Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Przemysław Borowy

WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA BADANIA DENSYTOMETRYCZNEGO KRĘGOSŁUPA I BLIŻSZEGO KOŃCA KOŚCI UDOWEJ W OCENIE RYZYKA ZŁAMANIA U KOBIET POMENOPAUZALNYCH, ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM WSKAŹNIKA T i Z

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński

Pracę wykonano w Zakładzie Chorób Kości i Stawów, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński

Kraków 2016

Niniejszą pracę dedykuje

Panu Profesorowi Edwardowi Czerwińskiemu,
dziękując za inspiracje, zaangażowanie, wielorakie
wsparcie i poświęcony czas

1. Wykaz skrótów: 6
2. Streszczenie 8
3. Wstęp 12
4. Definicja i kryteria rozpoznawania osteoporozy 22
5. Epidemiologia osteoporozy 23
6. Patofizjologia osteoporozy 24
7. Złamania 25
8. Skutki osteoporozy 27
9. Diagnostyka osteoporozy 28
8.1. Badanie densytometryczne metodą DXA 28
8.2. Inne metody oceny tkanki kostnej 29
8.2.1. Ilościowa ultrasonografia - QUS 29
8.2.2. Mikro Rezonans Magnetyczny (µMRI) 29
8.2.3. Ilościowa Tomografia Komputerowa (QCT) i Tomografia Komputerowa Wysokiej Rozdzielczości (HRCT) 29
8.2.4. Mikro Tomografia Komputerowa (µCT) 30
8.3. Nowe metody obrazowania kości 30
9. Cel pracy 32
9.1. Cele szczegółowe 32
10. Materiał 34
10.1. Kryteria włączenia 34
10.2. Kryteria wyłączenia 34
11. Metoda 36
11.1. Kwestionariusz – dane podstawowe 36
11.2. Kwestionariusz – ocena złamania 36
11.3. Badanie DXA 37
11.4. Badanie kontrolne 37
11.5. Populacja badana 38
11.6. Analizowane zmienne 39
11.7. Analizy statystyczne 40
12. Wyniki opisowe 41
13. Wyniki szczegółowe 43
13.1. Występowanie osteoporozy w badanej populacji. 43

14. Złamania osteoporotyczne 46
14.1. Złamania osteoporotyczne, a wiek i przebyte złamanie. 48
14.2. Złamania osteoporotyczne, a wynik DXA 51
14.2.1. Wszystkie złamania osteoporotyczne 51
14.2.2. Złamania osteoporotyczne kręgosłupa 52
14.2.3. Złamania osteoporotyczne bkku 55
15. Badanie densytometryczne w prognozowaniu złamań osteoporotycznych 56
15.1. Założenia 56
15.2. Wyniki dla kategorii A - złamania osteoporotyczne ogółem (wszystkie lokalizacje) 57
15.3. Wyniki dla kategorii B - złamania kręgosłupa 58
15.4. Wyniki dla kategorii C - złamania bkku. 59
16. Wartość różnych kombinacji wskaźników T i Z w prognozowaniu ryzyka złamania 61
16.1. Prognozowanie złamań osteoporotycznych - ogółem (wszystkie lokalizacje) 61
16.2. Prognozowanie złamań kręgosłupa 62
16.3. Prognozowanie złamań bkku 64
17. Wartość 10-letniego ryzyka względnego złamania w zależności od BMD, w poszczególnych lokalizacjach 67
17.1. Ryzyko złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje) w zależności od BMD, wskaźników T i Z 68
17.2. Ryzyko złamania kręgosłupa w zależności od BMD, wskaźników T i Z 70
17.3. Ryzyko złamania bkku w zależności od wskaźników T i Z 72
17.4. Ryzyko złamania zależne od DXA w zależności od wieku pacjenta 74
17.5. Ryzyko złamania, a bezwzględna wartość BMD 76
18. Dyskusja dotycząca metod i materiału 77
18.1. Populacja badana, a populacja generalna 77
18.2. Osteoporoza w badanej grupie 78
18.3. Złamania w naszej próbie 79
18.4. Złamania, a osteopenia 80
19. Wartość prognostyczna DXA 82
20. Wartość prognostyczna DXA, a kombinacje wskaźników Z i T 86
21. Wartość prognostyczna DXA, a wiek pacjenta 86
22. Densytometryczny „próg" złamania 87
23. Podsumowanie 88

