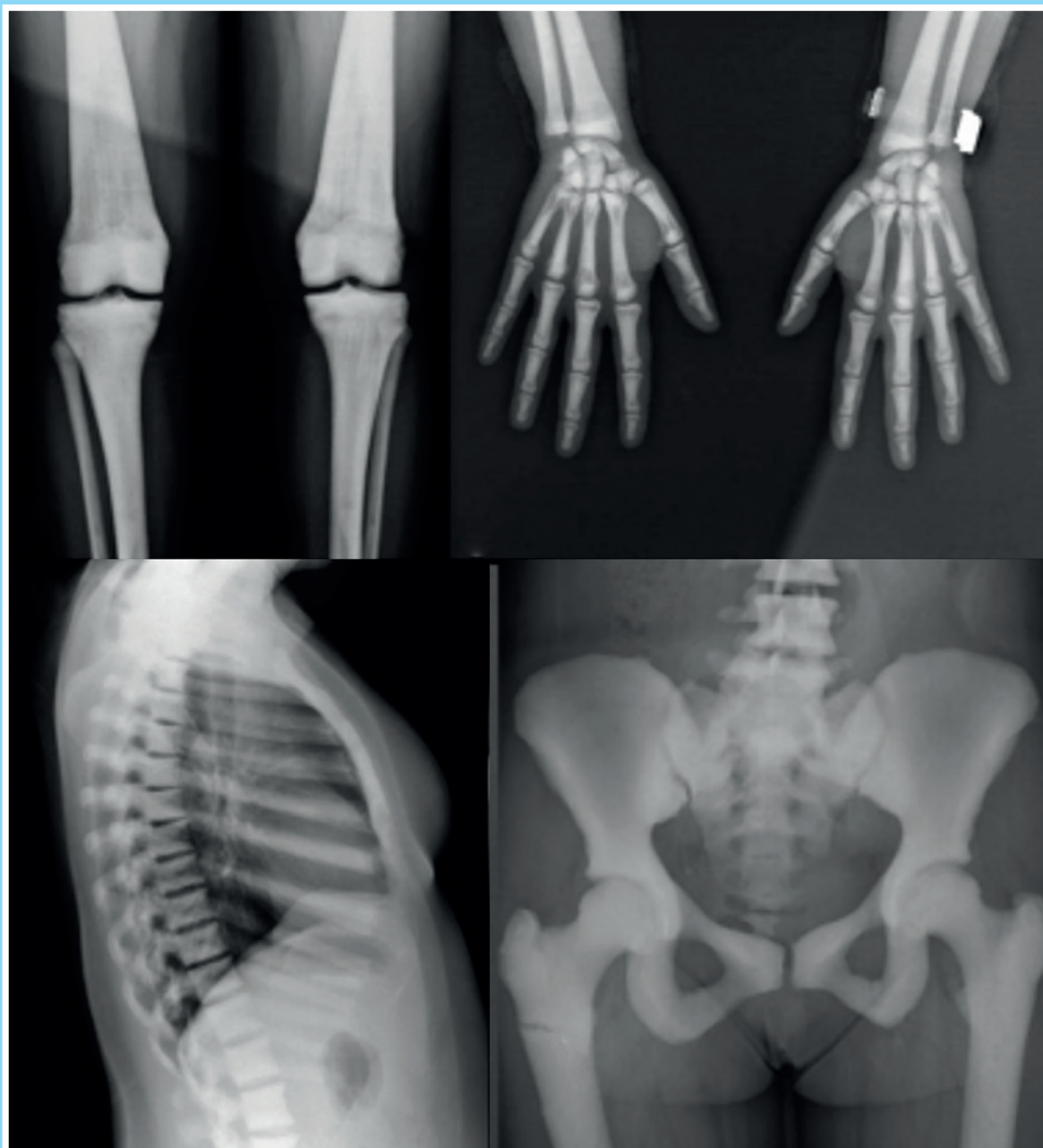




Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

© Copyright 2026. SEIOMM y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación trimestral con 4 números al año

Esta publicación se encuentra incluida en Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECs, Embase, Open J-Gate, Free Medical Journals, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), Google Academic, Medes, ÄZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, Safetylit, Mosby's, Emdex, Academic Keys, CRUE, Hinari, REDIB, Emerging Sources Citation Index, British Library y ROAD.
Factor de impacto (JCR 2024): 0,5 / Q4

La *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

ISSN (versión papel): 1889-836X. ISSN: (versión electrónica): 2173-2345
Depósito Legal: M-8158-2023

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Orense, 11, 4.º - 28020 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: osteoporosis@grupoaran.com
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com
www.grupoaran.com



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

DIRECTORAS

**Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar
(Co-directora)**

Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)

Correo electrónico: argortazar@ceu.es

**Dra. Marta Martín Millán
(Co-directora)**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander (España)

Correo electrónico: marta.martinm@sccsalud.es

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Rosa María Arboiro Pinel

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

Correo electrónico: RMArboiro@quironsalud.es

Dra. Teresita Bellido

Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina. División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia.

Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock, Arkansas (Estados Unidos)

Correo electrónico: tmbellido@uams.edu

Dr. Enrique Casado Burgos

Servicio de Reumatología. Unidad de Metabolismo Óseo. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona (España)

Correo electrónico: ecasado@tauli.cat

Dr. Jesús Delgado Calle

Department of Physiology and Cell Biology. University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock, Arkansas (EE. UU.)

Correo electrónico: JDeldagocalle@uams.edu

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación

Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)

Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Dr. Adolfo Díez Pérez

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III. Barcelona (España)

Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

Dr. Luis Fernández de Castro

Skeletal Disorders and Mineral Homeostasis Section. National Institutes of Dental and Craniofacial Research. Bethesda, Maryland (EE. UU.)

Correo electrónico: luis.fernandezdecastro@nih.gov

Dra. Laia Gifre Sala

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

Correo electrónico: lgifre.germanstrias@gencat.cat

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: mjgtr@us.es

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de postgrado en Reumatología.

Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité. de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)

Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dr. Manuel Naves Díaz

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)

Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

Dra. Lilian I. Plotkin

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Musculoesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)

Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Dr. José A. Riancho Moral

Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Dr. Manuel Sosa Henríquez

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral



**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL**

Presidenta

Cristina Carbonell Abella

Vicepresidenta

Laia Gifre Sala

Secretario

Íñigo Etxebarria Foronda

Tesorera

Àngels Martínez Ferrer

Vocales

Beatriz García Fontana
Jesús Mora Fernández

Sumario

Vol. 18 ■ Abril-Junio ■ N.º 2

Editorial

Enfermedad ósea y hepatopatía

N. Guañabens 45

Originales

MINDIN induce modificaciones de la expresión génica de las integrinas en células osteoblásticas y osteocíticas

L. Álvarez-Carrión, I. Gutiérrez-Rojas, J. A. Ardura, V. Alonso 47

Association of early sports participation with bone mineral density and estimated fracture risk in older women

W. R. Santos, A. A. Santos, K. E. R. Tenório, Y. L. Fidelix, W. R. Santos, K. B. Costa, P. T. G. Silva, T. M. S. Vidal 58

Transición de pacientes con enfermedades metabólicas óseas de inicio pediátrico: variabilidad en el seguimiento y propuesta de densitometría ósea de transición

B. Magallares-López, C. Mir-Perelló, R. Bou-Torrent, R. Galindo-Zavala, M. López-Corbeto, M. I. González-Fernández, A. Román-Pascual, B. Sevilla-Pérez, N. Palmou-Fontana, P. Alcañiz-Rodríguez, M. Medrano-San Ildefonso, J. C. Nieto-González, L. Berholt, S. Martínez-Regueira, J. Graña-Gil; en representación del Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) 65

Comunicación Breve

Can the BES TEST help in assessing the risk of fragility fractures in patients with normal or osteopenic DEXA T-score?

G. Saviola, L. Abdi-Ali, C. Zambarda, M. Imperadori, L. Negro, A. Nicolosi, F. Cosmi 72

Imagen en Osteología

Osteopetrosis: hallazgos radiológicos característicos

I. Martín Martín, I. Peinado Ruiz, L. Estepa Díaz, R. Cáliz Cáliz 77

Imagen de portada:

Radiografías simples correspondientes a una paciente con osteopetrosis autosómica dominante tipo II: radiografía anteroposterior de ambas rodillas, radiografía anteroposterior de ambas manos, proyección lateral de columna y radiografía anteroposterior de pelvis.

I. Martín Martín, I. Peinado Ruiz, L. Estepa Díaz, R. Cáliz Cáliz. Osteopetrosis: hallazgos radiológicos característicos. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(2):77-78. DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00089

Enfermedad ósea y hepatopatía

¿Quién piensa en la osteoporosis cuando se visitan pacientes con enfermedad hepática crónica?

Pues me atrevo a decir que pocos de los médicos que los atienden, y ocurre lo mismo en el contexto de la investigación, pues son muy pocos los grupos que han analizado su prevalencia y mecanismos patogénéticos de forma rigurosa. Por ello, es interesante difundir la prevalencia e incidencia de osteoporosis en las principales enfermedades hepáticas, así como analizar los mecanismos subyacentes. Las enfermedades hepáticas más estudiadas han sido las enfermedades colestásicas, en concreto la colangitis biliar primaria (CBP) y la enfermedad hepática terminal. La prevalencia de osteoporosis en la CBP se sitúa alrededor de un 35 % en los estudios más significativos, y depende de los criterios diagnósticos y la gravedad del daño hepático, pues su desarrollo está asociado a la edad, estado posmenopáusico, duración de la hepatopatía y al estadio histológico avanzado (1). La prevalencia de fracturas oscila alrededor del 15 % en la CBP y es más alta, del orden del 22-36 %, para la enfermedad terminal (2). Estas cifras, sin embargo, corresponden a estudios publicados hace más de 10 años, por lo que podría ser que fueran más bajas en la actualidad, debido a una mejor evolución de la colestasis tras la introducción del ácido ursodeoxicólico, y a un cambio en el perfil de los pacientes en espera de trasplante hepático. Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado, pues estudios recientes procedentes del registro nacional sueco y del servicio coreano de salud, que incluyen entre 4000 y 5000 pacientes con CBP, indican una incidencia de fracturas significativamente superior en las pacientes con CBP comparadas con controles (3,4). De forma similar, se ha analizado si había cambiado la enfermedad ósea de los pacientes en espera de trasplante hepático en un período de 20 años, y la prevalencia de osteoporosis y fracturas fue similar, aunque los pacientes eran mayores y con menor daño hepático en los últimos años (5). No se pueden olvidar, sin embargo, las demás enfermedades hepáticas crónicas, como la hemocromatosis, la hepatopatía alcohólica y el hígado graso no alcohólico. Tanto en el contexto de la hemocromatosis como de la hepatopatía alcohólica hay un riesgo aumentado de osteoporosis y de fracturas; en la hemocromatosis se desconoce si la osteoporosis es debida a la sobrecarga de hierro que afecta directamente al tejido óseo, o es a través de sus complicaciones como la cirrosis hepática o el hipogonadismo, y el consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo independiente de osteoporosis y caídas (6,7).

Los mecanismos implicados en la osteoporosis asociada a la enfermedad hepática crónica son poco conocidos, pero la mayoría de estudios apuntan a que la osteoporosis se debe principalmente a una baja formación ósea. Por ello, se ha analizado si la esclerostina, que regula la osteoblastogénesis, interviene en esta baja formación ósea asociada a la colestasis crónica y se ha observado que los niveles séricos de esclerostina están aumentados, y no sólo esto, sino que además la esclerostina se expresa en los conductos biliares de las pacientes con CBP, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, cuando hay inflamación/colangitis (8). Adicionalmente, y probablemente en una fase más avanzada de la enfermedad hepática, las sustancias retenidas en la colestasis como la bilirrubina y los ácidos biliares, pueden participar en la reducción de la formación ósea al disminuir la proliferación, diferenciación y mineralización, y al aumentar la apoptosis de las células osteoblásticas, como se ha observado en estudios *in vitro* (9,10). A partir de observaciones clínicas e histológicas, se ha planteado si hay un aumento de resorción ósea a medida que empeora la colestasis (11). Recientemente, estudios *in vitro* han demostrado que la bilirrubina puede contribuir a la osteoporosis en la enfermedad hepática colestásica avanzada al aumentar la viabilidad de los osteoclastos y disminuir su apoptosis (12).

Hay otros actores involucrados en las interacciones entre el hígado y hueso. Así, la vitamina K, necesaria para la carboxilación de la osteocalcina, puede estar reducida en pacientes con colestasis grave, lo que podría ser un factor adicional. En este sentido, se ha observado que la osteocalcina infracarboxilada estaba elevada en un grupo reducido de pacientes con CBP y sus valores disminuían tras la administración de vitamina K1 (13). Por otro lado, se ha descrito una disminución de los niveles de IGF-1 en la cirrosis hepática (14), y una elevada prevalencia de hipogonadismo en la hemocromatosis, alcoholismo crónico, cirrosis y en la enfermedad hepática terminal (15). El déficit de vitamina D, la mala nutrición y la sarcopenia, frecuentes en la mayoría de enfermedades hepáticas avanzadas, completan el círculo de la patología ósea en las enfermedades crónicas del hígado (15).

El tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades hepáticas ha sido poco investigado. Además de un aporte adecuado de calcio y suplementos de vitamina D para alcanzar niveles séricos de 25OHD \geq 30 ng/mL, se han ensayado distintos fármacos empleados en la osteoporosis posmenopáusica, pero los estudios son escasos y con un número reducido de pacientes. La mayoría de estudios se han realizado en la CBP, y en pacientes antes y después del trasplante, con datos sobre densidad mineral ósea, pero sin desenlace en fracturas. Así, se ha ensayado el efecto de la terapia hormonal sustitutiva y del raloxifeno en series muy cortas de pacientes con CBP, y han sido más numerosos los estudios con bisfosfonatos orales y zoledronato (16,17). Hasta la fecha hay tres ensayos con denosumab, pero nuevamente con

un número reducido de pacientes (18,19), y un caso clínico con romosozumab (20). Todos ellos han mostrado una estabilidad o un aumento de la densidad mineral ósea, de distinta magnitud, con escasos efectos adversos.

El mensaje final es que los pacientes con hepatopatía crónica pueden desarrollar una osteoporosis en el curso de la enfermedad, por un desequilibrio profundo entre formación y resorción ósea, causado por la disfunción hepática, la colestasis, el déficit de vitamina D, la mala nutrición y el hipogonadismo, con una magnitud que dependerá del tipo de hepatopatía y de la gravedad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42(4):573-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.035
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018;38(5):776-85. DOI: 10.1111/liv.13730
- Schönau J, Wester A, Schattenberg JM, Hagström H. Risk of fractures and postfracture mortality in 3980 people with primary biliary cholangitis: A population-based cohort study. *J Intern Med* 2023;294(2):164-77. DOI: 10.1111/joim.13624
- Lim J, Kim YJ, Kim S, Choi J. Increased risk of fragility fractures in patients with primary biliary cholangitis. *JBMR Plus* 2024;8(7): ziae056. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae056
- Monegal A, Navasa M, Peris P, Colmenero J, Cuervo A, Muxí A, et al. Bone disease in patients awaiting liver transplantation. Has the situation improved in the last two decades? *Calcif Tissue Int* 2013;93(6):571-6. DOI: 10.1007/s00223-013-9797-4
- Baschant U, Altamura S, Steele-Perkins P, Muckenthaler MU, Spasić MV, Hofbauer LC, et al. Iron effects versus metabolic alterations in hereditary hemochromatosis driven bone loss. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33(9):652-63. DOI: 10.1016/j.tem.2022.06.004
- Peris P, Parés A, Guañabens N, et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1992;27(6):619-25.
- Guañabens N, Ruiz-Gaspà S, Gifre L, Miquel R, Peris P, Monegal A, et al. Sclerostin Expression in Bile Ducts of Patients with Chronic Cholestasis May Influence the Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis. *J Bone Miner Res* 2016;31(9):1725-33. DOI: 10.1002/jbmr.2845
- Ruiz-Gaspà S, Martínez-Ferrer A, Guañabens N, Dubreuil M, Peris P, Enjuanes A, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver diseases. *Hepatology* 2011;54(6):2104-13. DOI: 10.1002/hep.24605
- Ruiz-Gaspà S, Dubreuil M, Guañabens N, Combalia A, Peris P, Monegal A, et al. Ursodeoxycholic acid decreases bilirubin-induced osteoblast apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2014;44(12):1206-14. DOI: 10.1111/eci.12355
- Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res* 2003;18(12):2190-9. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.12.2190
- Jurado S, Parés A, Peris P, Combalia A, Monegal A, Guañabens N. Bilirubin increases viability and decreases osteoclast apoptosis contributing to osteoporosis in advanced liver diseases. *Bone* 2022;162:116483. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116483
- Hodges S J, Rigney E, Eastell R, Lee A, Gleeson D. Undercarboxylation of serum osteocalcin in primary biliary cirrhosis (PBC); Reversal by vitamin K1 [Abstract]. *Hepatology* 2000;32:309A.
- Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28(3):695-9. DOI: 10.1002/hep.510280315
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018;38(5):776-85. DOI: 10.1111/liv.13730
- Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005;42(4):762-71. DOI: 10.1002/hep.20866
- Treeprasertsuk S, Silveira MG, Petz JL, Lindor KD. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther* 2011 ;18(5):375-81. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181d7e1d3
- Saeki C, Saito M, Oikawa T, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol* 2020;26(33):4960-71. DOI: 10.3748/wjg.v26.i33.4960
- Arase Y, Okubo T, Arai T, Abe M, Namisaki T, Uojima H, et al. Denosumab versus zoledronic acid for osteoporosis treatment in patients with primary biliary cholangitis (the DELTA Study): A multicenter, non-inferiority randomized trial. *Hepatol Commun* 2025;9(11):e0827. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000827
- Ramchandani B, Mirza FS. Effectiveness of romosozumab in primary biliary cholangitis at half the recommended dose in an underweight patient. *Bone Rep* 2024;20:101736. DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101736

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Núria Guañabens

Reumatóloga. Catedrática Honorífica de Universitat de Barcelona. Barcelona

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00112

Original

MINDIN induce modificaciones de la expresión génica de las integrinas en células osteoblásticas y osteocíticas

Luis Álvarez-Carrión^{1,3}, Irene Gutiérrez-Rojas¹, Juan A. Ardura^{2,3}, Verónica Alonso^{1,3}

¹Laboratorio de Cáncer y Metástasis Óseas (Unidad de Metástasis). Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo. CEU Universities. Boadilla del Monte, Madrid. ²Laboratorio de Fisiopatología Ósea. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Boadilla del Monte, Madrid. ³Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Boadilla del Monte, Madrid

Resumen

El hueso es un órgano dinámico sometido a constante remodelación, proceso que depende de la actividad coordinada de osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. El hueso también es un sitio común de metástasis de tumores sólidos, como ocurre en el cáncer de próstata, cuya metástasis ósea se asocia con un pronóstico grave. Además, se ha propuesto que antes del establecimiento de metástasis, los tumores inducen cambios en órganos distantes, promoviendo la formación de nichos premetastásicos que favorecen la implantación tumoral. MINDIN, una proteína de matriz extracelular ha sido identificada como un biomarcador potencial del cáncer de próstata y se encuentra altamente expresada en pacientes con metástasis óseas. Esta proteína puede modificar tanto a las células tumorales como al entorno óseo, y se ha sugerido que pueda favorecer el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica. MINDIN también puede actuar como un ligando para integrinas, una familia de receptores transmembrana clave en la regulación de adhesión, señalización y migración de células tumorales. Basándonos en estas observaciones, hipotetizamos que MINDIN puede promover la formación del nicho premetastásico óseo mediante la modificación de expresión de integrinas específicas en células tumorales y óseas. Se empleó un modelo murino tumoral para estudiar la influencia de MINDIN en la expresión de integrinas y su posible implicación en la formación del nicho premetastásico óseo, así como experimentación en modelos *in vitro* donde se emplearon líneas celulares osteoblásticas (MC3T3-E1), osteocíticas (MLO-Y4) y tumorales prostáticas (TRAMP-C1). En el modelo experimental animal previamente desarrollado por nuestro grupo donde se estableció tumor primario con ausencia de metástasis óseas establecidas, se observó un aumento de la expresión génica de la integrina $\beta 6$ tanto en las próstatas como en las tibias de ratones con presencia de tumor, efecto que se revirtió con el silenciamiento de MINDIN. Estos datos fueron confirmados en nuestro modelo experimental *in vitro*, donde las células TRAMP-C1 estimuladas con MINDIN mostraron un aumento en la expresión de la integrina $\beta 6$, mientras que el silenciamiento de MINDIN redujo significativamente su expresión. En células osteoblásticas (MC3T3-E1), MINDIN también indujo sobreexpresión de la integrina $\beta 6$. En contraste, en las células osteocíticas (MLO-Y4), MINDIN no indujo sobreexpresión de $\beta 6$, sino que incrementó la expresión de la integrina $\alpha 2$. Estos resultados sugieren una posible especificidad celular en la interacción entre MINDIN e integrinas, donde MINDIN podría favorecer la creación de nichos premetastásicos en hueso mediante la sobreexpresión de la integrina $\beta 6$.

