21. Spector TD, Cooper C, Lewis AF. Trends in admissions for hip fracture in England and Wales, 1968-85. *BMJ* 1990;300:1173-4.
22. Evans JG, Seagroatt V, Goldacre MJ. Secular trends in proximal femoral fracture, Oxford record linkage study area and England 1968-86. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:424-9.
23. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Liaw CK, Aylin P, Majeed A. Admission rates and in-hospital mortality for hip fractures in England 1998 to 2009: time trends study. *J Public Health (Oxf)* 2011;33:284-91.
24. Boereboom FT, de Groot RR, Raymakers JA, Duursma SA. The incidence of hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med* 1991;38:51-8.
25. Goettsch WG, de Jong RB, Kramarz P, Herings RM. Developments of the incidence of osteoporosis in The Netherlands: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:166-72.
26. Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G. Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006. *BMC Geriatr* 2008;8:35.
27. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 2008;19:1139-45.
28. Agnusdei D, Camporeale A, Gerardi D, Rossi S, Bocchi L, Gennari C. Trends in the incidence of hip fracture in Siena, Italy, from 1980 to 1991. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S31-4.
29. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Camba P, Angeli A, Guida G, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 2005;57:97-102.
30. Piscitelli P, Brandi ML, Tarantino U, Baggiani A, Distante A, Muratore M, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy: extension study 2003-2005. *Reumatismo* 2010;62:113-8.
31. Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, Marinelli A, Gimigliano A, Marinelli P, et al. Hip fractures in Italy: 2000-2005 extension study. *Osteoporos Int* 2010;21:1323-30.
32. Piscitelli P, Feola M, Rao C, Celi M, Gasbarra E, Neglia C, et al. Ten years of hip fractures in Italy: For the first time a decreasing trend in elderly women. *World J Orthop* 2014;5:386-91.
33. Rockwood PR, Horne JG, Cryer C. Hip fractures: a future epidemic? *J Orthop Trauma* 1990;4:388-93.
34. Fielden J, Purdie G, Horne G, Devane P. Hip fracture incidence in New Zealand, revisited. *N Z Med J* 2001;114:154-6.
35. Stephenson S, Langley J, Campbell J, Gillespie W. Upward trends in the incidence of neck of femur fractures in the elderly. *N Z Med J* 2003;116:U665.
36. Fisher AA. Trends in hip fracture epidemiology in Australia: Possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy. *Bone* 2009;45:246-53.
37. Crisp A, Dixon T, Jones G, Cumming RG, Laslett LL, Bhatia K, et al. Declining incidence of osteoporotic hip fracture in Australia. *Arch Osteoporos* 2012;7:179-85.
38. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22:1277-88.
39. Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:667-75.
40. Lau EM, Cooper C, Wickham C, Donnan S, Barker DJ. Hip fracture in Hong Kong and Britain. *Int J Epidemiol* 1990;19:1119-21.
41. Lau EM, Donnan SP. Falls and hip fracture in Hong Kong Chinese. *Public Health* 1990;104:117-21.
42. Lau EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. The oriental perspective in a world context. *Clin Orthop Relat Res* 1996;323:65-74.
43. Koh LK, Saw SM, Lee JJ, Leong KH, Lee J. Hip fracture incidence rates in Singapore 1991-1998. *Osteoporos Int* 2001;12:311-8.
44. Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 2009;4:71-7.
45. Dhanwal DK, Siwach R, Dixit V, Mithal A, Jameson K, Cooper C. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India. *Arch Osteoporos* 2013;8:135.
46. El-Maghraoui, Ngbanda AR, Bensaoud N, Bensaoud M, Rezqi A, Tazi MA. Age-adjusted incidence rates of hip fractures between 2006 and 2009 in Rabat, Morocco. *Osteoporos Int* 2013;24:1267-73.
47. Zebaze RM, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int* 2003;14:301-5.
48. Kaur M, Godber IM, Lawson N, Baker PN, Pearson D, Hosking DJ. Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2003;40:508-13.
49. Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003;32:449-54.
50. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:105-18.
51. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:303-26.
52. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2460-6.
53. Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:1323-34.
54. Rogmark C, Sernbo I, Johnell O, Nilsson JA. Incidence of hip fractures in Malmo, Sweden, 1992-1995. A trend-break. *Acta Orthop Scand* 1999;70:19-22.
55. Giverson IM. Time trends of age-adjusted incidence rates of first hip fractures: a register-based study among older people in Viborg County, Denmark, 1987-1997. *Osteoporos Int* 2006;17:552-64.