24. Wnioski 89
25. Aneks 91
26. Spis rysunków, tabel i wykresów 102
27. Piśmiennictwo 107

1. Wykaz skrótów:

bkku - Bliższy koniec kości udowej

BMC - Bone Mineral Content

BMD - Bone Mineral Density

BMI - Body Mass Index

BUA - Broadband Ultrasound Attenuation

DALY - Disability Adjusted Life Year

DXA - Dual Energy X-ray Absorptiometry

EBM - Evidence Base Medicine

EFOM - Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięsiniowo Szkieletowych

FEM (Finite Element Modeling) - modelowanie elementów skończonych

FRAX® - Kalkulator ryzyka złamania WHO

Hip – staw biodrowy

HR - Hazard Ratio

HRCT -Tomografia Komputerowa Wysokiej Rozdzielczości

IMS - International Marketing Service

IOF - International Osteoporosis Foundation

ISCD - International Society of Clinical Densitometry

IU - International Unit

KCM - Krakowskie Centrum Medyczne

NBHA - National Bone Health Alliance

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence

NIH - National Institutes of Health USA

NOF - National Osteoporosis Foundation

NOGG - National Osteoporosis Guideline Group

OP - Osteoporoza

OPW - Osteoporoza wtórna

RZS - Reumatoidalne Zapalenie Stawów

p.a. per annum

pQCT - periferial QCT

PTH - Parathyroid hormone

RR - Relative Risk

QALY - Quality-Adjusted Life Year

QCT - Quantitative Computer Tomography – Ilościowa Tomografia Komputerowa

QRS - Q Fracture Scores

SERM - Selective Estrogen Receptor Modulator

SD - Standard Deviation

SMI (Structure Moded Index) - wskaźnik struktury beleczkowej

SOS - Speed Of Sound

Spine - Kręgosłup

T-score - Wskaźnik T

VFA – Vertebral Fracture Assesment

Wskaźnik T spine – Wskaźnik T dla kręgosłupa

Wskaźnik T hip – Wskaźnik T dla bkku

WHO - World Health Organization

Z-score - Wskaźnik Z

2. Streszczenie

Osteoporoza dotyka 30% kobiet i 8% mężczyzn po 50 r.ż. Jej najpoważniejszym skutkiem klinicznym są złamania, które prowadzą do cierpienia, niepełnosprawności, a nawet śmierci. Na całym świecie rocznie doznaje ich ok. 9 mln osób. Mimo ogromnego postępu w jej diagnostyce i leczeniu ciągle nierozwiązanym problem pozostaje identyfikacja osób obarczonych ryzykiem złamania. Od kiedy, w dużych badaniach epidemiologicznych okazało się, że złamania dotykają również osób z osteopenią zmieniło się spojrzenie na diagnostykę i leczenie osteoporozy. Najważniejszym celem diagnostycznym stało się oszacowanie indywidualnego ryzyka złamania. Wg zaleceń WHO, niska gęstość mineralna kości, oznaczona za pomocą metody DXA, pozwala rozpoznać osteoporozę i na tej podstawie wdrożyć leczenie, ale równocześnie pomija w prognozowaniu złamań grupę osób z osteopenią. Obowiązująca od 1994 roku i częściowo zmieniona w 2004 roku definicja osteoporozy wg WHO wskazuje na badanie DXA jako niezbędne do postawienia rozpoznania, ale „pomija" część chorych, którzy wymagają leczenia. Np. w praktyce zdarza się, że pacjenci po złamaniach niskoenergetycznych nie otrzymują leczenia, ponieważ wynik DXA nie spełnia kryteriów densytometrycznych WHO. Z tych powodów nadrzędnym celem mojej pracy była ocena wartości prognostycznej badania densytometrycznego w zakresie kręgosłupa lub bliższego końca kości udowej w ocenie ryzyka złamań osteoporotycznych, szczególnie kręgosłupa i bkku u polskich kobiet po 50 r.ż. Pragnąłem poznać wartość 10-letniego ryzyka względnego złamania w zależności od wartości wskaźnika T i Z, BMD kręgosłupa i bkku. Dysponując bogatym materiałem i wieloletnią obserwacją postanowiłem oszacować częstość występowania OP, osteopenii i prawidłowej gęstości mineralnej w badanej populacji w zależności od wieku pacjenta i miejsca pomiaru DXA - kręgosłupa lub bkku. Dokonałem również oceny częstości, charakteru (nisko-, wysokoenergetyczne) i lokalizacji złamań w badanej populacji, by potwierdzić lub wykluczyć obserwowane w innych publikacjach zależności. Osobnym i po raz pierwszy postawionym celem było obliczenie jaka jest czułość i swoistość różnych kombinacji wskaźników T i Z w prognozowaniu ryzyka złamania kręgosłupa, bkku i jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje) wg poniższych wzorów: Wskaźnik T plus Z, Wskaźnik T razy Z, Wskaźnik T minus Z, Wskaźnik T dzielony przez Z. Chciałem poznać, czy któraś w wyżej wymienionych kombinacji wskaźników T i Z lepiej prognozuje ryzyko