Palabras clave:
MINDIN. Integrinas.
Cáncer de próstata.
Metástasis óseas.

Recibido: 21/07/2025 • Aceptado: 16/12/2025

Juan A. Ardura y Verónica Alonso son autores con el mismo senior estatus.

Agradecimientos: agradecemos el apoyo de la Sociedad Española de Metabolismo Mineral y Óseo (SEIOMM) y de la Fundación Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (FEIOMM) que ha permitido la elaboración del presente manuscrito.

Este trabajo se realizó gracias a la BECA FEIOMM BÁSICA 2023.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Álvarez-Carrión L, Gutiérrez-Rojas I, Ardura JA, Alonso V. MINDIN induce modificaciones de la expresión génica de las integrinas en células osteoblásticas y osteocíticas. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(2):47-57

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00086

Correspondencia:

Verónica Alonso Rodríguez. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. 28925 Alcorcón, Madrid
e-mail: veronica.alonsoalonso@ceu.es

INTRODUCCIÓN

El hueso es un órgano metabólicamente activo que se remodela continuamente a lo largo de nuestra vida. El proceso de remodelado óseo, en el que se acoplan resorción y formación de hueso, sirve para ajustar la arquitectura ósea a las necesidades mecánicas del hueso. Además, el hueso es el principal órgano de almacenamiento de calcio, fósforo y magnesio. Las concentraciones plasmáticas de estos minerales dependen del balance entre la formación y la resorción ósea, regulada por hormonas como la parathormona (PTH), la calcitonina y la 1,25-dihidroxi vitamina D (1). Este proceso se encuentra mediado por osteoblastos y osteoclastos que llevan a cabo formación y resorción ósea de manera coordinada, respectivamente. Además, un tercer tipo de células óseas, los osteocitos, actúan como sensores de estimulación mecánica y son capaces de comunicarse con osteoblastos y osteoclastos modulando su actividad (2,3).

Aunque no todos los tumores sólidos metastatizan al hueso, este representa un órgano diana habitual en la diseminación metastásica de cánceres como el de próstata, mama, pulmón, riñón y tiroides, siendo la aparición de la enfermedad metastásica una grave amenaza en la tasa de supervivencia de pacientes que desarrollan este tipo de tumores (4,5). La metástasis a hueso es una complicación frecuente en fases avanzadas de pacientes con cáncer de próstata, uno de los tumores con mayor mortalidad y morbilidad en países desarrollados (6). Los tumores provocan dos tipos diferentes (aunque no excluyentes) de lesiones esqueléticas. La forma más común, representada por ejemplo por el cáncer de mama, es la lesión osteolítica, asociada a alteración del remodelado óseo ocasionada por el incremento en la actividad osteoclástica y la consiguiente osteólisis (7-10). Por otro lado, existe un segundo tipo de lesiones denominadas osteoblásticas, características por ejemplo del cáncer de próstata, caracterizadas por un incremento en la actividad de los osteoblastos, aumento de osteoide y de la tasa de mineralización (11,12). No obstante, actualmente se reconoce la existencia de un componente resortivo mediado por los osteoclastos como paso previo para el establecimiento de lesiones osteoblásticas (11,12).

Recientes estudios han descrito cambios prometastásicos en órganos donde más tarde aparecerán metástasis (13). Tales cambios inducen la formación de nichos premetastásicos que favorecen la implantación de células tumorales en ciertos órganos diana (13). La complejidad celular del hueso, así como su continua regulación del metabolismo y remodelado óseo, plantean la posibilidad de que la formación del nicho premetastásico óseo sea consecuencia de una red compleja de modificaciones combinadas o secuenciales de las funciones celulares óseas (14). Evitar las distintas etapas necesarias para que la célula tumoral abandone el tumor primario, migre y se establezca en el mi-

croambiente óseo es una de las principales estrategias para prevenir la diseminación de las metástasis óseas (14). La invasión de células de tumor primario a nichos esqueléticos se asocia con la activación de células óseas que liberan factores de crecimiento y citoquinas, que a su vez promueven el crecimiento del tumor en las metástasis (4). Como resultado se genera el denominado "ciclo vicioso" de las metástasis óseas, que varía la fisiología del hueso y altera el remodelado óseo (4).

MINDIN, también conocida como espondina-2, es una proteína secretada de la matriz extracelular perteneciente a la clase de moléculas que contienen repeticiones de trombospondina de tipo 1. Se ha sugerido recientemente que MINDIN actúa como biomarcador de diagnóstico específico del cáncer de próstata (15,16), encontrándose una mayor concentración de esta proteína en suero de pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas (17). También se ha observado que MINDIN es una proteína altamente expresada en otros tumores, como el cáncer de pulmón (18), hígado (19,20), colorrectal (CRC) (21), gástrico (22), carcinoma renal de células claras (23), ovario (24), mama (25), pancreático (26) y adenocarcinoma de Barrett (27). Aunque la sobreexpresión de *MINDIN* está significativamente asociada con la progresión de los tumores colorrectales, de próstata y de ovario, utilizándose como predictor de un mal pronóstico de supervivencia, el papel de MINDIN en otros tumores es controvertido debido a la falta de estudios e información (19,20,22,24-32). Cabe destacar que MINDIN es capaz de inducir en las células tumorales prostáticas proliferación, migración y la adquisición de características moleculares propias del hueso, proceso conocido como osteomimetismo (33,34). Además, MINDIN es capaz de modificar la expresión de marcadores osteoblásticos y osteoclásticos del entorno óseo, observándose un incremento de la expresión génica de la *fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP)* y *osterix*, así como un incremento de la expresión proteica de TRAP. Estos cambios han sugerido que MINDIN podría favorecer la progresión tumoral y la formación de metástasis óseas (33,34).

Las integrinas son receptores transmembrana heterodiméricos formados por subunidades alfa y beta que funcionan como moléculas de anclaje y señalización celular (35). Existen 18 subunidades alfa y 8 subunidades beta, dando lugar a al menos 24 heterodímeros conocidos de integrinas distintos con diferentes funciones y actividades de unión a ligandos. Las integrinas actúan como moléculas de anclaje mediando la adhesión del citoesqueleto celular a la matriz extracelular (MEC). También actúan como moléculas de señalización bidireccional al mediar en la señalización desde el exterior al interior de la célula y *viceversa*, controlando así una serie de funciones celulares vitales como la adhesión, la polaridad, la diferenciación, la migración y la división celular (36-38). En estados patológicos, la señalización defectuosa de las integrinas puede alte-

rar estas funciones y dar lugar a división, migración y adhesión celular anómala, características propias del cáncer y la metástasis (39-43). Se ha observado que durante los procesos tumorales se produce una desregulación de la expresión de integrinas, en algunos casos mostrando sobreexpresión ($\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 6$) y en otra disminución ($\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$) (39-44) (Tabla I). Estudios previos han demostrado que la proteína MINDIN puede interactuar con las integrinas en neutrófilos y que dicha interacción MINDIN-integrina es fundamental para el reclutamiento de células inflamatorias en algunos modelos *in vivo* (45,46). Sin embargo, se desconoce si MINDIN puede alterar el perfil de expresión de integrinas en células tumorales y óseas para promover procesos de progresión tumoral y metástasis óseas (45,46).

Tabla I. Resumen de las subunidades de integrinas implicadas en el desarrollo tumoral y metástasis

Subunidad de integrina α/β	Expresión desregulada	Referencias
$\alpha 2$	Expresión disminuida en adenocarcinoma prostático y aumentada en metástasis óseas	47-50
$\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$	Expresión disminuida en adenocarcinomas prostáticos	47,48
$\alpha 6$	Sobreexpresada en metástasis óseas	48,51,52
$\beta 1$	Expresión incrementada en adenocarcinoma de próstata	53,54
$\beta 3$	Expresada en adenocarcinoma de próstata y lesiones metastásicas; ausente en células normales	53,54
$\beta 6$	Expresada en adenocarcinoma prostático y lesiones metastásicas óseas; ausente en células normales	55,56

Basándonos en todas estas observaciones, hipotetizamos que MINDIN puede modificar el perfil de expresión de integrinas en células óseas y tumorales de próstata para potencialmente favorecer el desarrollo de las metástasis en hueso. Para ello, en el presente trabajo estudiamos los efectos de la proteína protumoral MINDIN sobre el perfil de expresión génica en células óseas (osteoblastos y osteocitos) y células tumorales de próstata de aquellas integrinas que son clave en el desarrollo de metástasis en hueso.

MATERIALES Y MÉTODOS

MODELO ANIMAL

Se utilizaron ratones macho C57BL/6 de tres meses de edad (Charles River, Wilmington, MA) mantenidos en

jaulas bajo condiciones estándar: temperatura ambiente de $20 \pm 0,5$ °C, humedad relativa del 55 ± 5 % y un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h. Los animales permanecieron sin restricción de movimiento y recibieron una dieta estándar de pellets (Teklad Global 18 % Protein Rodent Diet, Envigo, Madison, WI) y agua de grifo *ad libitum*.

La intervención quirúrgica se realizó en condiciones asépticas con los ratones anestesiados mediante inhalación de isoflurano y administración de xilacina (10 mg/kg) y ketamina (25 mg/kg). A través de una incisión en la línea media abdominal inferior, se inyectaron 50 μ l en el lóbulo prostático posterior derecho de vehículo (PBS), 5×10^5 células TRAMP-C1 transfectadas con siRNAs scrambled o 5×10^5 células TRAMP-C1 transfectadas con tres siRNAs dirigidos contra MINDIN (s97640, s97638, s87252; Life Technologies, Paisley, Reino Unido). Se consideró una inyección técnicamente correcta cuando la ampolla quedaba localizada dentro del lóbulo prostático. Tras la intervención, la cavidad abdominal, el músculo y la piel se cerraron con grapas quirúrgicas.

Un mes después, se extrajeron los tumores primarios de próstata y las tibias, que se almacenaron en Trizol (Thermo Scientific) para la posterior extracción de ARN y su análisis mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de la Universidad San Pablo CEU.

CULTIVOS CELULARES

Para los ensayos del presente trabajo se cultivaron a 37 °C con 5 % de CO₂ y 95 % de humedad y con medios suplementados con 1 % de estreptomina/penicilina las siguientes líneas celulares: células mesenquimales preosteoblásticas de ratón (MC3T3-E1 subclón 4, ATCC, CRL-2593). Estas células fueron cultivadas con medio alfa MEM sin ácido ascórbico ("minimum essential medium", ThermoFisher, A1049001) suplementado con 10 % FBS (suro fetal bovino) y 1 % L-glutamina. Células osteocíticas murinas MLO-Y4 (generosamente cedidas por Lynda Bonewald), cultivadas con medio alfa MEM (ThermoFisher, 22571038) suplementado con 2,5 % FBS y 2,5 % de suero de ternero ("calf serum" [CS], ThermoFisher, 16010159). Utilizamos la línea de adenocarcinoma prostática de ratón TRAMP-C1 (ATCC® CRL-2730 TM) cultivadas con medio DMEM ("Dulbecco's Modified Eagle Medium", ThermoFisher, 11965092) suplementado con 10 % FBS y 1 % L-glutamina.

Las células se sembraron en placas de cultivo de 6 pocillos y a las 24 horas se estimularon con MINDIN (5 ng/mL) durante 6 o 24 horas. Tras la estimulación, cada muestra se recogió en Trizol para la posterior extracción de ARN total y análisis por PCR cuantitativa en tiempo real.

SILENCIAMIENTO CELULAR

Las células TRAMP-C1 se silenciaron con una mezcla de tres siRNA (cada uno a 20 nM)

dirigidos a diferentes secuencias codificantes de *MINDIN* de ratón (s97640; s97638; s87252) (Life Technologies, Paisley, Reino Unido) utilizando lipofectamina RNAiMax (Life Technologies) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizó un silenciador "scrambled" no dirigido a ninguna secuencia concreta del genoma (siRNA-A de control, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX) como control negativo para verificar la especificidad de los cambios dependientes de los siRNAs de *MINDIN* en los diferentes parámetros evaluados. La eficacia del silenciamiento de *MINDIN*, se evaluó mediante PCR en tiempo real: a las 24 horas fue $0,05 \pm 0,0060$ vs. $1 \pm 0,03$; $p < 0,0001$; a las 48 horas $0,15 \pm 0,1$ vs. $1 \pm 0,07$; $p < 0,001$ y finalmente, tras 15 días fue $0,4 \pm 0,13$ vs. $1 \pm 0,01$; $p < 0,001$.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL (PCR)

El ARN total se aisló mediante un procedimiento estándar (Trizol, Life Technologies), y 2 μ g de ARN de cada muestra se retrotranscribieron con un *kit* de retrotranscripción de alta capacidad de cDNA ("High capacity RNA to cDNA Kit", ThermoFisher, 4387406) siguiendo las instrucciones del fabricante.

El estudio de expresión por PCR en tiempo real se realizó en base a la emisión de fluorescencia del fluorocromo SYBR Green premix ex Taq (Takara, Otsu, Japón), utilizando un sistema ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems). El número de copias de ARNm se calculó para cada muestra utilizando el valor del ciclo umbral (Ct). Los genes *18S* o β -*ACTINA* (usado como control constitutivo de expresión) se amplificaron en paralelo como genes control, permitiendo el cálculo del número de pasos de amplificación requeridos para alcanzar una intensidad arbitraria Ct. La expresión relativa de los genes se definió como la expresión relativa en comparación con el control calculada como $2^{-\Delta\Delta Ct}$, donde $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$ tratamiento - ΔCt control y $\Delta Ct = Ct$ gen problema - Ct gen control (*18S*/ β -*ACTINA*). La expresión génica de muestras de animales se representó como puntos de datos individuales calculando $2^{-\Delta Ct}$, como se ha descrito previamente (57). La especificidad de cada amplicón se confirmó como la presencia de un único pico en la curva de disociación para cada reacción de qPCR.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se encuentran expresados como medias \pm error estándar. Se analizó la distribución de los datos

y dado que no se ajustaban a una distribución normal, las diferencias entre los grupos experimentales se evaluaron mediante análisis de la varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis). La determinación de las posibles diferencias entre los grupos experimentales se realizó mediante las pruebas de Dunn o de Mann Whitney. Para realizar los análisis estadísticos, así como para detectar *outliers*, se utilizó el programa GraphPad Prism. En la exclusión de los *outliers* se siguió siguiendo los criterios estándar basados en la desviación típica atendiendo al análisis del programa. Se consideró $p < 0,05$ como valor estadísticamente significativo.

RESULTADOS

LA EXPRESIÓN DE MINDIN EN TUMORES PRIMARIOS DE PRÓSTATA MODIFICA LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS INTEGRINAS EN PRÓSTATAS Y TIBIAS DE RATONES

En este trabajo, caracterizamos los patrones de expresión génica de integrinas que podrían favorecer la metástasis de células tumorales de próstata en el microambiente óseo. Utilizamos un modelo de ratón C57BL/6, que recapitula la progresión del cáncer de próstata, de hiperplasia a neoplasia intraepitelial prostática para potencialmente metastatizar a ganglios linfáticos, pulmones y hueso. En este modelo, previamente desarrollado, 1 mes tras la inyección ortotópica de células de cáncer de próstata TRAMP-C1 se produjo la sobreexpresión del marcador tumoral *PSCA* (1966 ± 834 vs. $1 \pm 0,4$; $p = 0,024$) y de *MINDIN* ($714,25 \pm 348,32$ vs. $1 \pm 0,3$; $p < 0,0001$) (34), en el grupo tumoral en comparación con el control, indicando el establecimiento del tumor primario en esta temporalidad. Los tumores de próstata generados por células TRAMP-C1 silenciadas con *MINDIN* mostraron una disminución drástica de la expresión de *MINDIN* ($28,57 \pm 16,6$ vs. $714,25 \pm 348,32$; $p = 0,0012$) sin afectar a la expresión del marcador de carga tumoral *PSCA* ($1136,3 \pm 315,3$ vs. 1966 ± 834 ; $p < 0,43$), en comparación con el grupo tumoral que expresa *MINDIN* (33,34). En este modelo, al no observarse cambios en la expresión de *PSCA* ni de *MINDIN* en las tibias, podemos decir que no se ha producido metástasis de tumor al hueso al tiempo estudiado (33).

No obstante, sí habíamos observado previamente cambios en los huesos del modelo reflejados en un incremento en la expresión génica del marcador de resorción ósea *TRAP* y modificación de la microarquitectura ósea; cambios que se revirtieron cuando *MINDIN* fue silenciada en el tumor primario (33).

Dado que se han descrito alteraciones en los niveles de integrinas en la progresión tumoral, siendo posibles moléculas a través de las cuales *MINDIN* podrían estar ejerciendo sus acciones realizamos un estudio de

perfil de integrinas. En este modelo observamos que, de las distintas integrinas clave en metástasis óseas estudiadas (Figs. 1A-E y 2A-E), el establecimiento de tumores prostáticos con sobreexpresión de *MINDIN* indujo únicamente incremento de la expresión génica de la *integrina β6* en los tumores primarios de próstata (Fig. 1E) y también en las tibias de ratones (Fig. 2E). Los cambios observados se revirtieron cuando *MINDIN* fue silenciada en el tumor primario de próstata (Figs. 1E y 2E). Estos resultados indican que *MINDIN* es capaz de modular la expresión de la *integrina β6* tanto en el tumor primario como en el hueso, donde aún no parece haberse establecido el tumor. Esto podría sugerir que la modificación del perfil de integrinas podría considerarse como un cambio que promueva la formación del nicho premetastásico óseo.

MINDIN INDUCE MODIFICACIONES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS INTEGRINAS EN CÉLULAS TUMORALES PROSTÁTICAS

Se ha descrito que *MINDIN* aumenta la adhesión de diferentes tipos de células a la matriz extracelular, incluidos neutrófilos, macrófagos, linfocitos o células tumorales prostáticas (46,58). Así pues, dado que las integrinas son proteínas transmembrana clave en la adhesión de las células a la matriz y teniendo en cuenta la modificación de expresión génica observada de *integrina β6* en el tumor primario, nos preguntamos

si la secreción de *MINDIN* por los tumores de próstata podría modificar la expresión de las integrinas para incrementar la adhesión de las células de adenocarcinoma prostático a las superficies óseas. Para ello, usamos células tumorales prostáticas TRAMP-C1 estimuladas con *MINDIN*. Se observó un incremento en la expresión de la *integrina β6* tras la estimulación con *MINDIN* durante 6 o 24 horas (Figs. 3 A-B). Además, se observó que, el silenciamiento de *MINDIN*, durante 24 horas, en las células tumorales TRAMP-C1, ocasionaba una disminución significativa de la *integrina β6* (Fig. 3C). A pesar de que se observa un incremento en los niveles de expresión de la *integrina α2* tras 24 horas de estimulación con *MINDIN*, dicho incremento no alcanzó significancia estadística ($p = 0,117$).

MINDIN INDUCE MODIFICACIONES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS INTEGRINAS EN CÉLULAS OSTEABLÁSTICAS Y OSTEOCÍTICAS

Con objeto de averiguar si *MINDIN* podía también modificar el perfil de expresión de integrinas en células óseas, analizamos los efectos de *MINDIN* en diferentes células óseas, incluyendo las células osteoblásticas MC3T3-E1 y las células osteocíticas MLO-Y4. En las células osteoblásticas MC3T3 se observó un aumento de la expresión génica de la *integrina β6* tanto a 6 como a 24 horas de estimulación con *MINDIN* (Figs. 4A-B).