złamania niż stosowane dotychczas T i Z, nawet jeżeli nie są spełnione kryteria OP. Kolejnym celem było sprawdzenie, czy wartość prognostyczna badania DXA w kręgosłupie jest inna niż w bkku. Jeżeli tak, to dla jakich złamań i które badanie osiąga większą czułość i swoistość.

Do badania włączyłem losowo wybrane kobiety pomenopauzalne, w wieku powyżej 50 lat, które zgłosiły się do Krakowskiego Centrum Medycznego (KCM). Z grupy ok. 100 tyś. pacjentów KCM wylosowałem 5092 kobiet w wieku powyżej 50 r.ż., które w latach 1997-2003 miały wykonane badanie densytometryczne. Ostatecznie analizowałem dane 1284 kobiet, dla których uzyskałem kompletne dane medyczne i które spełniły kryteria włączenia i nie miały kryteriów wyłączenia. Prospektywną z obserwacją rozpoczęto w 1997 roku i zakończono w 2013 roku. Podczas pierwszej wizyty w Centrum, w latach 1997-2003 przeszkoleni pracownicy medyczni wypełniali wraz z pacjentkami kwestionariusz zawierający pytania o dane demograficzne, antropometryczne, przebyte i towarzyszące schorzenia, wywiad rodzinny, przyjmowane leki. Na podstawie kwestionariusza oceniono występowanie czynników ryzyka ujętych w algorytmie FRAX – złamanie bkku u rodziców, palenie, stosowanie GKS, RZS, alkohol, osteoporozy wtórne. Specjalna część kwestionariusza dotyczyła czynników ryzyka złamań: upadków, przebytych złamań, rozpoznania i leczenia osteoporozy. Dane dotyczące złamań były weryfikowane dodatkowymi pytaniami o istniejącą dokumentację medyczną, celem potwierdzenia lokalizacji i czasu wystąpienia złamania. W pracy nie analizowano złamań, które wystąpiły przed 50 rokiem życia. Wszyscy uczestnicy mieli wykonane badania DXA kręgosłupa i/lub bkku, zgodnie z metodologią rekomendowaną przez International Society for Clinical Densitometry ISCD w czasie pierwszej wizyty. Po średnio 10 latach w badanej grupie przeprowadzono telefoniczne badanie ankietowe wg kwestionariusza analogicznego, jak w pierwszym badaniu. Szczególną uwagę zwracano na wystąpienie złamań. Kwestionariusz uwzględniał dane o wszystkich złamaniach, jakich doznali pacjenci: ich lokalizacje, przyczynach złamania (nisko/wysokoenergetyczne), czasie złamania i zastosowanym leczeniu. Kwestionariusz, zawierający pytania analogiczne jak w I badaniu, zbierali: autor badania i przeszkoleni ankieterzy. Do oceny wartości prognostycznej DXA w rozpoznawaniu złamań osteoporotycznych wykorzystałem model proporcjonalnego ryzyka Coxa oraz krzywą ROC. Analizowałem wielkość pola pod krzywą (AUC).

W badanej populacji osteoporozę rozpoznano u 43% pacjentek (533 kobiet). Większość pacjentek miała rozpoznaną OP na podstawie badania DXA kręgosłupa (37,1%), a tylko 13,9% miało ją w badaniu DXA bkku. Odsetek rozpoznań na podstawie badania bkku rósł z wiekiem i w naszej grupie był najwyższy po 70 r.ż. – 20,6%. To ogólny trend, opisany wielokrotnie w literaturze. Znaczny odsetek osób miał też wielkość BMD spełniającą kryterium osteopenii (45,3% pacjentek). Najważniejszą informacją dokumentowaną w trakcie pracy były złamania. Udokumentowano 488 złamań w pierwszym badaniu. W okresie obserwacji odnotowano 303 nowe złamania osteoporotyczne. 170 z nich dotyczyło kości promieniowej, 62 kręgosłupa i 37 bkku. Aż 22,4% nowych złamań (94 przypadki) wystąpiło u osób z osteopenią w kręgosłupie. W grupie osób z osteopenią w bkku odnotowano 25,5% (167 złamań) w okresie obserwacji. Bezwzględna liczba tych złamań była wyższa w grupie z osteopenią niż osteoporozą (176 versus 67), choć odsetek był najwyższy w grupie z osteoporozą (25,5% versus 37,5%). Aż 40,8% tj. 163 złamań osteoporotycznych wystąpiło u kobiet, które przed włączeniem do badania miały już co najmniej 1 złamanie. W grupie osób, które nie miały wcześniejszego złamania, tylko 15,9% pacjentek doznało go w okresie obserwacji. Badanie pokazało, że odsetek i liczba złamań rosną z wiekiem.

Najważniejszym celem pracy była ocena BMD, wskaźników T i Z w prognozowaniu ryzyka złamania kręgosłupa, bkku i obwodowych. DXA okazała się cennym narzędziem w prognozowaniu złamań kręgosłupa (AUC dla hip BMD = 0,73) i bkku (AUC dla hip BMD = 0,69). Wartość prognostyczna DXA jest jednak niska w prognozowaniu ryzyka jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje, AUC dla hip BMD = 0,63). Nasze obserwacje potwierdziły, że DXA bkku najsilniej koreluje z ryzykiem złamania bkku. Obniżenie wskaźnika T w zakresie biodra o 1SD powoduje wzrost ryzyka złamania kręgosłupa o 66% (RR 1,66), a bkku o 78% (RR 1,78). Wyniki densytometrii kręgosłupa pokazały niższą wartość RR. Obniżenie wskaźnika T w zakresie kręgosłupa o 1SD powoduje wzrost ryzyka jego złamania o 44% (RR 1,44) a złamania bkku o 32% (RR 1,32). Czułość i swoistość pomiarów DXA była największa dla wskaźnika T kręgosłupa (czułość 0,69, swoistość 0,63) i bkku (czułość 0,74, swoistość 0,60). Taką samą analizę przeprowadziłem dla wskaźnika Z w obu miejscach pomiaru. Wskaźnik Z słabiej niż T prognozuje ryzyko jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego (dla wskaźnika Z kręgosłupa OR 1,00, dla bkku OR 1,04) . Również jego wartość w prognozowaniu złamań kompresyjnych i złamań bkku

była niższa niż wskaźnika T. Wyniki pokazały, że ryzyko złamania jest największe dla tej lokalizacja złamania, w której wykonano pomiar DXA (tzn. złamania kręgosłupa dla DXA kręgosłupa, a złamania bkku dla DXA bkku). Nie udało się wykazać większej wartości prognostycznej żadnej z proponowanych korelacji czynników T i Z. Wyniki pokazały, że kryteria rozpoznania osteoporozy nie dokładnie uwzględniają ryzyko złamania wynikające z densytometrii. Praktycznym wnioskiem wynikającym z pracy, byłoby rozważenie modyfikacji obecnych kryteriów diagnostycznych, tak by uwzględnić ryzyko złamania w grupie pacjentów z osteopenią.

2.1. Streszczenie w wersji anglojęzycznej

Osteoporosis affects 30% of women and 8% of men over 50. Fractures, which lead to suffering, disability or even death, constitute its most important clinical result affecting 9 million people worldwide every year. Despite enormous progress in the diagnostics and treatment of osteoporosis the identification of fracture risk remains a problem. Large epidemiological studies showed that fractures also affect patients with osteopenia which changed the approach to diagnostics and treatment of osteoporosis and the main purpose of the diagnostics is to estimate the individual fracture risk. WHO recommends to diagnose osteoporosis and implement treatment based on low bone mineral density determined by DXA, but this approach ignores the prediction of fracture risk in patients with with osteopenia. The WHO definition of osteoporosis introduced in 1994 and partially revised in 2004 indicates DXA as necessary for the diagnosis, but "ignores" some patients who require treatment. For example, in practice, it happens that patients who had sustained a low-energy fracture do not receive treatment because the DXA result does not meet the WHO criteria of DXA bone densitometry.