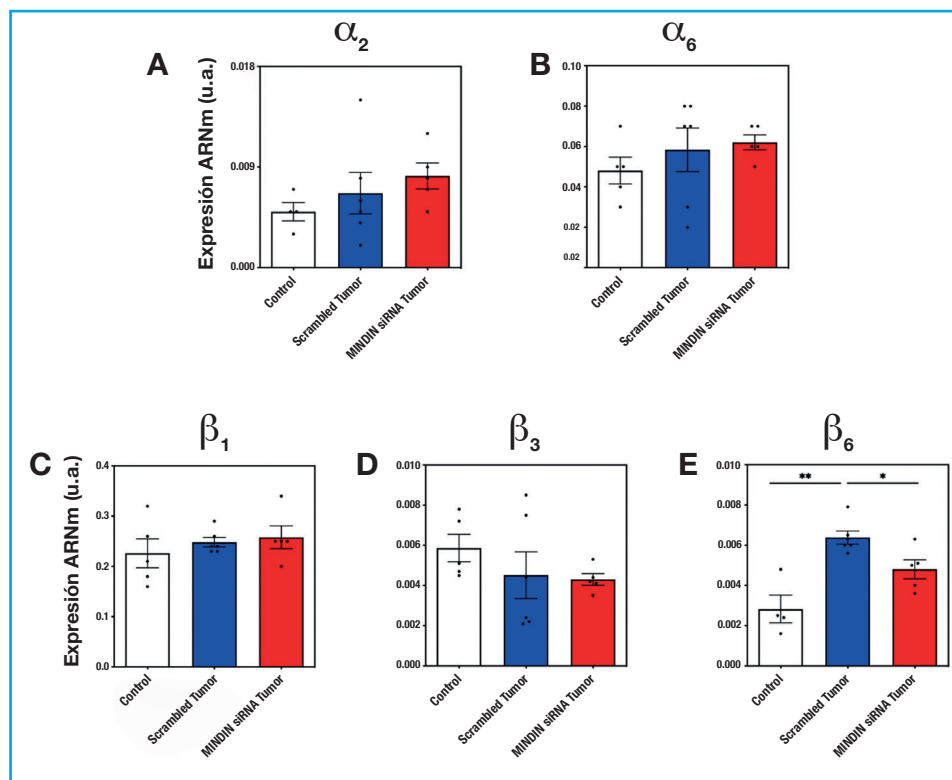


Figura 1. *MINDIN* induce la sobreexpresión de la integrina $\beta 6$ en tumores de próstata en un modelo *in vivo* de ratón. Expresión de ARNm de las integrinas (A) $\alpha 2$, (B) $\alpha 6$, (C) $\beta 1$, (D) $\beta 3$ y (E) $\beta 6$ en próstatas de ratones evaluadas mediante PCR en tiempo real. Los datos se representan como la media \pm SEM ($n = 4-6$ por grupo). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Las muestras utilizadas son muestras de un modelo animal desarrollado y publicado previamente (33,34). Se usó como control endógeno el gen *18S*.

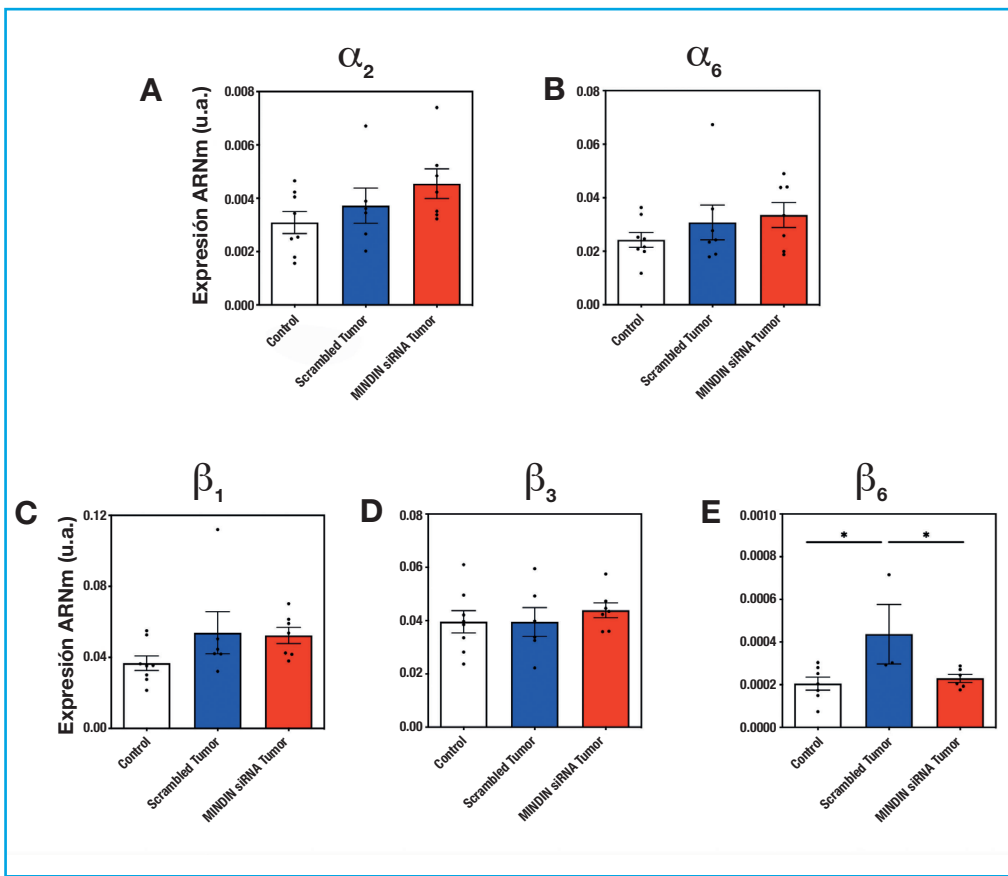


Figura 2. MINDIN induce la sobreexpresión de la *integrina* β_6 en tibias de ratones con tumor de próstata. Expresión de ARNm de las integrinas (A) α_2 , (B) α_6 , (C) β_1 , (D) β_3 y (E) β_6 en tibias de ratones evaluadas mediante PCR en tiempo real. Los datos se representan como la media \pm SEM ($n = 3-7$ por grupo). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Las muestras utilizadas son muestras de un modelo animal desarrollado y publicado previamente (33,34). Se usó como control endógeno el gen 18S (33,34).

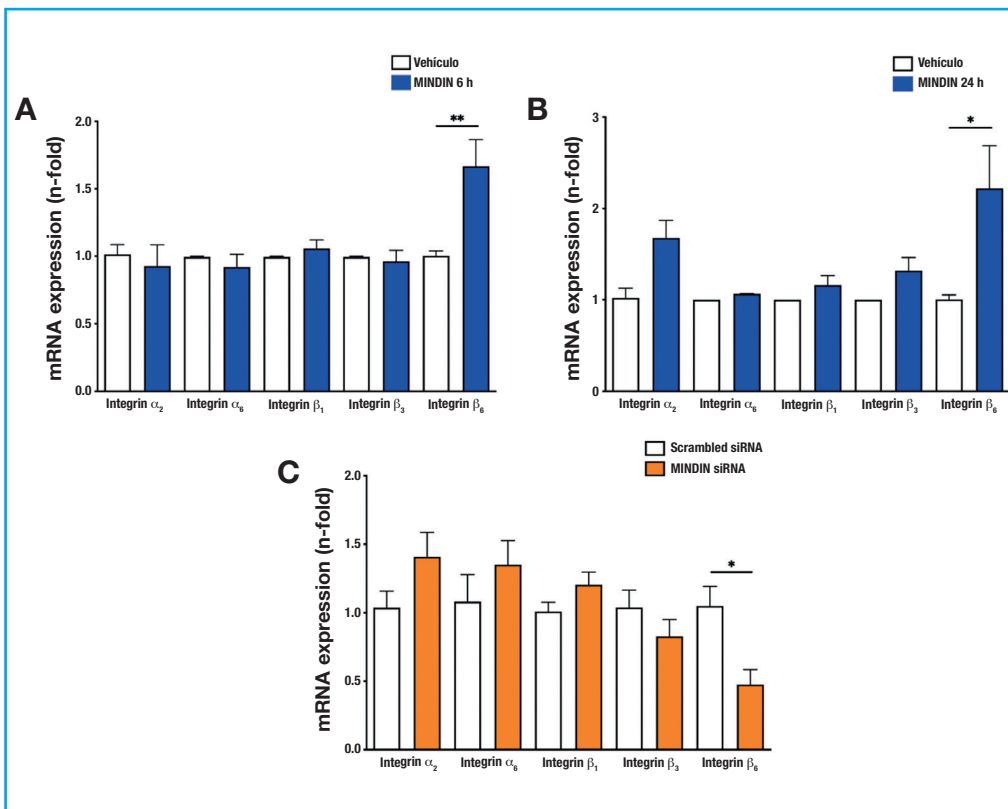


Figura 3. MINDIN induce la sobreexpresión de la *integrina* β_6 en células tumorales prostáticas. Expresión de ARNm de las integrinas α_2 , α_6 , β_1 , β_3 y β_6 en células tumorales prostáticas TRAMP-C1 estimuladas con MINDIN (A) 6 h, (B) 24 o (C) con MINDIN silenciada evaluadas mediante PCR en tiempo real. Los datos se representan como la media \pm SEM de tres experimentos independientes por triplicado. * $p < 0,05$ frente al control; ** $p < 0,01$ frente al control. Se usó como control endógeno el gen de la β -ACTINA.

Sin embargo, en las células MLOY4 no se observó un incremento de la *integrina* $\beta 6$ ($p = 0,1$) tras 6 horas de estimulación con MINDIN, si no que se produjo un incremento de la *integrina* $\alpha 2$. Estos datos sugieren que dependiendo de del tipo celular diana, MINDIN podría modificar la expresión de diferentes integrinas (Figs. 4B-C).

En su conjunto los datos del presente trabajo indican que MINDIN es capaz de modificar el perfil de transcripción, tanto en células óseas como tumorales, de algunas integrinas relacionadas con la progresión tumoral y el establecimiento de metástasis.

DISCUSIÓN

Las metástasis óseas son dolorosas, difíciles de curar y con un bajo pronóstico de supervivencia. Los tumores primarios crean nichos premetastásicos favorables a las células tumorales en órganos secundarios que derivan posteriormente en el desarrollo de metástasis (59). Además, en la fase inicial de la formación del nicho premetastásico, las células tumorales primarias producen diversos factores solubles para desencadenar la formación de un nicho premetastásico inmaduro (59). Por lo tanto, es clave identificar los factores que regulan las interacciones tumor-hueso e incrementar nuestro conocimiento en los mecanismos que los regulan para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. En este trabajo identificamos a

MINDIN, proteína de matriz extracelular secretada por tumores de próstata, como un factor que puede inducir y modular la expresión génica de integrinas en el tumor primario y en el hueso. Estos cambios de expresión de integrinas podrían incrementar la adhesión de las células tumorales al hueso y favorecer el desarrollo de metástasis óseas, por lo que podrían ser posibles dianas terapéuticas frente a la progresión del cáncer de próstata.

La desregulación de la expresión génica de *MINDIN* se ha documentado en varios tumores humanos, como el cáncer de próstata (15,16), el cáncer gástrico (60) y el cáncer de ovario (61). Se ha descrito que la expresión de *MINDIN* es mayor en muestras de pacientes con cáncer de próstata más agresivo y peor pronóstico, y aun mayor en aquellos con metástasis óseas (16,17). La evaluación de MINDIN mediante inmunotinción de tumores con diferentes puntuaciones de Gleason reveló que los niveles de MINDIN eran más altos en los individuos con cáncer de próstata con metástasis ósea, seguidos de los individuos sin metástasis ósea, hiperplasia y control (16,17). También se ha demostrado que MINDIN es un ligando para las integrinas, siendo las interacciones MINDIN-integrina críticas para el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T en modelos inflamatorios *in vivo* (46,58). Además, se ha observado que MINDIN regula la expresión de Rho GTPasa tras interactuar con las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 5\beta 1$, contribuyendo al desarrollo tumoral del carcinoma de colon y el carcinoma hepatoceular (58).

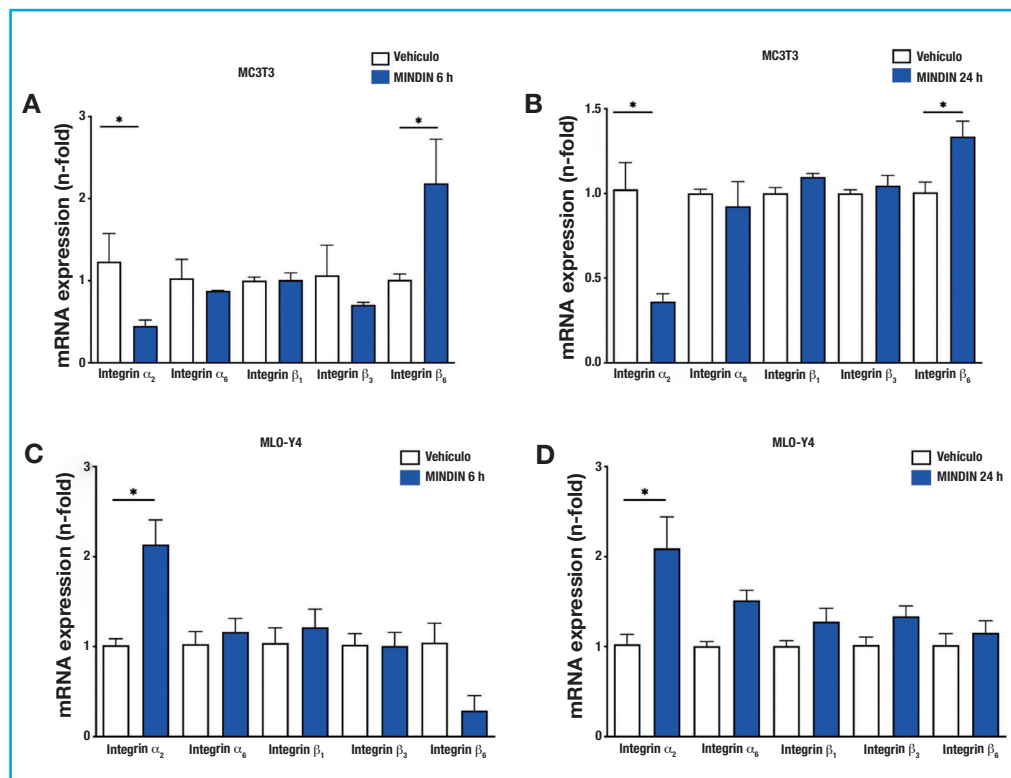


Figura 4. MINDIN induce la sobreexpresión de la *integrina* $\beta 6$ en osteoblastos y la *integrina* $\alpha 2$ en osteocitos. Expresión de ARNm de las *integrinas* $\alpha 2$, $\alpha 6$, $\beta 1$, $\beta 3$ y $\beta 6$ en osteoblastos MC3T3 estimuladas con MINDIN (A) 6 h o (B) 24 y osteocitos estimulados con MINDIN (C) 6 h o (D) 24 h evaluadas mediante PCR en tiempo real. Los datos se representan como la media \pm SEM de tres experimentos independientes por triplicado. * $p < 0,05$. Se usó como control endógeno el gen de la β -ACTINA.

En ratones macho C57BL/6 de un modelo animal previamente publicado (33,34), observamos que los tumores inducidos por las células tumorales prostáticas TRAMP-C1 provocan cambios en la expresión génica de las integrinas, produciendo un incremento de la expresión de la *integrina* $\beta 6$ dependiente de MINDIN en los tumores primarios de próstata. Aunque no se observen cambios de MINDIN ni de PSCA en hueso, es decir que no hubo presencia detectable de metástasis en el hueso, sí se observó un incremento de la expresión de la *integrina* $\beta 6$ en las tibias de los ratones tumorales frente al control, cambios que se podrían relacionar con modificaciones de la expresión génica de TRAP y de la microarquitectura ósea que se ha observado previamente (33), estos resultados sugieren que el cambio de expresión de integrinas se podría asociar a la formación de nichos premetastásicos óseos. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar que este incremento es dependiente de MINDIN.

Datos previos de nuestro grupo revelaron que MINDIN podría ser un factor clave que promueve el aumento de la adhesión de células de adenocarcinoma de próstata a superficies óseas (34). Además, se ha demostrado que MINDIN induce la activación de la vía de la quinasa ERK (34) en células de adenocarcinoma prostático. Para que se produzca un aumento en la adhesión suele ser necesario un incremento en la expresión de proteínas de unión a matriz, como las integrinas (62). También se ha documentado que la proteína MINDIN es capaz de interactuar con distintas integrinas en células del sistema inmune y tumorales (60,63). Por lo tanto, es posible que MINDIN se una a integrinas específicas en células de cáncer de próstata para mejorar su adhesión a la matriz extracelular ósea. A este respecto, se ha observado una relación entre las integrinas y las quinasas Fak y Src con la adhesión celular (64). Datos previos, muestran la acción supresora de los inhibidores de las quinasas Fak y Src sobre la capacidad de las células óseas para promover la adhesión de las células TRAMP-C1, lo que sugiere una interacción entre estas quinasas y las integrinas en la adhesión de las células de cáncer de próstata al hueso (33). Sin embargo, se desconoce qué integrinas podrían ser las implicadas en la interacción de las células tumorales con MINDIN para promover la adhesión celular (33). En este trabajo demostramos que la estimulación de las células tumorales prostáticas con MINDIN induce un incremento de la expresión de la *integrina* $\beta 6$, aumento que se ve revertido cuando se silencia MINDIN en las células tumorales, indicando una posible dependencia de la expresión de $\beta 6$ con MINDIN. Cabe destacar que diversos estudios han mostrado que la *integrina* $\alpha \beta 6$ participa activamente en la activación de TGF- β (56,65), la remodelación de la matriz extracelular regulando la expresión de MMP2 (56) y facilitando la adhesión al endotelio (66), lo que favorecería la colonización del entorno óseo. Sin embargo, nuestros datos no implican necesariamente que MINDIN se una a la *integrina* $\beta 6$ de manera directa.

La progresión a carcinoma invasivo y metastásico implica profundas alteraciones en la estructura y función epitelial, así como la alteración ósea para albergar el desarrollo metastásico. Las integrinas son mediadores esenciales de la tumorigénesis, la adhesión y la migración. En particular, se ha observado que la alta expresión de $\beta 6$ en carcinomas primarios de colon, los carcinomas de células escamosas, los tumores pancreáticos y de mama actúa como marcador pronóstico de enfermedad agresiva e incremento de la mortalidad de estos pacientes (67-70). Se ha observado que el patrón de expresión de la *integrina* $\beta 6$ es muy heterogénea en los tumores primarios de próstata; se encuentra aumentada su expresión en los casos de cáncer de próstata metastásico óseo, mientras que su expresión es indetectable en los casos de tumores de próstata neuroendocrino (55,56,71,72).

Por otro lado, la unión de MINDIN a las integrinas de osteoblastos y osteocitos podría desencadenar señales en estas células óseas para facilitar la adhesión de las células tumorales de próstata. Los efectos de MINDIN sobre el hueso no solo se restringen a la modificación de expresión de integrinas, sino que abarcan también acciones de esta proteína sobre la proliferación, diferenciación de los osteoblastos y estimulación de la vía de señalización β -catenina, así como la modulación de diferentes genes implicados en la formación y remodelación ósea (por ejemplo, *Runx2*, *osteocalcina*, *osterix*, *OPG*, *RANK-L*) (33). En el presente trabajo observamos que la estimulación con MINDIN indujo un incremento en la expresión de la *integrina* $\beta 6$ en osteoblastos y la *integrina* $\alpha 2$ en osteocitos, así como una disminución de $\alpha 2$ en osteoblastos, sugiriendo que dependiendo del tipo celular MINDIN podría modificar la expresión de diferentes integrinas. Aunque no se ha descrito ampliamente, la *integrina* $\alpha 2 \beta 1$ es un receptor principal de colágeno tipo I, componente predominante del hueso y se ha demostrado que células tumorales con alta expresión de $\alpha 2 \beta 1$ presentan mayor afinidad por tejido óseo, debido a su capacidad de adhesión al colágeno (73).

Sin embargo, en el modelo animal solo se observa modificaciones en la *integrina* $\beta 6$, a pesar de que las células mayoritarias en el hueso son los osteocitos. Estos cambios observados en ratones con tumores prostáticos inducidos por implantación directa de células TRAMP-C1 en el lóbulo prostático podrían deberse a que los osteoblastos son células más activas (particularmente en cuanto a producción de colágeno y formación ósea) y con una maquinaria celular diferente a los osteocitos lo que puede influir en que tengan una capacidad diferente para responder frente a proteínas que puedan transportarse en el suero, como es el caso de MINDIN y a que al haber usado un modelo premetastásico temprano (un mes de formación de tumor primario no metastásico) es probable que las concentraciones de MINDIN que hayan podido introducirse en el interior de la matriz, donde están los osteocitos, sean aún muy bajas para observar modificaciones en las integrinas expresadas por los osteocitos.