Objective:

For these reasons, the primary goal of my work was to evaluate the prognostic value of spine and proximal femur densitometry in assessing the risk of osteoporotic fractures, particularly fractures of spine and hip, in Polish women over 50. I wanted to recognize the value of 10-year relative fracture risk for T and Z scores as well as spine and hip BMD. By means of rich material and long-term observation I decided to estimate the incidence of osteoporosis, osteopenia and normal bone mineral density depending on age and DXA location - spine or proximal femur (hip). I also assessed the prevalence, nature (low- and high-energy fractures) and location of the fractures in the study populations to confirm or rule out conclusions made in other publications. A separate and completely original goal was to determine what is the sensitivity and specificity of different combinations of T and Z scores in predicting fracture risk of spine, hip or any (all locations) osteoporotic fractures by means of the following formulas: T score plus Z score, T score multiplied by Z score, T score minus Z score, T score divided by Z score. I wanted to know if any of these combinations better predicts the fracture risk than hitherto used T and Z, even if the osteoporosis criteria are not met. Another

objective was to check whether the predictive value of spine DXA is different than the DXA of hip. If so, in which fractures and which examination achieves higher sensitivity and specificity.

Material:

The study included randomly selected postmenopausal women aged >50 admitted to Krakowskie Centrum Medyczne (KCM). Of the approximately 100 thousand of KCM's patients we randomly selected 5,092 women aged >50 who between 1997 and 2003 underwent densitometry. Ultimately, the study included 1,284 women for whom complete medical data were obtained and which met the inclusion criteria and did not meet any exclusion criteria.

Method.

This is a cohort, prospective study for which observation started in 1997 and ended in 2013. During the first visit to the Centre in 1997-2003 trained medical staff helped patients complete a questionnaire regarding demography (date of birth, gender, address), anthropometry (the highest height in life), prior and coexistent diseases, family history, concomitant medications. The questionnaire also helped to identify risk factors included in the FRAX algorithm - hip fracture in parents, smoking, glucocorticosteroid intake, rheumatoid arthritis, alcohol use, secondary osteoporosis. A special part of the questionnaire concerned fracture risk factors: falls, prevalent fractures, diagnosis and treatment of osteoporosis. Data regarding fractures were verified by additional questions about the existing medical records to confirm the location and the time of fracture. The study did not examine fractures that occurred before the age of 50. During the first visit all participants underwent DXA of spine and/or hip in accordance with the methodology recommended by the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). After an average of 10 years a telephone survey was conducted by means of a questionnaire which contained the same questions as in the first study. Particular attention was paid to the occurrence of fractures. The questionnaire took into account all the fractures: their location, cause (low-/high-energy), time and the treatment given. The questionnaire was collected by the author and trained interviewers. The prognostic value of DXA in identifying osteoporotic fractures was assessed by the Cox proportional hazards model and the ROC curve. I analysed the size of the area under the curve (AUC).

Results and discussion.

Osteoporosis was diagnosed in 43% of patients (533 women). The majority of patients had osteoporosis diagnosed on the basis of spine DXA (37.1%) and only 13.9% had it diagnosed based on hip DXA. The proportion of diagnoses based on the hip grew with age and in our group was the highest at 70 - 20.6%. This general trend is described repeatedly in the literature. A significant percentage of subjects demonstrated osteopenia based on BMD (45.3%). The most important information documented in the study regards fractures. 488 fractures were documented in the first study. During the observation period 303 new osteoporotic fractures were reported, 170 of radius, 62 of spine and 37 of the proximal femur (hip). 22.4% (94 new fractures) occurred in subjects with osteopenia of spine. 25.5% (167 fractures) occurred in the group with osteopenia in hip in the observation period. The absolute number of fractures was higher in the group with osteopenia than osteoporosis (176 versus 67), although the percentage was the highest in the group with osteoporosis (25.5% versus 37.5%). As many as 40.8%, i.e. 163, of osteoporotic fractures occurred in women who had sustained at least one fracture prior to entering study. In the group without a prevalent fracture only 15.9% experienced it during the observation period. The study showed that the percentage and number of fractures increase with age. The main aim of the study was to assess BMD, T and Z scores in predicting the risk of spine, hip and peripheral fractures. DXA proved to be a valuable tool in predicting spinal fractures (AUC for hip BMD = 0.73) and hip (AUC for hip BMD = 0.69). Nevertheless, the prognostic value of DXA is low when predicting the risk of any osteoporotic fracture (all locations, AUC for hip BMD = 0.63). These observations confirmed that the hip DXA is primarily correlated with the risk of hip fracture. Lowering of T score of hip by 1SD increases the risk of vertebral fracture by 66% (RR 1.66) and of the hip of 78% (RR 1.78). The DXA results of spine showed a lower RR value. Lowering the spine T score by 1SD increases the vertebral fracture risk by 44% (RR 1.44) and hip fracture by 32% (RR 1.32). Sensitivity and specificity of DXA was the highest for the spine T score (sensitivity 0.69, specificity 0.63) and hip (sensitivity 0.74, specificity 0.60). I conducted the same analysis for the Z score in the two measurement points. Z score less effectively predicts the risk of any osteoporotic fracture as compared to T score (OR for spine Z score = 1.00, OR for hip = 1.04). Also, Z score's value in predicting compression fractures and hip fractures was lower than T score's value. The results showed that the fracture risk is the highest for the fracture location at which the DXA measurement is performed (i.e.