El conocimiento más detallado de los cambios moleculares que implican la formación del nicho premetastásico óseo, así como de los factores del secretoma que lo inducen, podría aportar nuevas dianas terapéuticas o protocolos de actuación, mejorando así su pronóstico. Los presentes datos muestran que la expresión de MINDIN en tumores primarios de próstata promueve cambios en la expresión de integrinas asociados a modificaciones del microambiente óseo y la expresión génica de las células tumorales de próstata. Nuestros datos podrían sugerir que MINDIN favorece la progresión tumoral y la creación de nichos premetastásicos en hueso mediante la sobreexpresión de la *integrina* $\beta 6$ en células tumorales y osteoblásticas. Sin embargo, se requieren más estudios (inmunohistoquímicos) para poder dilucidar los cambios que ocurren en los distintos tipos celulares, así como estudios para dilucidar como MINDIN podría influir en la sobreexpresión de la *integrina* $\beta 6$ y favorecer el desarrollo tumoral.

Aunque nuestro estudio ofrece nuevos conocimientos sobre el papel de MINDIN en la regulación de integrinas y la posible formación de nichos premetastásicos óseos en cáncer de próstata, presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los modelos experimentales utilizados, tanto *in vitro* (líneas celulares osteoblásticas, osteocíticas y tumorales) como *in vivo* (modelo murino), pueden no reproducir completamente la complejidad del microambiente tumoral y óseo en humanos. Además, el modelo murino empleado no desarrolló metástasis óseas establecidas, lo que limita la evaluación directa de la progresión metastásica en condiciones clínicas reales. Otro aspecto para considerar es que el tamaño de muestra en los experimentos con animales fue limitado. Cabe destacar que los datos actuales apuntan a un efecto directo de MINDIN sobre la expresión de *integrina* $\beta 6$, si bien un estudio de correlación individualizado sería un enfoque valioso para investigaciones posteriores. Por último, aunque se evidenció la modulación diferencial de integrinas por MINDIN en distintos tipos celulares, se requieren estudios adicionales para confirmar los mecanismos moleculares involucrados y su relevancia en contextos humanos. Futuras investigaciones con modelos más representativos y mayor tamaño muestral serán necesarias para validar y ampliar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 1999;45(8 Pt 2):1347-52.
- Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology* 2016;31(3):233-45. DOI: 10.1152/physiol.00061.2014
- Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: Master orchestrators of bone. *Calcified Tissue International* 2014;94(1):5-24. DOI: 10.1007/s00223-013-9790-y
- Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6213s-6216s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1007
- Ell B, Kang Y. SnapShot: Bone metastasis. *Cell* 2012;151(3):690-690.e1. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.005
- Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, Soerjomataram I, Briganti A, Dahut W, et al. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. *Eur Urol* 2025;87(3):302-313. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.11.013
- Bagi C. M. Targeting of therapeutic agents to bone to treat metastatic cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(7):995-1010. DOI: 10.1016/j.addr.2004.12.014
- Guise TA. Molecular mechanism of osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2892-8. DOI: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2892::aid-cncr>3.0.co;2-y
- Kingsley LA, Fournier PGJ, Chirgwin JM, Guise TA. Molecular biology of bone metastasis. *Mol Cancer Ther* 2007;6(10):2609-17. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0234
- Käkönen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):834-9. DOI: 10.1002/cncr.11132
- Yoneda T. Cellular and molecular mechanisms of breast and prostate cancer metastasis to bone. *Eur J Cancer* 1998;34(2):240-5. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)10132-0
- Urwin GH, Percival RC, Harris S, Beneton MN, Williams JL, Kanis JA. Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1985;57(6):721-3. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1985.tb07040.x
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015;17(6):816-26. DOI: 10.1038/ncb3169.
- Kan C, Vargas G, Pape FL, Clézardin P. Cancer Cell Colonisation in the Bone Microenvironment. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1674. DOI: 10.3390/ijms17101674
- Lucarelli G, Rutigliano M, Bettocchi C, Palazzo S, Vavallo A, Galligante V, et al. Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer. *J Urol* 2013;190(6):2271-7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.004
- Qian X, Li C, Pang B, Xue M, Wang J, Zhou J. Spondin-2 (SPON2), a more prostate-cancer-specific diagnostic biomarker. *PLoS One* 2012;7(5):e37225. DOI: 10.1371/journal.pone.0037225
- Zhu BP, Guo ZQ, Lin L, Liu Q. Serum BSP, PSA, and Spondin-2 levels in prostate cancer and the diagnostic significance of their ROC curves in bone metastasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(1):61-7.
- Manda R, Kohno T, Matsuno Y, Takenoshita S, Kuwano H, Yokota J. Identification of genes (SPON2 and C20orf2) differentially expressed between cancerous and noncancerous lung cells by mRNA differential display. *Genomics* 1999;61(1):5-14. DOI: 10.1006/geno.1999.5939
- Liao CH, Yeh SC, Huang YH, Chen RN, Tsai MM, Chen WJ, et al. Positive regulation of spondin 2 by thyroid hormone is associated with cell migration and invasion. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):99-111. DOI: 10.1677/ERC-09-0050
- Luo JH, Ren B, Keryanov S, Tseng GC, Rao UN, Monga SP, et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular

- carcinomas and hepatoblastomas. *Hepatology* 2006;44(4):1012-24. DOI: 10.1002/hep.21328
21. Guleng B, Lian YM, Ren JL. Mindin is upregulated during colitis and may activate NF-kappaB in a TLR-9 mediated manner. *World J Gastroenterol* 2010;16(9):1070-5. DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1070
 22. Rajkumar T, Vijayalakshmi N, Gopal G, Sabitha K, Shirley S, Raja UM, et al. Identification and validation of genes involved in gastric tumorigenesis. *Cancer Cell Int* 2010;10:45. DOI: 10.1186/1475-2867-10-45
 23. Ma HM, Yu M, Wu C, Huang HB, Li YW, Zhang P, et al. Overexpression of Spondin-2 Is Associated with Recurrence-Free Survival in Patients with Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Dis Markers* 2020;2020:5074239. DOI: 10.1155/2020/5074239
 24. Simon I, Liu Y, Krall KL, Urban N, Wolfert RL, Kim NW, et al. Evaluation of the novel serum markers B7-H4, Spondin 2, and DcR3 for diagnosis and early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):112-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.007
 25. Ellsworth RE, Seebach J, Field LA, Heckman C, Kane J, Hooke JA, et al. A gene expression signature that defines breast cancer metastases. *Clin Exp Metastasis* 2009;26(3):205-13. DOI: 10.1007/s10585-008-9232-9
 26. Badea L, Herlea V, Dima SO, Dumitrascu T, Popescu I. Combined gene expression analysis of whole-tissue and microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma identifies genes specifically overexpressed in tumor epithelia. *Hepatogastroenterology* 2008;55(88):2016-27.
 27. Razvi MH, Peng D, Dar AA, Powell SM, Frierson HF Jr, Moskaluk CA, et al. Transcriptional oncogenomic hot spots in Barrett's adenocarcinomas: serial analysis of gene expression. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(10):914-28. DOI: 10.1002/gcc.20479
 28. Qian X, Li C, Pang B, Xue M, Wang J, Zhou J. Spondin-2 (SPON2), a more prostate-cancer-specific diagnostic biomarker. *PLoS One* 2012;7(5):e37225. DOI: 10.1371/journal.pone.0037225
 29. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, Barnett M, Goodman G, Thorpe JD, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):26-38. DOI: 10.1093/jnci/djp438
 30. Barbieri CE. Evolution of novel biomarkers for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013;190(6):1970-1. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.018
 31. Lucarelli G, Rutigliano M, Bettocchi C, Palazzo S, Vavallo A, Gallaggiante V, et al. Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer. *J Urol* 2013;190(6):2271-7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.004
 32. Oikonomopoulou K, Li L, Zheng Y, Simon I, Wolfert RL, Valik D, et al. Prediction of ovarian cancer prognosis and response to chemotherapy by a serum-based multiparametric biomarker panel. *Br J Cancer* 2008;99(7):1103-13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604630
 33. Ardura JA, Álvarez-Carrión L, Gutiérrez-Rojas I, Friedman PA, Gortázar AR, Alonso V. MINDIN secretion by prostate tumors induces premetastatic changes in bone via β -catenin. *Endocr Relat Cancer* 2020;27(7):441-56. DOI: 10.1530/ERC-20-0116
 34. Ardura JA, Gutiérrez-Rojas I, Álvarez-Carrión L, Rodríguez-Ramos MR, Pozuelo JM, Alonso V. The secreted matrix protein mindin increases prostate tumor progression and tumor-bone cross-talk via ERK 1/2 regulation. *Carcinogenesis* 2019;40(7):828-39. DOI: 10.1093/carcin/bgz105
 35. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002;110(6):673-87. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6
 36. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999;285. DOI: 10.1126/science.285.5430.1028
 37. Berrier AL, Yamada KM. Cell-matrix adhesion. *J Cell Physiol* 2007;213(3):565-73. DOI: 10.1002/jcp.21237
 38. Burridge K, Chrzanowska-Wodnicka M. Focal adhesions, contractility, and signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:463-518. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.12.1.463
 39. Brakebusch C, Bouvard D, Stanchi F, Sakai T, Fässler R. Integrins in invasive growth. *J Clin Invest* 2002;109(8):999-1006. DOI: 10.1172/JCI15468
 40. Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5(10):816-26. DOI: 10.1038/nrm1490
 41. Fornaro M, Manes T, Languino LR. Integrins and prostate cancer metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2001;20(3-4):321-31. DOI: 10.1023/a:1015547830323
 42. Edlund M, Sung SY, Chung LW. Modulation of prostate cancer growth in bone microenvironments. *J Cell Biochem* 2004;91(4):686-705. DOI: 10.1002/jcb.10702
 43. Knudsen BS, Miranti CK. The impact of cell adhesion changes on proliferation and survival during prostate cancer development and progression. *J Cell Biochem* 2006;99(2):345-61. DOI: 10.1002/jcb.20934
 44. Goel HL, Li J, Kogan S, Languino LR. Integrins in prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(3):657-64. DOI: 10.1677/ERC-08-0019
 45. He YW, Li H, Zhang J, Hsu CL, Lin E, Zhang N, et al. The extracellular matrix protein mindin is a pattern-recognition molecule for microbial pathogens. *Nat Immunol* 2004;5(1):88-97. DOI: 10.1038/ni1021
 46. Jia W, Li H, He YW. The extracellular matrix protein mindin serves as an integrin ligand and is critical for inflammatory cell recruitment. *Blood* 2005;106(12):3854-9. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1658
 47. Nagle RB, Knox JD, Wolf C, Bowden GT, Cress AE. Adhesion molecules, extracellular matrix, and proteases in prostate carcinoma. *J Cell Biochem Suppl* 1994;19:232-7.
 48. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Differential expression of alpha 6 and alpha 2 very late antigen integrins in the normal, hyperplastic, and neoplastic prostate: simultaneous demonstration of cell surface receptors and their extracellular ligands. *Hum Pathol* 1993;24(3):243-8. DOI: 10.1016/0046-8177(93)90033-d
 49. Huang YL, Liang CY, Ritz D, Coelho R, Septiadi D, Estermann M, et al. Collagen-rich omentum is a premetastatic niche for integrin α 2-mediated peritoneal metastasis. *Elife*. 2020;9:e59442. DOI: 10.7554/eLife.59442
 50. Gaballa R, Ali HEA, Mahmoud MO, Rhim JS, Ali HI, Salem HF, et al. Exosomes-Mediated Transfer of Itga2 Promotes Migration and Invasion of Prostate Cancer Cells by Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2300. DOI: 10.3390/cancers12082300
 51. Nagle RB, Hao J, Knox JD, Dalkin BL, Clark V, Cress AE. Expression of hemidesmosomal and extracellular matrix proteins by normal and malignant human prostate tissue. *Am J Pathol* 1995;146(6):1498-507.
 52. Knox JD, Cress AE, Clark V, Manriquez L, Affinito KS, Dalkin BL, et al. Differential expression of extracellular matrix molecules

- and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate. *Am J Pathol* 1994;145(1):167-74.
53. Zheng DQ, Woodard AS, Fornaro M, Tallini G, Languino LR. Prostatic carcinoma cell migration via alpha(v)beta3 integrin is modulated by a focal adhesion kinase pathway. *Cancer Res* 1999;59(7):1655-64.
 54. Schneider JG, Amend SR, Weilbaeher KN. Integrins and bone metastasis: integrating tumor cell and stromal cell interactions. *Bone* 2011;48(1):54-65. DOI: 10.1016/j.bone.2010.09.016
 55. Lu H, Wang T, Li J, Fedele C, Liu Q, Zhang J, et al. α v β 6 Integrin Promotes Castrate-Resistant Prostate Cancer through JNK1-Mediated Activation of Androgen Receptor. *Cancer Res* 2016;76(17):5163-74. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0543
 56. Dutta A, Li J, Lu H, Akech J, Prapat J, Wang T, et al. Integrin α v β 6 promotes an osteolytic program in cancer cells by upregulating MMP2. *Cancer Res* 2014;74(5):1598-608. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1796
 57. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008;3(6):1101-8. DOI: 10.1038/nprot.2008.73
 58. Li H, Oliver T, Jia W, He YW. Efficient dendritic cell priming of T lymphocytes depends on the extracellular matrix protein mindin. *EMBO J* 2006;25(17):4097-107. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601289
 59. Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell* 2016;30(5):668-81. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011
 60. Lu H, Feng Y, Hu Y, Guo Y, Liu Y, Mao Q, et al. Spondin 2 promotes the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells. *J Cell Mol Med* 2020;24(1):98-113. DOI: 10.1111/jcmm.14618
 61. Simon I, Liu Y, Krall KL, Urban N, Wolfert RL, Kim NW, et al. Evaluation of the novel serum markers B7-H4, Spondin 2, and DcR3 for diagnosis and early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):112-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.007
 62. Moreno-Layseca P, Icha J, Hamidi H, Ivaska J. Integrin trafficking in cells and tissues. *Nat Cell Biol* 2019;21(2):122-32. DOI: 10.1038/s41556-018-0223-z
 63. Zhang YL, Li Q, Yang XM, Fang F, Li J, Wang YH, et al. SPON2 Promotes M1-like Macrophage Recruitment and Inhibits Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Distinct Integrin-Rho GTPase-Hippo Pathways. *Cancer Res* 2018;78(9):2305-17. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2867
 64. Huvneers S, Danen EH. Adhesion signaling - crosstalk between integrins, Src and Rho. *J Cell Sci* 2009;122(Pt 8):1059-69. DOI: 10.1242/jcs.039446
 65. Dutta A, Li J, Fedele C, Sayeed A, Singh A, Violette SM, et al. α v β 6 integrin is required for TGF β 1-mediated matrix metalloproteinase2 expression. *Biochem J* 2015;466(3):525-36. DOI: 10.1042/BJ20140698
 66. Passen CV, Krug J, Weiß L, Abdou MM, Tripal P, Schmid B, et al. Integrin β 6 expression in colorectal cancer cells promotes liver metastasis through enhanced adhesion to endothelial fibronectin. *Int J Cancer* 2025;157(7):1481-95. DOI: 10.1002/ijc.35504
 67. Sheppard D. Integrin-mediated activation of latent transforming growth factor beta. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24(3):395-402. DOI: 10.1007/s10555-005-5131-6
 68. Danen EH, Yamada KM. Fibronectin, integrins, and growth control. *J Cell Physiol* 2001;189(1):1-13. DOI: 10.1002/jcp.1137
 69. Bates RC, Bellovin DI, Brown C, Maynard E, Wu B, Kawakatsu H, et al. Transcriptional activation of integrin beta6 during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma. *J Clin Invest* 2005;115(2):339-47. DOI: 10.1172/JCI23183
 70. Arihiro K, Kaneko M, Fujii S, Inai K, Yokosaki Y. Significance of alpha 9 beta 1 and alpha v beta 6 integrin expression in breast carcinoma. *Breast Cancer* 2000;7(1):19-26. DOI: 10.1007/BF02967183
 71. Krishn SR, Garcia V, Naranjo NM, Quaglia F, Shields CD, Harris MA, et al. Small extracellular vesicle-mediated ITGB6 siRNA delivery downregulates the α v β 6 integrin and inhibits adhesion and migration of recipient prostate cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2022;23(1):173-85. DOI: 10.1080/15384047.2022.2030622
 72. Quaglia, F. et al. Differential expression of α v β 3 and α v β 6 integrins in prostate cancer progression. *PLoS One* 2021;16.
 73. Bendas G, Borsig L. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins. *Int J Cell Biol* 2012;2012:676731. DOI: 10.1155/2012/676731

Original

Association of early sports participation with bone mineral density and estimated fracture risk in older women

Wlaldemir Roberto dos Santos¹, Auan Alves dos Santos¹, Kláudia Emanuela Ramos Tenório², Yara Lucy Fidelix³, Walmir Romário dos Santos⁴, Keyla Brandão Costa¹, Paulo Thiago Gomes da Silva⁵, Tainá Maria de Souza Vidal¹

¹School of Physical Education, and ²Department of Genetics. Federal University of Pernambuco. Recife, Pernambuco. Brazil. ³Graduate Program in Physical Education. Federal University of Vale do São Francisco. Petrolina, Pernambuco. Brazil. ⁴School of Physical Education of Ribeirão Preto. University of São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo. Brazil. ⁵Department of Biomedical Engineering. Federal University of Pernambuco. Recife, Pernambuco. Brazil

Abstract

Background: achieving high peak bone mass during youth is a key protective factor against fractures and osteoporosis later in life. Early sports participation has been associated with long-term benefits for bone health.

Objective: to examine the association between early sports participation, bone mineral density (BMD), and 10-year fracture risk in older women.

Methods: this cross-sectional retrospective study included 52 older women (≥ 60 years; mean age, 70.90 ± 7.17 years), all sedentary or insufficiently active. Participants were divided into 2 groups: without (G0; $n = 29$) and with (G1; $n = 23$) a history of sports participation during childhood and/or adolescence. G1 was further subdivided into G1a (childhood), G1b (adolescence), and G1c (both periods). BMD was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at the total body, lumbar spine, forearm, and femoral neck. Fracture risk was estimated using FRAX. Parametric and nonparametric tests were applied; $p < .05$.

Results: women with early sports participation presented significantly higher BMD at the total body; $p = 0.002$, lumbar spine; $p = 0.043$, and femoral neck; $p = 0.001$, as well as a lower estimated risk of major fractures; $p = 0.009$, and femoral neck fractures; $p = 0.034$. The strongest effects were observed among participants who practiced sports during adolescence or during both developmental periods.

Conclusions: early sports participation is associated with higher BMD and lower fracture risk in inactive older women. Encouraging organized physical activity from early life may represent an effective preventive strategy for maintaining bone health throughout aging.

Keywords:

Bone mineral density.
Osteoporosis.
Fracture. Exercise.
Aging.

Received: 03/11/2025 • Accepted: 22/03/2026

Funding: This work was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) under Grants 170036/2024-3 and 170099/2024-5. The funding agency was not involved in the design or execution of the study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Santos WR, Santos AA, Tenório KER, Fidelix YL, Santos WR, Costa KB, Silva PTG, Vidal TMS. Association of early sports participation with bone mineral density and estimated fracture risk in older women. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(2):58-64

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00109

Correspondence:

Wlaldemir Roberto dos Santos. School of Physical Education. University of Pernambuco. 310 Arnóbio Marques St. Santo Amaro. 50100-130 Recife, Pernambuco. Brazil
e-mail: wlaldemir.santos@upe.br

INTRODUCTION

Peak bone mass, corresponding to the maximum accumulation of bone mineral density (BMD) achieved primarily during childhood and adolescence, represents a crucial stage of human development and determines bone strength throughout life. Evidence indicates that higher BMD levels attained during youth are strongly associated with reduced fracture risk and delayed onset of conditions such as osteoporosis in later decades (1). This association is partly explained by the high sensitivity of the skeleton to mechanical stimuli during prepuberty and early puberty. During this period, impact activities such as jumping and running not only promote greater structural gains in bone mass but also increase bone formation markers and reduce bone resorption markers (2).

School-based interventions involving impact exercises performed over several months have demonstrated significant increases in BMD, especially in vulnerable regions such as the lumbar spine and femur (3). In addition to increasing BMD, exercise stimuli promote modifications in bone geometry and cortical thickening. An 8-year longitudinal study indicated that vigorous physical activity during childhood is associated with continuous gains in cortical thickness maintained into adulthood (4).

Participation in moderate- to vigorous-intensity exercise during adolescence has also been associated with greater hip bone strength in adulthood, even among individuals who are currently inactive (5). The combination of physical activity and an adequate diet, including balanced calcium, protein, and vitamin D intake, enhances bone development. However, further studies are needed to investigate the isolated effects of each factor (6). In this context, the present study is noteworthy for specifically examining the association between physical activity during adolescence and bone health in adulthood, highlighting the originality of the investigation.

Considering the importance of BMD, skeletal sensitivity during growth, and the long-term effects of early physical activity, further understanding of this association is needed. Therefore, the primary objective of the present study was to investigate the association between sports participation during childhood and adolescence and BMD in older women. As a secondary objective, the study aimed to estimate the 10-year fracture risk according to sports participation during childhood and adolescence. This study seeks to contribute to the understanding of how early physical experiences may influence bone health decades later, assisting healthcare professionals in developing preventive strategies from childhood focused on promoting bone health and reducing the risk of osteoporotic fractures in older age.

METHODS

STUDY TYPE AND SAMPLE SELECTION

We conducted this cross-sectional, retrospective, quantitative study (7) at a university in Recife, Pernambuco, Brazil. The protocol was approved by the Research Ethics Committee (HUOC/UPE; opinion No. 6.855.902), and data collection was performed between January and June 2025 in accordance with the Declaration of Helsinki.

Eligible participants were postmenopausal women aged ≥ 60 years who were sedentary or insufficiently active (categories A and B) (8), were not receiving pharmacological treatment or vitamin supplementation for osteoporosis and had no diagnosis of dementia or cognitive impairment. Women classified as active or very active according to established criteria (8), those with difficulties understanding the interview, or those with physical limitations preventing BMD assessment were excluded.

Participants were recruited through a public invitation disseminated on social media. Interested individuals underwent an initial prescreening to verify eligibility according to the inclusion and exclusion criteria, followed by scheduling of the assessments.

Sample size was calculated according to World Health Organization guidelines for cross-sectional studies (9), adopting a 95 % confidence level, an absolute margin of error of 11 %, and an expected prevalence of 20 % for organized sports participation during childhood or adolescence, based on previous Brazilian data (10). The minimum estimated sample size was 50 participants. As the sample size calculation was based on exposure prevalence, analyses involving BMD outcomes should be interpreted as exploratory.

STUDY DESIGN

After the initial selection and prescreening, 67 older women were recruited and had their evaluations scheduled at a university laboratory. On the day of evaluation, participants underwent a sociodemographic interview that included assessment of current and past health conditions, as well as administration of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (8), both aimed at identifying participant characteristics, health status, and verifying compliance with the previously established inclusion and exclusion criteria.

Of the 67 older women recruited, 15 were excluded because they were classified as active or very active, resulting in a final sample of 52 participants. The exclusion of these individuals aimed to ensure the study

focus on women with low or insufficient levels of physical activity. This measure was intended to avoid bias resulting from physiological adaptations associated with regular and intense sports practice, which could influence the evaluated parameters, such as BMD.

Participants who met the eligibility criteria completed an interview regarding early sports participation during childhood and adolescence, as proposed by Fernandes and Zanesco (11). Based on their responses, participants were allocated into the following groups:

- G0: group without sports participation during childhood or adolescence ($n = 29$).
- G1: group with sports participation during childhood and/or adolescence ($n = 23$):
 - G1a: group with sports participation only during childhood ($n = 5$).
 - G1b: group with sports participation only during adolescence ($n = 9$).
 - G1c: group with sports participation during both childhood and adolescence ($n = 9$).

Finally, participants underwent BMD assessment using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at the following sites: whole body, lumbar spine (L1-L4), forearm, and femoral neck (12). Each evaluation session was conducted by the same examiner to ensure procedural standardization. BMD assessment was performed by a trained examiner blinded to participants' group allocation.

INSTRUMENTS

Current physical activity level was assessed using the short version of the IPAQ, validated for the Brazilian population (8). The instrument evaluates the frequency and duration of physical activities performed during the previous 7 days and classifies individuals as sedentary, insufficiently active, active, or very active.

Sports participation during childhood (7-10 years) and adolescence (11-17 years) was retrospectively assessed using 2 dichotomous (yes/no) questions regarding engagement in organized and supervised sports activities outside school for at least 1 year (11). This instrument was selected because of its ease of understanding and high reproducibility ($\kappa = 1.00$; $p = 0.001$) and has been used in epidemiological studies (10,12,13). To facilitate recall, examples of common sports and school-stage temporal references were provided during the interview.

BMD was assessed by DXA using a Hologic device (Discovery CI/WI; software QDR4500W, version 11.2). Total body BMD and regional BMD at the lumbar spine (L1-L4), femoral neck, and forearm were evaluated according to standardized positioning protocols (14). All DXA scans were performed by a single trained examiner blinded to group allocation.

Fracture risk was estimated using FRAX adapted for the Brazilian population (15), incorporating femoral neck BMD and clinical risk factors, including age, sex, history of fractures, family history of fractures, corticosteroid use, smoking, alcohol consumption, rheumatoid arthritis, and secondary osteoporosis. The model estimated the 10-year probability of major osteoporotic and hip fractures (16).

STATISTICAL ANALYSIS

Numerical variables were described as mean \pm SD. Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test, and homogeneity of variances between groups was evaluated using Levene test, both considered prerequisites for the application of parametric tests. Data entry was performed blindly, without prior knowledge of the group to which each participant belonged, and was subsequently verified by a second investigator to ensure data accuracy.

For comparisons between groups G0 (no sports participation during childhood and/or adolescence) and G1 (sports participation during this period), the independent-samples Student *t* test was applied to variables with normal distribution and homogeneity of variances. For variables that did not meet these assumptions ($p < 0.05$ in the Shapiro-Wilk or Levene tests), the Mann-Whitney *U* test was used. In both cases, a significance level of $p < 0.05$ was adopted. Effect size was calculated according to Cohen *d* formula and interpreted as follows: negligible (≥ -0.15 and < 0.15), small (≥ 0.15 and < 0.40), medium (≥ 0.40 and < 0.75), large (≥ 0.75 and < 1.10), and very large (≥ 1.10 and < 1.45).

For comparisons among groups G0 (no sports participation), G1a (participation only during childhood), G1b (participation only during adolescence), and G1c (participation during both childhood and adolescence), 1-way ANOVA was used for variables that met assumptions of normality and homogeneity of variance. When these assumptions were not met, the nonparametric Kruskal-Wallis test was applied as an alternative. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 28.0.

RESULTS

The sample consisted of 52 older women, with a mean age of 70.9 ± 7.2 years. Participants were allocated into groups according to early sports participation. Detailed anthropometric and clinical characteristics of the total sample and each group are presented in table I.

Table I. Sample characterization (*n* = 52)

Variables	Mean ± SD	95 %CI	<i>p</i>
Age (years)	70.90 ± 7.17	68.90-72.90	0.333
Body mass (kg)	66.50 ± 10.6	63.50-69.50	0.771
Height (cm)	155.00 ± 7.10	153.00-157.00	0.986
BMI (kg/m ²)	27.70 ± 3.40	26.60-28.80	0.482
Bone tissue (kg)	2.00 ± 0.75	1.79-2.21	0.001*
BMD FB (kg/cm ²)	0.958 ± 0.52	0.932-0.984	0.733
BMD LS (kg/cm ²)	0.897 ± 0.59	0.854-0.940	0.001*
BMD forearm (kg/cm ²)	0.419 ± 0.11	0.387-0.450	0.001*
BMD FN (kg/cm ²)	0.711 ± 0.11	0.681-0.741	0.210
Major fractures (%)	4.05 ± 2.66	3.31-4.79	0.001*
Hip fractures (%)	1.18 ± 1.44	0.77-1.58	0.001*

**p* < 0.05. BMI: body mass index; BMD: bone mineral density; FB: full body; LS: lumbar spine; FN: femoral neck.

When comparing bone parameters between groups G0 and G1, group G1 showed significantly higher values. Total bone tissue was 21.31 % greater in G1 (*p* = 0.038), with a medium effect size (ES = 0.53); total body BMD was 8.11 % higher (*p* = 0.002), with a large effect size (ES = 0.89); lumbar spine BMD showed a 10.10 % increase (*p* = 0.043), with a medium effect size (ES = 0.57); and femoral neck BMD was 15.14 % higher (*p* = 0.001), with a large effect size (ES = 1.06). Furthermore, the estimated 10-year fracture risk was lower in group G1: major osteoporotic fractures showed a 38.90 % lower probability compared with G0 (*p* = 0.009), with a large effect size (ES = 0.75); and hip frac-

tures were 47.79 % less likely (*p* = 0.034), with a medium effect size (ES = 0.50) (Table II).

When comparing bone parameters between group G0 and the subgroups that practiced sports during childhood and/or adolescence (G1a, G1b, and G1c), significant differences were observed in total body BMD (*p* = 0.047), with group G1b showing the highest values (1.013 ± 0.09 kg/cm²), corresponding to values 17.93 % higher than those of G0. Regarding femoral neck BMD (*p* = 0.018), the best results were found in group G1c (0.794 ± 0.14 kg/cm²), with values 19.04 % higher than those of G0.

Table II. Differences between the group without sports participation during childhood or adolescence (G0) and the group with sports participation during childhood and/or adolescence (G1) in bone tissue, bone mineral density (full body, lumbar spine, forearm, and femoral neck), and fracture risk (major osteoporotic fractures and hip fractures)

Variable	G0 (<i>n</i> = 29) Mean ± SD	G1 (<i>n</i> = 23) Mean ± SD	Δ (%)	Confidence interval		<i>p</i> (ES)
				Lower	Upper	
Bone tissue (kg)	1.83 ± 0.66	2.22 ± 0.82	0.39 (21.31)	-0.80	2.35	0.038*(0.53)
BMD FB (kg/cm ²)	0.925 ± 0.08	1.000 ± 0.08	0.075 (8.11)	-0.120	0.280	0.002*(0.89)
BMD LS (kg/cm ²)	0.859 ± 0.03	0.945 ± 0.10	0.086 (10.01)	-0.171	0.002	0.043*(0.57)
BMD forearm (kg/cm ²)	0.409 ± 0.07	0.431 ± 0.14	0.022 (5.38)	-0.085	0.041	0.486 (0.19)
BMD FN (kg/cm ²)	0.667 ± 0.08	0.768 ± 0.11	0.101 (15.14)	-0.154	0.047	0.001*(1.06)
Major fractures (%)	4.90 ± 2.80	2.99 ± 1.99	1.91 (38.90)	0.498	3.31	0.009*(0.75)
Hip fractures (%)	1.49 ± 1.60	0.778 ± 1.12	0.712 (47.79)	-0.076	1.51	0.034*(0.50)

**p* < 0.05. G0: group without sports participation during childhood or adolescence; G1: group with sports participation during childhood and/or adolescence; ES: effect size; BMD: bone mineral density; FB: full body; LS: lumbar spine; FN: femoral neck.

Regarding the 10-year fracture risk estimates, the lowest values were observed in group G1b. For major osteoporotic fractures ($p = 0.022$), this group had a risk of 2.53 ± 1.02 %, representing a 48.73 % lower risk compared with G0. For hip fractures ($p = 0.019$), the risk in G1b was 0.36 ± 0.25 %, corresponding to a 74.10 % lower risk of hip fracture compared with G0 (Table III).

DISCUSSION

The results of this study show that older women with a history of sports participation during childhood and/or adolescence have better bone health parameters and a lower estimated fracture risk compared with those who did not practice sports during these periods ($p < 0.05$). The group that reported early sports participation (G1) showed significantly higher BMD values at the total body, lumbar spine, and femoral neck compared with the group without this history (G0), in addition to a lower estimated risk of major osteoporotic fractures and hip fractures over the subsequent 10 years. These findings indicate that early exposure to structured physical activity may contribute to long-term skeletal benefits, even in the absence of regular physical activity during older age.

The association between sports participation during youth and better bone health in later life reinforces the role of physical activity during growth as a key determinant of achieving higher peak bone mass (1,2), which may exert a protective effect even in the presence of low levels of physical activity during senescence. Previous studies suggest that combined interventions involving adequate diet and physical activity

during childhood and adolescence promote BMD accumulation, although evidence regarding the long-term persistence of these effects remains limited (6). Although the present study focused on childhood and adolescence, it is important to emphasize that regular physical exercise during older age—particularly resistance training—may also positively influence BMD in postmenopausal women. High-intensity training (≥ 70 % 1RM), performed 3 times per week for at least 40 minutes per session, appears to be optimal (17).

These findings reinforce the importance of understanding the impact of different life stages on bone health and suggest that the benefits of early physical activity may persist over time, even in the absence of continuous stimuli throughout adulthood.

The magnitude of the differences observed between the groups analyzed in this study reinforces the clinical relevance of the findings. Femoral neck BMD, a skeletal site highly vulnerable to osteoporotic fractures, was 15.14 % higher in group G1, with a large effect size ($ES = 1.06$). Furthermore, the 47.79 % difference in FRAX-estimated hip fracture risk suggests a potential protective effect of early physical activity, even among sedentary or insufficiently active older women. Reduction in fracture risk is a particularly relevant finding, considering that falls—a common precursor to fractures—represent the leading cause of death from unintentional injuries among adults aged ≥ 65 years (18). In this context, a recent systematic review demonstrated that physical exercise interventions are associated with reduced falls across several high-quality trials and provide significant benefits for multiple health outcomes (19).

Thus, the findings presented here may have important implications for public health policies aimed at pre-

Table III. Differences among the group without sports participation during childhood or adolescence (G0), the group with sports participation only during childhood (G1a), the group with sports participation only during adolescence (G1b), and the group with sports participation during both childhood and adolescence (G1c) in bone tissue, bone mineral density (full body, lumbar spine, forearm, and femoral neck), and fracture risk (major osteoporotic fractures and hip fractures)

Variable	G0 (n = 29) Mean \pm SD	G1a (n = 5) Mean \pm SD	G1b (n = 9) Mean \pm SD	G1c (n = 9) Mean \pm SD	F (df1, df2)	p
Bone tissue (kg)	1.83 \pm 0.66	2.23 \pm 1.00	2.28 \pm 0.90	2.17 \pm 0.72	0.974 (3, 12.1)	0.437
BMD FB (kg/cm ²)	0.925 \pm 0.08	0.972 \pm 0.10	1.013 \pm 0.09	1.005 \pm 0.07	3.49 (3, 12.9)	0.047*
BMD LS (kg/cm ²)	0.859 \pm 0.03	0.993 \pm 0.05	0.942 \pm 0.03	0.923 \pm 0.08	1.70 (3, 14.7)	0.211
BMD forearm (kg/cm ²)	0.409 \pm 0.07	0.440 \pm 0.05	0.412 \pm 0.16	0.445 \pm 0.17	0.406 (3, 12.7)	0.0752
BMD FN (kg/cm ²)	0.667 \pm 0.08	0.728 \pm 0.06	0.763 \pm 0.07	0.794 \pm 0.14	4.71 (3, 13.8)	0.018*
Major fractures (%)	4.90 \pm 2.80	3.70 \pm 1.59	2.53 \pm 1.02	3.02 \pm 2.79	4.42 (3, 14.1)	0.022*
Hip fractures (%)	1.49 \pm 1.60	1.42 \pm 1.53	0.36 \pm 0.25	0.83 \pm 1.33	4.80 (3, 12.7)	0.019*

* $p < 0.05$. G0: group without sports participation during childhood or adolescence; G1a: group with sports participation only during childhood; G1b: group with sports participation only during adolescence; G1c: group with sports participation during both childhood and adolescence; BMD: bone mineral density; FB: full body; LS: lumbar spine; FN: femoral neck.

venting falls and fractures by highlighting the importance of building a robust skeletal foundation during youth.

Subgroup analysis revealed that the benefits varied according to the developmental period during which sports participation occurred. Group G1c, which practiced sports during both childhood and adolescence, showed the highest femoral neck BMD values, whereas group G1b, with sports participation exclusively during adolescence, exhibited the lowest fracture risks, especially for major osteoporotic fractures. These findings suggest that adolescence may represent a critical period for consolidating bone adaptations induced by mechanical stimuli, consistent with the literature indicating puberty as the stage of greatest velocity of bone mass acquisition, influenced by hormonal and biological maturation changes (3). Considering that most Brazilian adolescents currently do not participate in sports activities and fail to meet minimum physical activity recommendations (20), it is necessary to develop and implement strategies that facilitate physical exercise across multiple settings, including schools and leisure-time activities.

Prioritizing physical activity during adolescence should therefore be considered a long-term investment in musculoskeletal health, with the potential to reduce the burden of osteometabolic diseases in the aging population.

Despite its cross-sectional and retrospective design, the present study used a validated self-report instrument to assess sports participation during childhood and adolescence, which has been widely applied in adult populations and has demonstrated high reproducibility in previous studies (11,12). In addition, the exclusion of participants who were currently active or very active helped isolate the potential long-term effects of early sports participation, thereby reducing confounding related to current physical activity levels.

Nevertheless, some limitations should be acknowledged. Owing to the cross-sectional and retrospective design, causal relationships cannot be established, and the findings should be interpreted as associations. The assessment of early sports participation relied on a dichotomous self-report measure (yes/no) encompassing broad developmental periods, which limited exposure precision because information regarding intensity, duration, type of sport, and mechanical loading characteristics was not collected and may have been subject to recall bias despite the high reproducibility of the instrument.

The sample size was relatively small, and subgroup analyses resulted in small numbers of participants, which may have reduced statistical power and contributed to instability in some estimates. In addition, recruitment through social media may have introduced

selection bias, with possible overrepresentation of individuals with greater digital literacy and healthier profiles, thereby limiting the generalizability of the findings. Important factors potentially influencing BMD throughout life—such as nutritional intake (eg, calcium and vitamin D), sun exposure, medication use, hormonal status, reproductive history, and menstrual characteristics—were not controlled for and should be addressed in future investigations.

Despite these limitations, the findings support the hypothesis that regular sports participation during growth is associated with more favorable bone health indicators during older age, reinforcing the relevance of early-life physical activity as a potential contributor to long-term skeletal integrity.

CONCLUSIONS

This study aimed to investigate whether participation in organized sports during childhood and adolescence is associated with bone health and fracture risk in older women. The findings indicate that women who reported early engagement in sports activities presented higher BMD values at the total body, lumbar spine, and femoral neck, as well as a lower estimated 10-year risk of major osteoporotic and hip fractures compared with those without such history. These findings suggest a positive association between early exposure to mechanical loading and skeletal parameters later in life.

Although the cross-sectional and retrospective design does not permit causal inference and potential recall bias should be considered, the findings suggest that participation in organized sports during youth may be associated with more favorable bone health outcomes in later life. Promoting structured physical activity during childhood and adolescence may therefore represent an important strategy within broader public health approaches aimed at supporting skeletal health throughout the lifespan. Future longitudinal and controlled studies including larger and more diverse populations are necessary to confirm these associations and to better elucidate the long-term relationship between early sports participation and bone health.