vertebral fracture for spine DXA, hip fracture for hip DXA). The proposed correlations of T and Z scores failed to demonstrate a greater prognostic value. The results show that the diagnostic criteria of osteoporosis do not accurately take into account the fracture risk based on bone densitometry. Current criteria must be modified to take into account the fracture risk in patients with osteopenia.

3. Wstęp

W ciągu ostatnich 20-lat dokonał się ogromny postęp w rozpoznawaniu i leczeniu osteoporozy. Jednak pomimo udoskonalenia technik diagnostycznych i wprowadzenia nowych metod farmakologicznych leczenia, zasadnicza zmiana dotyczyła spojrzenia na osteoporozę przez jej skutki. Uznano, że złamania są najważniejszym powikłaniem choroby i cała diagnostyka powinna być nakierowana na ich przewidywanie, a leczenie na zapobieganie. Z tego powodu grono ekspertów National Osteoporosis Foundation (NOF) i National Institutes of Health USA (NIH) w roku 2001 określiło na podstawie analizy 2449 publikacji mianem osteoporozy „chorobę szkieletu, charakteryzującą się obniżoną wytrzymałością kości, co zwiększa ryzyko złamania kości”[1]. Ta aktualna do dziś definicja osteoporozy wprowadziła obok gęstości mineralnej kości, pojęcie ryzyka złamania, będące uzupełnieniem pierwszej definicji WHO z 1994r[2].

Osteoporoza należy do najczęstszych chorób współczesnego społeczeństwa. Po 50 roku życia choruje na nią ok 30% kobiet i 8% mężczyzn[3]. Odsetek ten rośnie wraz z wiekiem, by u osób po 80 r.ż. osiągnąć 80%[4]. Szacuje się, że w Polsce osteoporozą dotkniętych jest ok. 2,7 mln osób[5]. Osteoporoza nierozpoznana i nieleczona jest przyczyną złamań, które są obarczone wysoką śmiertelnością i prowadzą do kalectwa. Życiowe ryzyko złamania osteoporotycznego wynosi około 50% dla kobiet i 22,4% dla mężczyzn[6]. Złamania są najpoważniejszym skutkiem osteoporozy. Na całym świecie rocznie doznaje ich ok. 9 mln osób[4], a w Unii Europejskiej prawie 3,5mln[7]. Spośród nich najistotniejsze są złamania bliższego końca kości udowej (bkku). Określane są one swoistym barometrem choroby, ze względu na swe skutki kliniczne, znaczenie ekonomiczne i ścisłą korelację z gęstością mineralną kości (BMD - *Bone Mineral Density*). Z powodu starzenia się społeczeństw na całym świecie prognozuje się, że ich liczba będzie wzrastać 1-3% rocznie[6], a problem osteoporozy powiększać się[8]. Z powodu złamań bliższego końca kości udowej w ciągu roku umiera 20% kobiet i 25% mężczyzn, a około połowa staje się osobami niepełnosprawnymi[9]. 10% śmiertelnością obarczone są również złamania kręgosłupa, a złamania przedramienia w 60% prowadzą do powikłań (nieprawidłowy zrost, osłabienie siły kończyny, przewlekły ból, zespół Sudecka). Najsilniejszym czynnikiem ryzyka złamania osteoporotycznego jest niska

masa kostna. Jej pomiar, metodą DXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry),* rekomendowaną przez WHO, jest złotym standardem diagnostycznym i kryterium decydującym o rozpoczęciu terapii. Na podstawie zaleceń WHO wynik DXA w zakresie bliższego końca kości udowej kwalifikował pacjenta do jednej z 3 kategorii[10] (Tabela 1.).