REFERENCES

1. Sagelv EH, Emaus N, Evensen E, Christoffersen T, Dennison E, Furberg AS, et al. Acquisition of peak bone mass in a Norwegian youth cohort: longitudinal findings from the Fit Futures study 2010-2022. *Arch Osteoporos* 2024;19:58. DOI: 10.1007/s11657-024-01414-2

2. Rempe J, Rosengren BE, Jehpsson L, Swärd P, Dencker M, Karlsson MK. Physical activity in late prepuberty and early puberty is associated with high bone formation and low bone resorption. *Front Physiol* 2022;13:828508. DOI: 10.3389/fphys.2022.828508
3. Zhang W, Wang X, Liu Y, He Q, Ding Q, Mei J, et al. Effects of exercise on bone mass and bone metabolism in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2024;15:1512822. DOI: 10.3389/fphys.2024.1512822
4. Metcalf KM, Letuchy EM, Levy SM, Janz KF. An 8-year longitudinal analysis of physical activity and bone strength from adolescence to emerging adulthood: the Iowa Bone Development Study. *Pediatr Exerc Sci* 2020;32:58-64. DOI: 10.1123/pes.2019-0090
5. Elhakeem A, Heron J, Tobias JH, Lawlor DA. Physical activity throughout adolescence and peak hip strength in young adults. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2013463. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13463
6. Proia P, Amato A, Drid P, Korovljev D, Vasto S, Baldassano S. The impact of diet and physical activity on bone health in children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:704647. DOI: 10.3389/fendo.2021.704647
7. Thomas JR, Nelson JK, Silverman SJ. Métodos de pesquisa em atividade física. 6th ed. Petersen RDS, translator. Porto Alegre: Artmed; 2012.
8. Benedetti TRB, Antunes PC, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski ÉL. Reproducibility and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in elderly men. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13:1116. DOI: 10.1590/S1517-86922007000100004
9. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. World Health Organization; 1991. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/40062>. [Accessed: 1 July 2025].
10. Tebar WR, Borges LO, Delfino LD, Mota J, Ritti-Dias RM, Christofaro DGD. Association of early sports participation with sedentary behavior in community-dwelling adults: the role of socio-demographic factors in a retrospective epidemiological study. *J Phys Act Health* 2023;20:374-84. DOI: 10.1123/jpah.2022-0540
11. Fernandes RA, Zanesco A. Early physical activity promotes lower prevalence of chronic diseases in adulthood. *Hypertens Res* 2010;33:926-31. DOI: 10.1038/hr.2010.106
12. Silva GC, Tebar WR, Lemes IR, Sasaki JE, Mota J, Ritti-Dias RM, et al. Can sports practice in childhood and adolescence be associated with higher intensities of physical activity in adult life? A retrospective study in community-dwelling adults. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:14753. DOI: 10.3390/ijerph192214753
13. Christofaro DGD, Tebar WR, Mota J, Delfino LD, Santos AB, Ritti-Dias RM, et al. Association of sports practice in childhood and adolescence with cardiac autonomic modulation in adulthood: a retrospective epidemiological study. *Sports Med Open* 2024;10:41. DOI: 10.1186/s40798-024-00707-7
14. Santos WR, Santos WR, Paes PP, Ferreira-Silva IA, Santos AP, Vercese N, et al. Impact of strength training on bone mineral density in patients infected with HIV exhibiting lipodystrophy. *J Strength Cond Res* 2015;29:3466-71. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001001
15. Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). Calculadora FRAX adaptada para a população brasileira. 2025. Available from: <https://abrasso.org.br/frax-brasil/>. [Accessed: 1 July 2025].
16. Albergaria BH, Zerbini CAF, Lazaretti-Castro M, Eis SR, Vilaca T, Johansson H, et al. A new FRAX model for Brazil. *Arch Osteoporos* 2023;18:1-8. DOI: 10.1007/s11657-023-01354-3
17. Zhao F, Su W, Sun Y, Wang J, Lu B, Yun H. Optimal resistance training parameters for improving bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2025;20:1-15. DOI: 10.1186/S13018-025-05890-1
18. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html>. [Accessed: 26 July 2025].
19. Guirguis-Blake JM, Perdue LA, Coppola EL, Bean SI. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2024;332:58-69. DOI: 10.1001/jama.2024.4166
20. Soares CAM, Leão OADA, Freitas MP, Hallal PC, Wagner MB. Tendência temporal de atividade física em adolescentes brasileiros: análise da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar de 2009 a 2019. *Cad Saúde Pública* 2023;39(10):e00063423. DOI: 10.1590/0102-311XPT063423

Original

Transición de pacientes con enfermedades metabólicas óseas de inicio pediátrico: variabilidad en el seguimiento y propuesta de densitometría ósea de transición

Berta Magallares-López¹, Concepción Mir-Perelló², Rosa Bou-Torrent³, Rocío Galindo-Zavala⁴, Mireia López-Corbeto⁵, M.^a Isabel González-Fernández⁶, Almudena Román-Pascual⁷, Belén Sevilla-Pérez⁸, Natalia Palmou-Fontana⁹, Paula Alcañiz-Rodríguez¹⁰, Marta Medrano-San Ildefonso¹¹, Juan Carlos Nieto-González¹², Laura Berholt⁹, Soledad Martínez-Regueira¹³, Jenaro Graña-Gil¹³; en representación del Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE)

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. ³Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁴Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁶Hospital Universitari i Politécnic La Fe. Valencia. ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ⁸Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ¹⁰Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ¹¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ¹²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹³Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

Resumen

Objetivos: evaluar la variabilidad en la transición de pacientes con enfermedades metabólicas óseas (osteoporosis infantil primaria, secundaria y baja masa ósea) desde unidades pediátricas a especialidades de adultos, y analizar el uso de densitometría ósea y la existencia de protocolos estructurados.

Material y métodos: se diseñó una encuesta de 17 preguntas dirigida a profesionales de las distintas especialidades implicadas en el seguimiento de los pacientes con enfermedades metabólicas óseas. Se distribuyó a través de las sociedades científicas: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, y Asociación Española de Pediatría. Se recogieron 147 respuestas y se realizó un análisis descriptivo.

Resultados: en la edad pediátrica, el seguimiento recaía principalmente en Reumatología (51 %) y Endocrinología (44 %). Tras la transferencia, predominaba Reumatología de Adultos (osteoporosis primaria 47,6 %, secundaria 44,5 %). En cuanto a las pérdidas de seguimiento, el 45 % de los encuestados desconocía si los pacientes seguían en control, el 17 % estimó una pérdida del 20-40 % y el 15 % del 0-20 %. Solo el 10 % disponía de protocolo formalizado. El 22 % realizaba densitometría ósea durante la transición y el 45 % utilizaba el mismo aparato en todas las etapas. En la edad pediátrica, las localizaciones exploradas incluían columna lumbar (55 %), cadera (27,4 %) y cuerpo entero (15 %). El uso de la cadera descendía al 19 % durante la transición, a pesar de su posible utilidad como referencia para la edad adulta.

Conclusiones: existe una importante heterogeneidad en el seguimiento y uso de densitometría ósea durante la transición. Proponemos el concepto de "densitometría ósea de transición" como estrategia aplicable para mejorar la continuidad asistencial en estos pacientes.

Palabras clave:

Densidad ósea.
Cuidados en la etapa de transición.
Adolescentes.
Estudios de seguimiento.
Osteoporosis.

Recibido: 25/01/2026 • Aceptado: 22/03/2026

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran que se ha empleado una herramienta de inteligencia artificial (ChatGPT) exclusivamente como apoyo en la mejora de la redacción y el estilo del texto.

Magallares-López B, Mir-Perelló C, Bou-Torrent R, Galindo-Zavala R, López-Corbeto M, González-Fernández MI, Román-Pascual A, Sevilla-Pérez B, Palmou-Fontana N, Alcañiz-Rodríguez P, Medrano-San Ildefonso M, Nieto-González JC, Berholt L, Martínez-Regueira S, Graña-Gil J; en representación del Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE). Transición de pacientes con enfermedades metabólicas óseas de inicio pediátrico: variabilidad en el seguimiento y propuesta de densitometría ósea de transición. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(2):65-71

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00117

Correspondencia:

Berta Magallares-López. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. San Quintí, 89. 08025 Barcelona
e-mail: berpauma@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es un periodo importante en la evolución del individuo, que abarca, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde los 10 hasta los 19 años (1). La adolescencia es una fase variable en la vida donde se forma la identidad personal (2) y que constituye un periodo especialmente delicado en el paciente crónico. Esto es debido a que confluyen características propias de esta fase, como la vulnerabilidad y el cuestionamiento de la autoridad, junto a otras asociadas a su enfermedad crónica, como la gradual adquisición de responsabilidad sobre su salud. Además, durante el periodo adolescente existe un mayor riesgo de aparición de conductas de riesgo (dietéticas, hábitos tóxicos, accidentes, etc.) que han de identificarse para su correcta prevención o tratamiento. Adicionalmente se ha descrito que en la adolescencia y durante la transferencia a las unidades de adultos existe un mayor riesgo de pérdida de seguimiento y fragmentación de las visitas médicas que en otros periodos de la vida (1).

La transición en las enfermedades crónicas es un proceso planificado que va más allá de la mera transferencia administrativa desde la atención pediátrica a las especialidades de adultos. El objetivo principal de este proceso es asegurar la continuidad de los cuidados, fomentar la autonomía progresiva del paciente y preservar su bienestar durante esta etapa de la vida (3). En los últimos años, este proceso ha cobrado un reconocimiento creciente, con la implementación de distintos modelos de transición adaptados a los sistemas de salud y a las características de cada patología crónica (3). En el ámbito de la reumatología pediátrica, se han desarrollado estrategias específicas de transición orientadas principalmente a la artritis idiopática juvenil (AIJ), con la creación de recomendaciones que incluyen coordinación entre equipos pediátricos y de adultos y herramientas de preparación del paciente para la autogestión de su enfermedad (4,5). Estas iniciativas han demostrado su utilidad para reducir las pérdidas de seguimiento, mejorar la adherencia terapéutica y facilitar una atención integral durante la edad adulta en enfermedades crónicas de inicio pediátrico (4-6).

A pesar de estos avances, la transición en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas óseas (EMO) de inicio pediátrico, como son la osteoporosis infantil primaria, secundaria y la baja masa ósea, sigue siendo un área poco desarrollada, tanto en la práctica clínica como en literatura relacionada, pese a la necesidad de prevenir complicaciones y fracturas. Recientemente, el proyecto TEAM, (Transición a la Edad Adulta de Pacientes con Enfermedades Metabólicas Óseas), que reunió a ocho sociedades científicas, presentó en 2023 unas recomendaciones para la transición en enfermedades metabólicas óseas, y un algoritmo práctico para su implementación, subrayando la necesidad

de coordinación de equipos multidisciplinares, planes individualizados y una implicación activa del paciente en el proceso (7). Sin embargo, este documento no detalla cómo debe realizarse el seguimiento clínico durante la transición, incluyendo aspectos clave como la densitometría ósea (DXA), lo que constituye un área de necesidad no cubierta.

La interpretación de la DXA en población pediátrica presenta diferencias relevantes respecto a la práctica habitual en adultos, tanto en la adquisición como en las regiones de interés evaluadas. Según las recomendaciones de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (8), en niños y adolescentes las localizaciones preferentes son la columna lumbar y el cuerpo entero sin cabeza (*total body less head*), esta última especialmente útil para la valoración global de la masa ósea y la composición corporal, y no empleada en la práctica densitométrica del adulto. Asimismo, la medición en la cadera no está recomendada de forma sistemática en población pediátrica, debido a limitaciones técnicas y de interpretación. Estas particularidades metodológicas condicionan la comparabilidad de los estudios densitométricos a lo largo del crecimiento y adquieren especial relevancia durante el periodo de transición a la edad adulta, cuando se produce el cambio de criterios diagnósticos y de regiones de interés evaluadas.

Por todo ello, nos proponemos conocer la situación actual de la transición de los pacientes con EMO en nuestro país mediante una encuesta dirigida a profesionales implicados en el manejo de estas enfermedades pediátricas y en adolescentes y adultos jóvenes, a través de las principales sociedades de ámbito nacional, cuyos objetivos, resultados y conclusiones se presentan en este trabajo.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la variabilidad en el proceso de transición de pacientes con enfermedades metabólicas óseas (osteoporosis infantil primaria, secundaria y baja masa ósea) desde unidades pediátricas a la atención de adultos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar las especialidades implicadas en el proceso de transición y seguimiento de estas patologías en edad pediátrica y adulta.
- Describir las prácticas actuales en densitometría ósea durante la edad pediátrica y la etapa de transición.

- Evaluar la existencia de protocolos estructurados relacionados con la transición en las EMO.
- Elaborar una propuesta conceptual de densitometría ósea de transición basada en los hallazgos obtenidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, basado en una encuesta nacional dirigida a profesionales implicados en el manejo de las EMO en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes.

A efectos del estudio, se consideró transición como el periodo comprendido entre el final del seguimiento en la consulta pediátrica y la consolidación del seguimiento en la atención especializada de adultos. Este proceso implica una preparación progresiva del adolescente con enfermedad crónica para su integración en el sistema asistencial de adultos y no debe limitarse únicamente al momento de la transferencia administrativa, sino que constituye un proceso planificado y gradual que se desarrolla durante la adolescencia y la etapa de adulto joven (9). En la mayoría de los sistemas sanitarios, la transferencia asistencial suele producirse entre los 14 y los 18 años.

Dicha encuesta fue diseñada específicamente para este estudio por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), tras la revisión de la literatura disponible sobre transición en enfermedades crónicas y recomendaciones nacionales recientes. El contenido fue consensuado por los investigadores antes de su difusión. El cuestionario incluía 17 preguntas cerradas (opción múltiple y dicotómicas) relativas al seguimiento clínico, el uso de densitometría ósea, las especialidades implicadas en el proceso de transición y la existencia de protocolos estructurados. También se incluyó una pregunta abierta destinada a identificar el centro y la ciudad de procedencia del encuestado. Sin embargo, debido a la heterogeneidad en la cumplimentación y a la falta de estandarización en las respuestas, no fue posible realizar un análisis fiable de las características de los centros participantes.

La encuesta completa se incluye como material suplementario (<https://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/files/525/ADMA1-00117-02.pdf>). Fue distribuida entre el primer y segundo trimestre de 2024 a través de las principales sociedades científicas nacionales relacionadas con el abordaje de las EMO: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Investigación Ósea y del Meta-

bolismo Mineral (SEIOMM) y Asociación Española de Pediatría (AEP). La recogida de respuestas se realizó de forma anónima mediante un formulario electrónico.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos obtenidos, expresando las variables categóricas en frecuencias absolutas y porcentajes. No fue posible estimar la tasa de respuesta global al no disponer del número exacto de profesionales que recibieron la invitación a través de las distintas sociedades científicas.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 147 respuestas válidas.

En cuanto a la especialidad de los encuestados, el 40 % correspondía a Pediatría General, el 21 % a Endocrinología Pediátrica, el 19 % a Reumatología Pediátrica y el 7,5 % a Reumatología de Adultos. Respecto al canal de difusión, el 58 % de los encuestados conocieron la encuesta a través de la AEP, el 25 % a través de la SERP, el 13 % mediante la SEEP y el 3 % a través de la SER, sin registrarse respuestas procedentes directamente de la SEIOMM. La distribución por sociedades científicas reflejó también diferencias en la efectividad de los canales de difusión empleados.

En relación con el seguimiento en la edad pediátrica, los pacientes con osteoporosis infantil (OPi) primaria eran atendidos principalmente por Reumatología Pediátrica (51,4 %) y Endocrinología Pediátrica (45,1 %), mientras que un 6,3 % de los encuestados señaló que no existía un seguimiento estructurado. Un patrón similar se observó en el seguimiento de la OPi secundaria (derivada de enfermedades o fármacos osteopenizantes). En cuanto a los pacientes con baja masa ósea (BMO) sin fracturas, la atención resultaba más variable con mayor participación de Pediatría General (13 %) y hasta un 11 % de profesionales que referían desconocer si se realizaba seguimiento o quién lo realizaba.

Los resultados sobre las respuestas de los encuestados en referencia al seguimiento por especialidades en edad pediátrica y edad adulta se pueden ver en la tabla I.

Tras la transferencia a la edad adulta, el seguimiento de estos pacientes recaía mayoritariamente en Reumatología de adultos, especialmente en los casos de osteoporosis primaria (47,6 %) y secundaria (44,5 %). Sin embargo, resultó llamativo que alrededor del 45 % de los encuestados desconociera si el paciente continuaba siendo atendido tras el alta de la consulta pediátrica, lo que evidencia una importante pérdida de trazabilidad.

En línea con esto, al analizar la percepción de los encuestados sobre la pérdida de seguimiento durante la transición, el 17 % estimó que entre un 20 % y un 40 % de los pacientes perdían el seguimiento,

Tabla I. Seguimiento de la patología metabólica ósea por especialidades

	OPI primaria, n (%)	OPI secundaria, n (%)	BMO, n (%)
Seguimiento por especialidades en edad pediátrica			
Reumatología Pediátrica	74 (51,4)	69 (47,6)	61 (41,8)
Endocrinología Pediátrica	65 (45,1)	64 (44,1)	66 (45,2)
Pediatría General	14 (9,7)	13 (9)	19 (13)
Reumatología	12 (8,3)	12 (8,3)	10 (6,8)
Nefrología	8 (5,6)	12 (8,3)	8 (5,5)
Otros	10 (7)	15(10,3)	14(11,6)
Ninguno	9 (6,3)	10 (6,9)	16 (11)
Seguimiento por especialidades en edad adulta			
Reumatología	70 (47,6)	65 (44,5)	44 (30,1)
Endocrinología	17 (11,6)	13 (8,9)	15 (10,3)
Medicina Interna	8 (5,4)	11 (7,5)	8 (5,5)
Medicina de Familia	9 (6,1)	7 (4,8)	20 (13,7)
Otros	0	2 (1,4)	0

OPI: osteoporosis Infantil; BMO: baja masa ósea.

y un 15 % consideró que la pérdida era inferior al 20 %. No obstante, más de la mitad de los encuestados (55 %) no supieron o no contestaron a esta pregunta, lo que refleja la falta de circuitos formales e incide en la dificultad para estimar la pérdida real de seguimiento en esta población.

En relación con la existencia de un protocolo estandarizado para la transición de pacientes con EMO, únicamente el 10 % de los centros contaban con un protocolo específico para osteoporosis infantil primaria, porcentaje que descendía hasta el 5,5 % en los casos de baja masa ósea sin fracturas (Fig. 1).

Respecto al uso de DXA en la población pediátrica, se observó una notable heterogeneidad en las regiones de interés exploradas. El 55 % de los encuestados refería solicitar DXA de columna lumbar en la edad infantil, mientras que solo un 15 % lo hacía de cuerpo entero y hasta un 27,4 % solicitaba DXA de cadera, que descendía hasta un 19 % durante el periodo de transición.

Por otro lado, aunque la transición estructurada solo estaba protocolizada en una minoría de centros, un 22 % de los profesionales refirió realizar DXA en el periodo de paso a adultos. En cuanto a la continuidad técnica, el 45 % de los encuestados indicó que el mismo densitómetro era utilizado durante la edad pediátrica, el periodo de transición y la etapa adulta, facilitando su interpretación evolutiva.

DISCUSIÓN

La transición en enfermedades crónicas de inicio pediátrico constituye una etapa especialmente sensible, durante la cual es fundamental garantizar la continuidad del seguimiento clínico. En el caso de las EMO, nuestros resultados muestran una notable variabilidad interhospitalaria en las especialidades implicadas tanto durante la edad pediátrica como tras la transferencia a especialidades de adultos. Esta heterogeneidad se acentúa durante el periodo de transición, donde se ha observado una falta de protocolos estructurados, en línea con publicaciones recientes de grupos nacionales, y ello a pesar de las recomendaciones ya propuestas (7). Esta situación se acompaña, además, de una pérdida significativa de trazabilidad de los pacientes tras el alta pediátrica.

Aunque la transición en enfermedades crónicas pediátricas ha sido ampliamente abordada en la literatura internacional, la evidencia específica centrada en enfermedades metabólicas óseas es limitada. Revisiones recientes destacan la ausencia de modelos estandarizados y la necesidad de recomendaciones específicas para patologías óseas de inicio pediátrico, así como la heterogeneidad en la organización de la transición (10). En patologías concretas como la osteogénesis imperfecta también se han descrito dificultades en la continuidad asistencial y variabilidad en la implementación de programas de transición (11,12). En conjun-

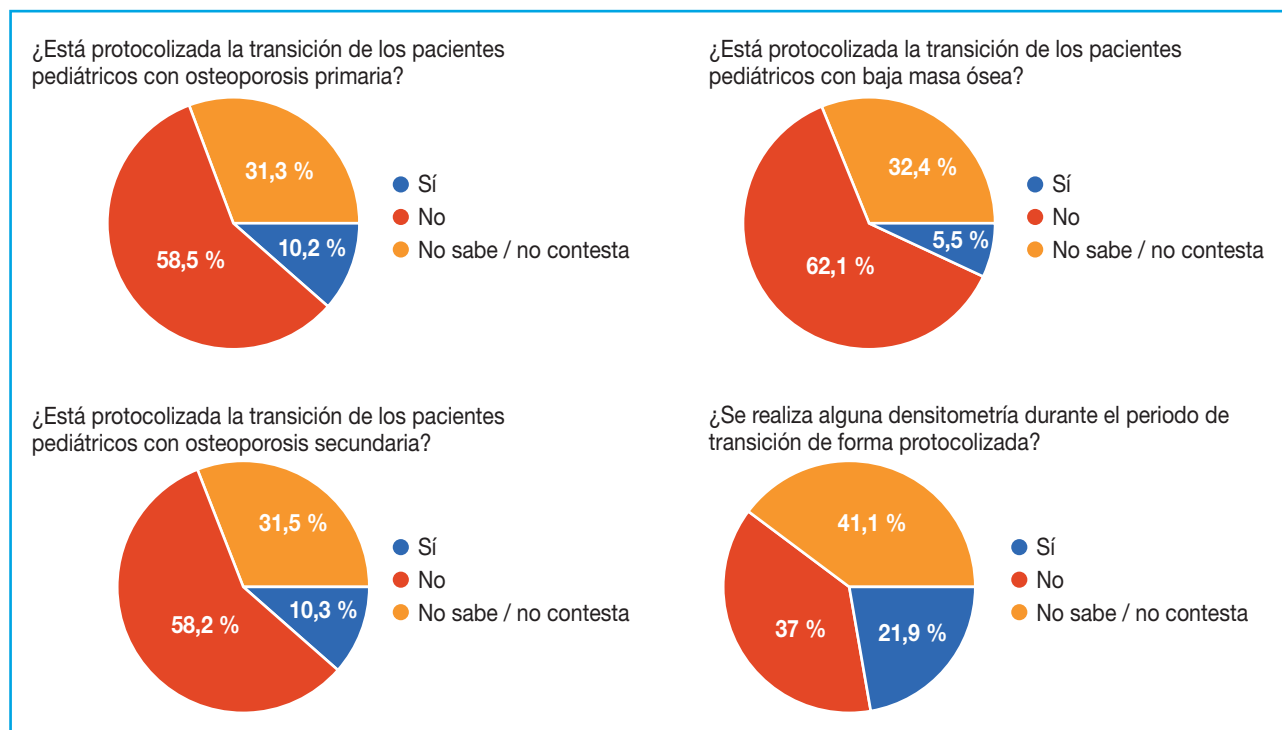


Figura 1. Protocolización de la transición de EMO.

to, estos datos sugieren que los retos observados en nuestro estudio no son exclusivos de nuestro entorno y refuerzan la necesidad de estrategias estructuradas para mejorar la continuidad asistencial en estas enfermedades.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio es la escasa sistematización en el uso de la DXA durante la transición. A pesar de tratarse de una herramienta clave para el diagnóstico y monitorización de las EMO, solo un 22 % de los encuestados refirió utilizarla de forma reglada en este contexto.

Llama especialmente la atención la disparidad en las regiones de interés exploradas en la edad pediátrica, así como la inclusión de localizaciones no recomendadas en esta población, como la cadera (8,13), cuyo uso duplicaba en frecuencia al del cuerpo entero, a pesar de que este último sí está indicado. Este hallazgo hace plantear la hipótesis de que, en algunos centros, podrían estar aplicándose protocolos propios del adulto, no adaptados a la edad pediátrica.

En este sentido, resulta también llamativo que el porcentaje de encuestados que solicitaban DXA de cadera descendiera del 27 % en la edad pediátrica al 19 % durante la transición, cuando esta localización podría tener utilidad en la evaluación prospectiva densitométrica en la edad adulta, permitiendo disponer de un punto de referencia inicial.

Por otro lado, solo el 45 % de los centros indicó emplear el mismo densitómetro en todas las etapas asistenciales, lo que limita la comparabilidad longitudinal de los resultados y su interpretación evolutiva.

Estos datos refuerzan la necesidad de incidir en una estrategia compartida entre las distintas especialidades médicas implicadas en el proceso de transición.

En este sentido, desde nuestro grupo de trabajo, proponemos el concepto de "DXA de transición" (Tabla II), entendida como una evaluación planificada que actúe como puente técnico y clínico entre las etapas pediátrica y adulta, garantizando la continuidad diagnóstica y facilitando la toma de decisiones terapéuticas a medio y largo plazo. La DXA de transición debería formar parte de un protocolo estructurado de transición. No obstante, en ausencia de este, podría aplicarse igualmente en adolescentes con EMO en los que se sospeche su persistencia en la edad adulta. La DXA de transición integraría las regiones de interés propias de la edad pediátrica y de la edad adulta, utilizando un *software* pediátrico para su interpretación, e incluiría las regiones: vertebral, cuerpo entero sin cabeza y cadera. Asimismo, se debería garantizar que las exploraciones densitométricas se realicen en el mismo aparato, a fin de permitir una comparación válida a lo largo del tiempo.

El periodo de edad en el que debería aplicarse esta DXA de transición no ha sido aún establecido, pero desde una perspectiva fisiopatológica, podría exten-

Tabla II. Densitometría ósea de transición*

Hasta pubertad (12-16 años)	DXA pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> – Columna lumbar – Cuerpo total sin cabeza (considerar ajustes necesarios por talla)
De 12-16 a 20 años	DXA de transición	<ul style="list-style-type: none"> – Columna lumbar – Cuerpo total sin cabeza – Fémur proximal
De 20 años en adelante	DXA adultos	<ul style="list-style-type: none"> – Columna lumbar – Fémur proximal
*Es de interés que se realice siempre en el mismo densitómetro.		

derse hasta la adquisición del pico de masa ósea, lo que suele ocurrir en torno a los 20 años (14,15). Las posiciones oficiales de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (8) reconocen las particularidades de la evaluación densitométrica en población adolescente, así como la complejidad del cambio de criterios diagnósticos al alcanzar la edad adulta, pero no definen una estrategia específica para el periodo de transición. En este contexto, nuestra propuesta de “DXA de transición” se alinea con dichas posiciones oficiales, integrando de forma estructurada las regiones pediátricas y adultas, y pretende cubrir un vacío práctico en el seguimiento densitométrico longitudinal de estos pacientes.

Consideramos que esta propuesta puede constituir un primer paso hacia la protocolización del seguimiento densitométrico en pacientes con EMO, contribuyendo a mejorar la continuidad asistencial y la calidad del cuidado a lo largo del ciclo vital. Esta propuesta deberá ser valorada en estudios prospectivos que evalúen su viabilidad y aplicabilidad clínica.

Este estudio presenta limitaciones propias de su diseño basado en encuestas. Existe un posible sesgo de selección, ya que los profesionales que respondieron podrían estar más interesados en la transición en EMO, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Además, las respuestas reflejan la percepción individual y no datos clínicos auditados, por lo que podrían no representar fielmente la práctica real. El cuestionario fue diseñado específicamente para este estudio y no fue sometido a un proceso formal de validación externa, lo que podría influir en la reproducibilidad de los resultados. No obstante, su contenido fue consensuado por un grupo de expertos en EMO tras la revisión de la literatura disponible.

Aunque la encuesta se difundió a través de varias sociedades científicas, no se puede asegurar una representatividad homogénea de todos los ámbitos asistenciales ni del territorio nacional. Asimismo, no fue posible estimar la tasa de respuesta global, dado

que la encuesta fue difundida a través de distintas sociedades científicas sin acceso al número exacto de profesionales que recibieron la invitación. Por último, aunque se incluyó una pregunta abierta para identificar el hospital o centro de trabajo, la variabilidad en la cumplimentación impidió categorizar de forma homogénea el nivel asistencial (hospital terciario, comarcal, etc.) o realizar un análisis comparativo entre centros. Futuros estudios deberían incorporar variables estructuradas que permitan analizar estas diferencias organizativas

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo evidencian una considerable heterogeneidad en el proceso de transición de los pacientes con EMO de inicio pediátrico, tanto en la organización del seguimiento como en el uso de herramientas diagnósticas como la DXA. Esta variabilidad, junto con la falta de protocolos estructurados y la limitada trazabilidad tras el alta pediátrica, subraya la necesidad de mejorar la coordinación entre especialidades.

Nuestros resultados ponen además de manifiesto una notable variabilidad en la práctica densitométrica durante la edad pediátrica y el periodo de transición, incluyendo el uso de regiones de interés no recomendadas en población pediátrica y la ausencia de continuidad técnica en un número relevante de centros. Estos hallazgos sugieren una aplicación heterogénea de las recomendaciones existentes y refuerzan la necesidad de estrategias compartidas que faciliten la interpretación longitudinal de la masa ósea desde la edad pediátrica hasta la edad adulta.

Como respuesta a esta necesidad, proponemos el concepto de “DXA de transición” como herramienta clave para garantizar la continuidad diagnóstica entre la etapa pediátrica y la adulta. Además de su valor clínico, la DXA de transición podría representar un primer paso sencillo y factible de implementar en aquellos centros que aún no disponen de un protocolo formal de transición, favoreciendo así una atención más homogénea y de mayor calidad en esta población vulnerable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Southall DP, Burr S, Smith RD, Bull DN, Radford A, Williams A, et al. The Child-Friendly Healthcare Initiative (CFHI): Healthcare provision in accordance with the UN Convention on the Rights of the Child. *Pediatrics* 2000;106(5 1):1054-64. DOI: 10.1542/PEDS.106.5.1054

2. Richards M, Vostanis P. Interprofessional perspectives on transitional mental health services for young people aged 16-19 years. *J Interprof Care* 2004;18(2):115-28. DOI: 10.1080/13561820410001686882
3. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, O'Neill PM, Clowes M, McDonagh J, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD009794.pub2
4. Lawson EF, Mellins ED. Paediatric rheumatic diseases: Navigating the transition from paediatric to adult care. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(3):138-9. DOI: 10.1038/NRRHEUM.2017.16
5. De Oliveira RJ, Kishimoto ST, de Souza DP, Fernandes PT, Marini R, Appenzeller S. The importance of transition from pediatric to adult rheumatology care in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 155-61. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1865157
6. García-Rodríguez F, Raygoza-Cortez K, Moreno-Hernandez L, García-Pérez R, Garza Lopez LE, Arana-Guajardo AC, et al. Outcomes of transitional care programs on adolescent chronic inflammatory systemic diseases: systematic review and meta-analyses. *Pediatric Rheumatology*. BioMed Central Ltd; 2022. DOI: 10.1186/s12969-022-00670-1
7. Casado E, Gómez-Alonso C, Pintos-Morell G, Bou-Torrent R, Barrera-Bonis AC, Torregrosa JV, et al. Transition of patients with metabolic bone disease from paediatric to adult healthcare services: current situation and proposals for improvement. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1). DOI: 10.1186/s13023-023-02856-6
8. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom* 2019;22(4):453-71. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.07.001
9. McDonagh JE. Growing up and moving on: transition from pediatric to adult care. *Pediatr Transplant* 2005 Jun;9(3):364-72. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2004.00287.x
10. Ross J, Bowden MR, Yu C, Diaz-Thomas A. Transition of young adults with metabolic bone diseases to adult care. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;17:14:1137976. DOI: 10.3389/fendo.2023.1137976
11. Dogba MJ, Rauch F, Wong T, Ruck J, Glorieux FH, Bedos C. From pediatric to adult care: Strategic evaluation of a transition program for patients with osteogenesis imperfecta. *BMC Health Serv Res* 2014;14(1):489. DOI: 10.1186/s12913-014-0489-1
12. Celli L, Garrelfs MR, Sakkers RJB, Elting MW, Celli M, Bökenkamp A, et al. Adapting to Adulthood: A Review of Transition Strategies for Osteogenesis Imperfecta. *Calcified Tissue International*. Springer; 2024. p. 960-75. DOI: 10.1007/s00223-024-01305-1
13. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The revised 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom* 2014;17(2):225-42. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.003
14. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, editor; Sociedad Española de Reumatología. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. Madrid: Elsevier; 2014. Disponible en: [https://www.bing.com/search?q=Reumatolog %c3 %ada+SSEd.+Manual+de+Enfermedades+ %c3 %93seas2010.+512+p.&FORM=HDRSC1](https://www.bing.com/search?q=Reumatolog+%c3%ada+SSEd.+Manual+de+Enfermedades+%c3%93seas2010.+512+p.&FORM=HDRSC1)
15. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016;27(4):1281-386. DOI: 10.1007/S00198-015-3440-3

Comunicación Breve

Can the BES TEST help in assessing the risk of fragility fractures in patients with normal or osteopenic DEXA T-score?

Gianantonio Saviola¹, Lul Abdi-Ali¹, Clara Zambarda¹, Manuela Imperadori², Luigi Negro², Alessandra Nicolosi³, Francesca Cosmi⁴

¹Rheumatology Unit, and ²Department of Radiology. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS. Institute of Castel Goffredo. Mantua, Italy. ³M2TEST srl. Trieste, Italy. ⁴Department of Engineering and Architecture. University of Trieste. Trieste, Italy

Abstract

Introduction: osteoporosis is characterized by reduced bone mass and deterioration of bone microarchitecture, leading to bone fragility. Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), which measures bone mineral density (BMD), is considered the gold standard for the diagnosis of osteoporosis and osteopenia. However, BMD is only one among several fracture risk factors. Consequently, DEXA should be associated with fracture risk assessment tools (FRAX, DeFRA, or FRA-HS). Therefore, the development of additional tests capable of measuring trabecular structure properties (quality), rather than only bone density, is needed.

Methods: the Bone Elastic Structure Test (BES TEST) is a CE-marked, registered software medical device that measures bone elastic response to loads. It is based on an internationally patented method using high-definition digital radiographs of the proximal epiphysis of 3 fingers to investigate the biomechanical functionality of the trabecular structure in terms of its contribution to bone strength.

Results: the main objective of the study is to assess the reliability and performance of the BES TEST in patients with fragility fractures and normal or osteopenic DEXA T-scores. Previous data suggest that the BES TEST could be a useful complementary tool for completing fracture risk assessment. Therefore, we conducted a randomized controlled trial in which 50 female patients, divided into 2 groups (25 nonfractured and 25 recently fractured), underwent baseline lumbar spine, femoral, and femoral neck DEXA, together with a baseline BES TEST. Both examinations were repeated after 18 to 24 months, with the addition of spine morphometry.

Conclusions: preliminary data confirm the reliability and reproducibility of both DEXA T-score and BSI T-score. The expected result is confirmation that BSI, associated with DEXA and FRAX-score or DeFRA-score, can help assess the risk of fragility fractures.

Keywords:
 BES TEST.
 Osteoporosis.
 Osteopenia.
 Fragility fractures.
 DEXA.

Received: 10/23/2025 • Accepted: 02/05/2026

Authors' contributions: Conceptualization: Saviola and Cosmi; methodology: Saviola; patient recruitment: Abdi-Ali and Zambarda; radiology: Imperadori and Negro; software: Nicolosi; writing, review, and editing: Saviola, Cosmi, and Nicolosi.

Acknowledgments: The authors thank Laura Comini for the English revision of the manuscript.

Funding: This work was supported by the "Ricerca Corrente" Funding scheme of the Ministry of Health, Italy.

Conflict of interest: Saviola, Abdi-Ali, Zambarda, Imperadori, and Negro declare no conflict of interest related to the current manuscript. Nicolosi and Cosmi are involved in M2TEST srl, the company that markets the BES TEST.

Artificial intelligence: The authors declare that they did not use artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the preparation of this article.

Saviola G, Abdi-Ali L, Zambarda C, Imperadori M, Negro L, Nicolosi A, Cosmi F. Can the BES TEST help in assessing the risk of fragility fractures in patients with normal or osteopenic DEXA T-score? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2026;18(2):72-76

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00106

Correspondence:

Gianantonio Saviola. Rheumatology Unit. Istituti Clinici Scientifici Maugeri - IRCCS. Via Ospedale, 36. 46042 Castel Goffredo, Mantua, Italy
 e-mail: gianantonio.saviola@icsmaugeri.it

INTRODUCTION

Osteoporosis (OP) is a condition characterized by reduced bone mass and deterioration of bone microarchitecture. This process leads to bone fragility and a consequent high probability of fractures. Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), which measures bone mineral density (BMD), is considered the gold standard for the diagnosis of osteoporosis and osteopenia. DEXA expresses results in terms of T-score, a statistical value indicating the number of standard deviations below the average value of young White adults. BMD is commonly measured at the lumbar spine, left femur, and left femoral neck. Wrist BMD can also be measured when both femurs are unavailable (eg, because of bilateral prostheses), whereas DEXA total-body scanning is currently limited to the study of sarcopenia through the measurement of muscle mass and body fat mass (1,2).

According to WHO criteria, 4 different degrees of bone mineral density can be defined: a) normal, when the BMD value is within 1 standard deviation of the T-score reference range (T-score ≥ -1); b) osteopenia, when the BMD value is between 1 and 2.5 standard deviations below the young adult mean; c) osteoporosis, when the BMD value is 2.5 standard deviations below the young adult mean; and d) severe osteoporosis (or established osteoporosis), when the BMD value is 2.5 standard deviations below the young adult mean and 1 or more fragility fractures have occurred. Fragility fractures are the consequence of low-energy trauma, defined according to WHO criteria as a fall from standing height (1,3,4). The correct densitometric diagnosis is based on the lowest T-score found in the spine, femur, or femoral neck (5,6). However, it is clear that BMD is only 1 among several fracture risk factors. For this reason, DEXA should be associated with fracture risk assessment tools.

FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, developed in 2008 by the Centre for Metabolic Bone Diseases of the University of Sheffield; the Italian version was revised in 2013) (7), DeFRA (software developed by the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases in 2012 and recently revised), and FRAHS (developed by the Italian Society for General Practitioners in 2017) (8,9) are currently used alongside DEXA to estimate the risk of major fractures. These algorithms are designed to predict the 10-year fracture risk based on the most common and severe risk factors for fragility fractures: spine and femoral BMD, smoking, daily alcohol intake (> 3 units), previous fragility fractures, corticosteroid use (daily dose), arthritis or chronic inflammatory connective tissue diseases, age at menopause, low body weight (BMI < 18.5), and family history of major osteoporotic fractures. Clearly, DEXA can evaluate only BMD, but not bone quality; therefore, alterations in bone microarchitecture are probably responsible for the high number of fragility fractures occurring in patients with osteopenia (10,11).

Given that DEXA alone cannot be considered a reliable predictive tool for preventing fragility fractures, the development of additional tests capable of measuring trabecular structure properties (quality), rather than only bone density, is needed.

TBS (Trabecular Bone Score) is a textural index of bone microarchitecture derived from DEXA images. It analyzes gray-level variations in the lumbar spine, providing information regarding trabecular bone microarchitecture (12).

However, TBS remains under discussion because of several limitations. It can only be applied to lumbar spine DEXA images, which are themselves limited by the frequent presence of osteophytes and aortic calcifications (13,14).

Conversely, the Bone Elastic Structure Test (BES TEST) measures the elastic response of bone to loading. Based on a direct discrete numerical approach (15), the BES TEST analyzes low-dose (< 0.005 mSv) planar radiographic projections of the proximal epiphysis of the first phalanx of the hand to perform a noninvasive biomechanical evaluation of trabecular bone microarchitecture through engineering simulations of load application, thereby quantifying pathological alterations in bone microarchitecture (16). BES TEST is a CE-marked, registered software medical device based on an internationally patented method. The BES TEST software processes radiographic images by transforming them into numerical structural models that are used to simulate compression loading through the Cell Method approach, which is highly effective in terms of robustness, computation time, memory requirements, and accuracy of results (17,18).

The simulation outcomes are combined into an index, the Bone Structure Index (BSI), which reflects the ability of trabecular bone structure to absorb loads (19). The BES TEST outputs are independent of bone mineral density as measured by DEXA (19).

Because of the clear visualization of trabecular structure on standard radiographs, the proximal phalanges of the second, third, and fourth fingers are used as the most suitable regions for evaluation (19). The outcomes obtained with the BES TEST are expressed as BSI T-scores. As with DEXA, these data are derived by comparing the patient's BSI with the average BSI of young White women aged 22 to 45 years and calculating the difference in number of SDs (20).

Previous studies suggest that the BSI T-score may predict fracture risk over the subsequent 3 years and that a value below -1.4 could represent the cutoff point (19). Moreover, no correlation has been observed between BSI and DEXA T-score (20).

For these reasons, we performed a randomized controlled trial to assess the reliability of the BES TEST in patients with fragility fractures and normal or osteopenic DEXA T-scores.

PARTICIPANTS, STUDY DESIGN, MATERIAL, AND METHODS

We conducted a clinical trial approved by the Ethics Committee of Istituti Clinici Scientifici Maugeri - IRCCS, Pavia (EC2387; February 4, 2020). The study was conducted in full compliance with the principles outlined the Declaration of Helsinki.

Fifty consecutive female outpatients were enrolled and divided into 2 groups. Group A consisted of 25 female patients with no history of recent fragility fractures, whereas group B consisted of 25 female patients with a recent fragility fracture. Sample size calculation was also approved by the same ethics committee on the basis of previous data.

All patients underwent baseline lumbar spine, femoral, and femoral neck DEXA (Hologic QDR 4500 densitometer) together with a baseline BES TEST. Both examinations were repeated after 18 to 24 months, with the addition of spine morphometry.

BES TEST performance characteristics were as follows: intraoperator CV, 0.06; 95 %CI, ± 8 BSI; interoperator CV, 0.11; 95 %CI, ± 10.8 BSI (21), in line with current OP diagnostic standards.

Inclusion criteria were female sex, age between 40 and 75 years, and lumbar and femoral DEXA T-scores > -2.5 SD.

Exclusion criteria included treatment with glucocorticoids or antiosteoporotic drugs.

The trial began in 2020 but was interrupted because of the COVID-19 pandemic, resulting in the dropout of 3 patients. At present, 44 patients have completed the study and follow-up.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical comparisons between groups were performed using the unpaired Student *t* test. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

Currently, we are collecting data and analyzing the final patient cohort. Furthermore, all patients are being contacted to update their clinical status. We are particularly interested in determining whether: a) they experienced a new fragility fracture during the year following the second BES TEST and DEXA evaluation; b) they are currently receiving treatment for osteoporosis; c) new fracture risk factors have been identified; d) they have experienced falls; and e) they have undergone a new DEXA scan, morphometric evaluation, or other relevant blood or urine tests.

RESULTS

Preliminary data showed that, at baseline and after 18 to 24 months, no significant differences were observed in DEXA T-scores between the fractured (F) and nonfractured (NF) groups; $p = 0.09$. In contrast, the BSI T-score differed significantly between the F and NF groups; $p = 0.0001$.

No significant differences were observed in femoral neck DEXA T-scores at baseline vs 18- to 24-month follow-up. Similarly, no significant differences were found in femoral DEXA T-scores or spine DEXA T-scores between baseline and follow-up evaluations.

In group B (fractured patients), no significant differences were observed in BSI T-score between baseline and 18- to 24-month follow-up. Likewise, no significant differences were detected in femoral neck DEXA T-scores, femoral DEXA T-scores, or spine DEXA T-scores between baseline and follow-up assessments (Fig. 1).

DISCUSSION

The BES TEST does not measure bone quantity but rather evaluates the elastic structural integrity and biomechanical competence of bone, thereby providing insight into functional bone strength. By focusing on trabecular bone elasticity, bone alterations can be monitored within weeks. BES TEST complements den-

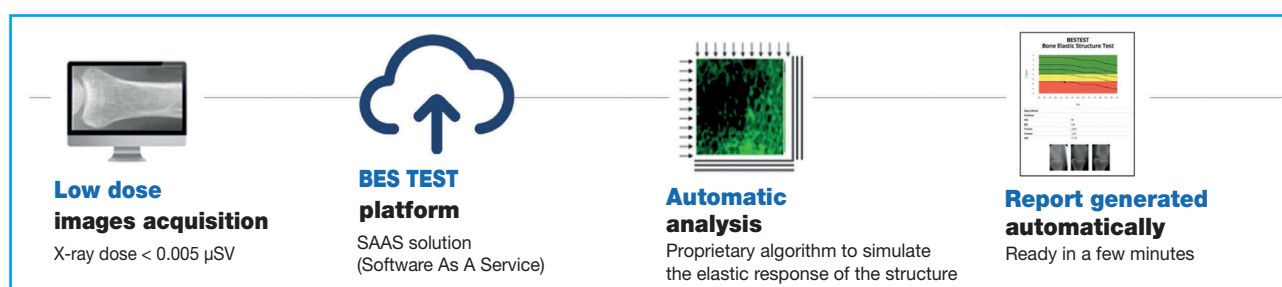


Figure 1. BES TEST workflow.

sitometry as a low-dose monitoring tool for bone follow-up (20) in rheumatology (22), oncology (23), nephrology (24), and rare diseases (25).

Evidence from a small study applying the test to both the hand and foot demonstrated similar trends across anatomical sites, indicating sensitivity to systemic physiological changes and supporting the concept that skeletal fragility reflects a generalized condition rather than a site-specific phenomenon ("La valutazione della Bone Elastic Structure (BESTEST™) in segmenti scheletrici sottoposti a diverso carico," oral presentation at the SIOMMMS National Conference 2022; abstract unpublished).

This concept is further supported by studies showing strong correlations between hand bone measurements and fracture-relevant skeletal sites. Bone mineral density assessed at peripheral hand bones correlates with femoral neck DEXA values, and quantitative ultrasound measurements at the finger phalanges can effectively assess fracture risk and detect age-related bone changes, with diagnostic sensitivity comparable to lumbar densitometry (26-28).

In a previous study (20), 351 consecutive White women were enrolled in a population study and contacted after a 3-year follow-up period to evaluate the incidence of fragility fractures; 166 of 351 responded to follow-up contact.

A total of 91 out of 351 patients experienced fractures, whereas 75 remained fracture-free. Fractured patients were slightly older than nonfractured patients; $p = 0.00485$. Body mass index (BMI) was similar between groups; $p = 0.1243$, and no correlation was found between BMI and BSI T-score in either group.

The mean BSI T-score was -1.5 (range, -3.4 to 0.8) in fractured patients and -0.4 (range, -3.2 to 2.4) in nonfractured patients. These findings suggested that the BSI T-score may predict fracture risk during the following 3 years and that patients with values below -1.4 should undergo careful evaluation (20).

In 2020, we published the first pilot study comparing BES TEST with DEXA (22). We enrolled 9 patients younger than 74 years with recent fragility fractures despite normal or osteopenic femoral neck T-scores on DEXA evaluation (group A). Conversely, group B consisted of volunteer female patients who had undergone DEXA and BES TEST evaluations in 2015 during the Trieste NEXT 2015 event (Ethics Committee of the University of Trieste approval No. 66, November 11, 2015).

All patients in both groups were analyzed according to the previously described BES TEST method, and results were expressed as mean \pm SD. Comparisons between groups were performed using the unpaired Student t test. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

In that second study (22), we confirmed that no correlation exists between BSI and DEXA T-score. Moreover, fractured patients showed significantly lower BSI T-scores compared with femoral neck DEXA T-scores. In contrast, nonfractured patients had normal BSI T-scores despite osteopenic femoral neck DEXA T-scores (22). Indeed, fracture risk in these patients may be more accurately assessed by combining DEXA with FRAX or DeFRA algorithms (28).

CONCLUSIONS

Current clinical recommendations suggest treatment of nonfractured osteoporotic patients only when FRAX or DeFRA indicate a substantial fracture risk, in order to avoid overtreatment and the consequent increase in adverse effects (29,30).

Because a high proportion of fragility fractures occur in patients with normal or osteopenic DEXA T-scores, this phenomenon is probably related to the limited ability of DEXA to distinguish and quantify bone quality. This limitation is especially evident in patients with secondary osteoporosis, such as those receiving chronic glucocorticoid therapy. Preliminary data from our trial confirm the reliability and reproducibility of both DEXA T-score and BSI T-score measurements. The expected outcome is confirmation that BSI, when combined with DEXA and FRAX or DeFRA scores, may improve the assessment of fragility fracture risk.

BES TEST should be further investigated to determine its ability to detect rapid skeletal changes during pharmacologic treatment, particularly in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. In these conditions, inflammation combined with glucocorticoid therapy may rapidly induce bone fragility that DEXA alone is unable to identify. Therefore, BES TEST could represent a valuable complementary tool, potentially helping to tailor pharmacologic therapy and, when necessary, rehabilitation programs aimed at reducing fall risk.

LIMITATIONS

The small sample size represents a clear limitation of this study. Additional trials involving larger patient populations are required.

REFERENCES

1. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68(1):1-39. DOI: 10.4081/reumatismo.2016.870

2. Voegelé D, Otto S, Sollmann N, Haggmüller B, Wolf D, Beer M, et al. Sarcopenia - Definition, Radiological Diagnosis, Clinical Significance. *Rofo* 2023;195(5):393-405. DOI: 10.1055/a-1990-0201
3. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4(6):368-81. DOI: 10.1007/BF01622200
4. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva, Switzerland). (2003). Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. World Health Organization. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42841>
5. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94(6):646-50. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-e
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23-57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y
7. Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporos Int* 2022;33(10):2103-36. DOI: 10.1007/s00198-022-06435-6
8. Adami G, Biffi A, Porcu G, Ronco R, Alvaro R, Bogini R, et al. A systematic review on the performance of fracture risk assessment tools: FRAX, DeFRA, FRA-HS. *J Endocrinol Invest* 2023;46(11):2287-97. DOI: 10.1007/s40618-023-02082-8
9. Piscitelli P, Chitano G, Johansson H, Brandi ML, Kanis JA, Black DM. Updated fracture incidence rates for the Italian version of FRAX®. *Osteoporos Int* 2013;24(3):859-66. DOI: 10.1007/s00198-012-2021-y
10. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17(9):1404-9. DOI: 10.1007/s00198-006-0135-9
11. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787-93.
12. Rajaei A, Amiri A, Farsad F, Dehghan P. The Correlation between Trabecular Bone Score and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Patients with Normal and High Body Mass Index. *Iran J Med Sci* 2019;44(5):374-81. DOI: 10.30476/IJMS.2019.45413
13. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29(3):518-30. DOI: 10.1002/jbmr.2176. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2017;32(11):2319. DOI: 10.1002/jbmr.3218
14. Biamonte F, Pepe J, Colangelo L, Desideri G, Ettorre E, Nieddu L, et al. Assessment of trabecular bone score (TBS) in the prediction of vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2025;190:117307. DOI: 10.1016/j.bone.2024.117307
15. Tonti E. A Direct Discrete Formulation of Field Laws: The Cell Method. *Computer Modeling in Engineering & Sciences* 2001;2(2):237-58. DOI: 10.3970/cmcs.2001.002.237
16. Cosmi F. Numerical Evaluation of Trabecular Bone Alterations: A Cell Method Application. *Tech Science Press. Molecular & Cellular Biomechanics* 2015;12(2):87-105. DOI: 10.3970/mcb.2015.012.087
17. Cosmi F, Dreossi D. The application of the cell method in a clinical assessment of bone fracture risk. *Acta Bioeng Biomech* 2007;9:35-9.
18. Tonti E, Zarbonello F. Algebraic formulation of elastostatics: the Cell Method. *Comput Model Eng Sci* 2009;39:201-36.
19. Cosmi F, Nicolosi A, Zatta G. Osteoporosis risk factors and bone microstructure evaluation: a population breakdown. *Materials Today Proceedings* 2018;5(13 part 2):26772-7. DOI: 10.1016/j.matpr.2018.08.150
20. Cosmi F, Gentile S, Carrato S. A 3 -year follow-up study on bone structure elastic quality- *Materials Research Proceedings* 2023;26:275-80.
21. Cosmi F, Dal Maso A. BESTEST™ accuracy evaluation by means of 3D-printed phantom. *Journal of Mechanical Engineering Science* 2022;237(8). DOI: 10.1177/09544062221133675
22. Saviola G, Sacco S, Saibene L, Abdi-Ali L. BESTEST analysis in patients with normal or osteopenic DEXA. *Minerva Med* 2019;110(6):597-9. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06079-8
23. Saracchini S, et al. BES TEST: a new diagnostic opportunity for bone structure evaluation in oncology. *The Breast* 2019;44S1:S79-S142. DOI: 10.1016/S0960-9776(19)30428-X
24. Ferraro P, et al. Evaluation of the bone elastic structure in persons with and without chronic kidney disease on dialysis. *Dial Transplant* 2021;351:445. DOI: 10.1093/ndt/gfab096.003
25. Cosmi F, Dreossi D. Numerical and experimental structural analysis of trabecular architectures. *Meccanica* 2006;(1):85-93. DOI: 10.1007/s11012-006-9024-8
26. Wilczek ML, Kälvesten J, Algulin J, Beiki O, Brismar TB. Digital X-ray radiogrammetry of hand or wrist radiographs can predict hip fracture risk--a study in 5,420 women and 2,837 men. *Eur Radiol* 2013;23(5):1383-91. DOI: 10.1007/s00330-012-2706-9
27. Dhainaut A, Rohde G, Hoff M, Syversen U, Haugeberg G. Phalangeal densitometry compared with dual energy X-ray absorptiometry for assessment of bone mineral density in elderly women. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(12):1789-95. DOI: 10.1089/jwh.2010.2682
28. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* 2022;43(2):240-313. DOI: 10.1210/edrv/bnab028
29. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittos NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2022;17(1):58. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5. Erratum in: *Arch Osteoporos* 2022;17(1):80. DOI: 10.1007/s11657-022-01115-8
30. Hall SF, Wright NC, Wolinsky FD, Lou Y, Edmonds S, Roblin D, et al. The prevalence of overtreatment of osteoporosis: results from the PAADRn trial. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):103. DOI: 10.1007/s11657-018-0517-6

Imagen en Osteología

Osteopetrosis: hallazgos radiológicos característicos

Irene Martín Martín, Isabel Peinado Ruiz, Laura Estepa Díaz, Rafael Cáliz Cáliz

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Presentamos imágenes correspondientes a una mujer de 40 años que es valorada en el Servicio de Reumatología, con diagnóstico de osteopetrosis. Antecedentes en familiares de primer grado (madre y dos hijas) afectados. El diagnóstico fue establecido en la adolescencia y, desde entonces, ha sufrido múltiples fracturas óseas (metatarsos, costillas, hombro izquierdo, fémur derecho).

En el estudio analítico solicitado se apreciaron parámetros de metabolismo óseo dentro de la normalidad, incluyendo calcio 9,4 mg/dL (valor normal: 9,0-10,5 mg/

dL), fósforo 3,6 mg/dL (2,7-4,5 mg/dL), fosfatasa alcalina 82 U/L (40-120 U/L), 25-hidroxivitamina D 42 ng/mL (30-100 ng/mL) y PTH 38 pg/mL (15-65 pg/mL). El hemograma mostró anemia (Hb 9 g/dL; valor normal: 12-16 g/dL). El estudio genético reveló una mutación en el gen *CLCN7*:C.857G>A p(Arg286Gln).

En radiografía simple se observaron hallazgos característicos de osteopetrosis, como el aumento difuso de la densidad ósea, con borrado de la diferenciación entre cortical y médula ósea, engrosamiento trabecular y esclerosis generalizada (Figs. 1 y 2).



Figura 1. Radiografías simples correspondientes a una paciente con osteopetrosis autosómica dominante tipo II. A. Radiografía anteroposterior de ambas rodillas: aumento difuso de la densidad ósea, con pérdida de la diferenciación entre cortical y médula. B. Radiografía anteroposterior de ambas manos: engrosamiento trabecular y signo de "hueso dentro de hueso". C. Radiografía anteroposterior de pelvis: se observa esclerosis ósea difusa afectando ilíacos, sacro y metáfisis femorales, con pérdida de la diferenciación cortical-medular, característica de la osteopetrosis. En el fémur proximal derecho se identifica una fractura incompleta de trazo transversal, visible como una línea radiolúcida tenue (flecha).

Recibido: 22/07/2025 • Aceptado: 26/12/2025

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martín Martín I, Peinado Ruiz I, Estepa Díaz L, Cáliz Cáliz R. Osteopetrosis: hallazgos radiológicos característicos. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(2):77-78

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00089

Correspondencia:

Irene Martín Martín. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada
e-mail: iremagrx@gmail.com

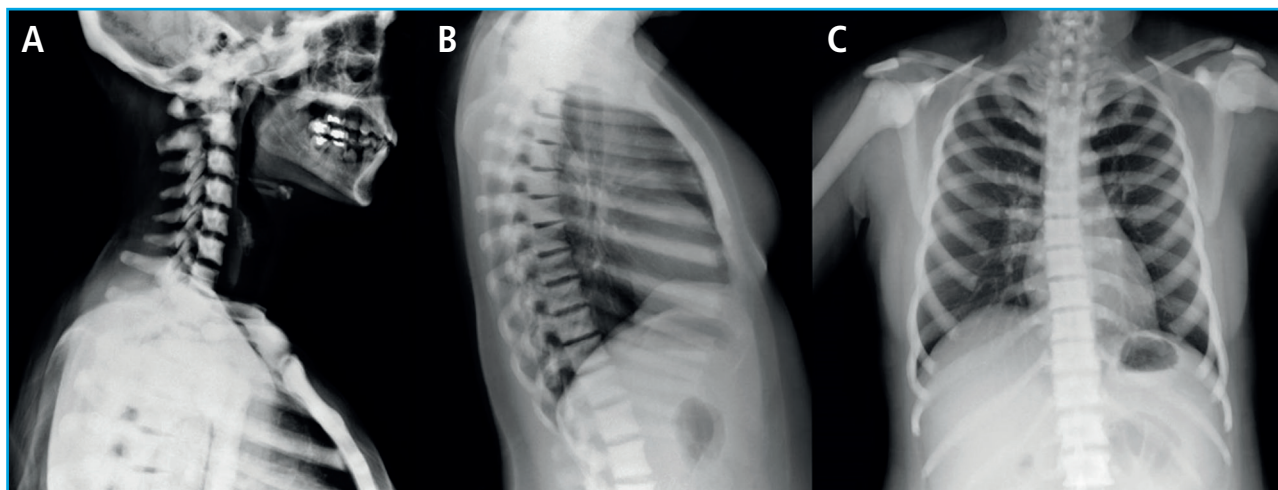


Figura 2. Radiografías simples correspondientes a una paciente con osteopetrosis autosómica dominante tipo II. A. Proyección lateral de columna cervical: obsérvese el engrosamiento de la base craneal. B. Proyección lateral de columna: se observa esclerosis de las placas terminales vertebrales, lo que confiere el aspecto típico de vértebras “en sándwich”. C. Proyección anteroposterior de columna dorsal y costillas: esclerosis ósea generalizada.

El caso presentado es compatible con una osteopetrosis autosómica dominante tipo II (también conocida como enfermedad de Albers-Schönberg). Se realizó un estudio del síndrome anémico, incluyendo hemograma, reticulocitos, frotis de sangre periférica, ferritina, hierro sérico y capacidad de fijación, vitamina B12 y ácido fólico, que no mostró déficits carenciales ni datos de hemólisis. La ecografía abdominal evidenció una esplenomegalia leve-moderada (14 cm), probablemente en relación con hematopoyesis extramedular, un fenómeno descrito en la osteopetrosis debido al compromiso de la médula ósea. No obstante, no se identificaron datos compatibles con hiperesplenismo verdadero —incluyendo la ausencia de trombopenia y un recuento reticulocitario en rango bajo-normal—, por lo que esta posibilidad se consideró únicamente como una hipótesis clínica no confirmada.

La osteopetrosis, o “enfermedad de los huesos de mármol”, engloba un grupo de enfermedades genéticas poco frecuentes, con una incidencia estimada de 1 caso por cada 250 000 nacimientos en las formas autosómicas recesivas y de 1 por cada 20 000 en las dominantes. Se caracteriza por un aumento anómalo de la densidad ósea debido a un defecto en la diferenciación o función de los osteoclastos, lo que altera el remodelado óseo y da lugar a huesos densos pero frágiles, con predisposición a fracturas y compromiso medular.

Se han identificado mutaciones en al menos diez genes implicados, responsables de aproximadamente el 70 % de los casos. La herencia puede ser autosómica recesiva -más severa, de inicio neonatal, que cursa con fracturas, hipocalcemia, neuropatías compresivas y fallo medular-, dominante -más leve y con diagnóstico

en la infancia o adolescencia-, o ligado al cromosoma X, generalmente asociada a síndromes multisistémicos complejos.

El diagnóstico se basa en la clínica y hallazgos radiológicos característicos, como el signo de “hueso dentro de hueso” y vértebras en “sándwich”, y puede confirmarse mediante estudio genético. La identificación del gen implicado permite afinar el pronóstico, orientar el tratamiento y valorar el riesgo de recurrencia familiar.

Aunque el tratamiento suele ser sintomático, en las formas graves el trasplante de progenitores hematopoyéticos puede corregir el defecto osteoclasto y mejorar la supervivencia. Las formas infantiles graves no tratadas tienen una esperanza de vida limitada, mientras que las de inicio en la edad adulta suelen cursar con evolución benigna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spinnato P, Pedrini E, Petrera MR, Zarantonello P, Trisolino G, Sangiorgi L, et al. Spectrum of skeletal imaging features in osteopetrosis: inheritance pattern and radiological associations. *Genes* 2022;13(11):1965. DOI: 10.3390/genes13111965
2. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3111-23. DOI: 10.1210/jc.2017-01127
3. Essabar L, Meskini T, Ettair S, Erreimi N, Mouane N. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J* 2014;17:63. DOI: 10.11604/pamj.2014.17.63.3759
4. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5. DOI: 10.1186/1750-1172-4-5