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne osteoporozy wg WHO.

Wartość BMD	*wartość wskaźnika T*
norma	+ 1.0 do - 1.0
osteopenia	- 1.0 do -2.4
osteoporoza	≤ - 2.5

Wskaźnik T jest liczbą odchyleń standardowych w porównaniu do szczytowej masy kostnej zdrowych osób uzyskanej w 20-29 roku życia i jego ujemna wartość jest tym większa, im jesteśmy starsi[2]. Wskaźnik T odzwierciedla więc starzenie się kości, dlatego z klinicznego punktu widzenia ściśle zależy od wieku.

Wskaźnik T = (zmierzone BMD – BMD referencyjne)/SD[11]

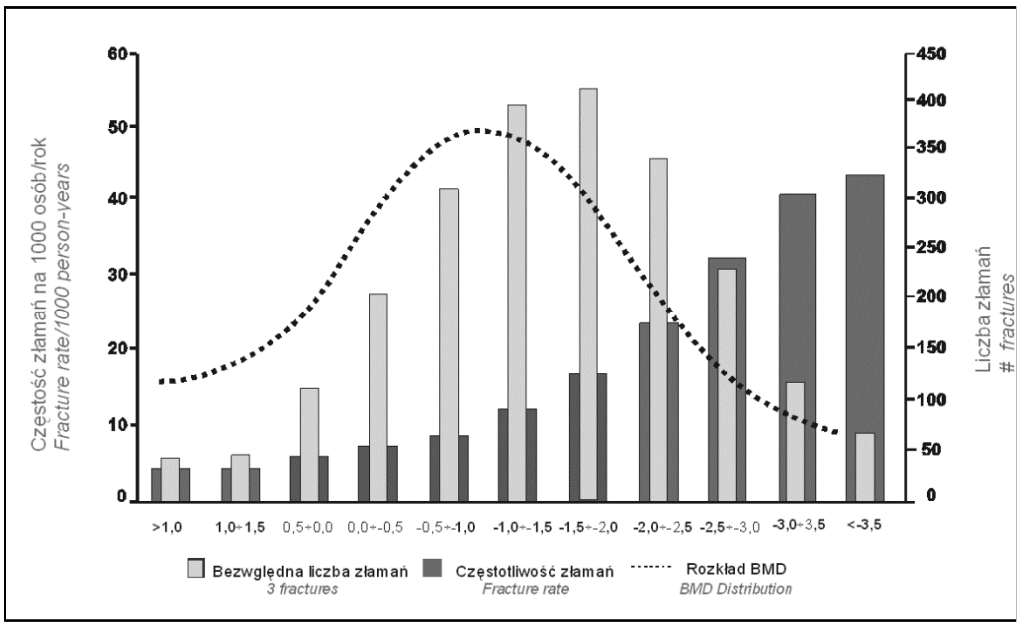
Wskaźnik Z oznacza wielokrotność odchyleń standardowych pomiaru danego pacjenta w porównaniu do odpowiadającej mu wiekowo grupy kontrolnej, czyli niejako różnicuje normę wieku od choroby. Wskaźnik Z -1,0 w każdym wieku oznacza niższą od normy wieku masę kostną i świadczy o skutkach oddziaływania jakiegoś czynnika ryzyka osteoporozy, który doprowadził do utraty masy kostnej i zwiększył ryzyko złamania. Z tego powodu wydaje się on czulszy w wykrywaniu innych niż wiek przyczyn obniżenia BMD.

Wskaźnik Z = (zmierzone BMD – BMD referencyjne w tym samym wieku)/ SD

Pomimo swej wysokiej precyzji w pomiarze gęstości mineralnej kości wynoszącej 1-3% densytometria tylko częściowo spełnia swoje zadanie diagnostyczne[12]. O ile, bowiem obniżenie BMD jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka złamania, to prawidłowy zakres BMD wcale go nie wyklucza. W przełomowej pracy Siris w 2004 roku okazało się, że ponad 70% złamań niskoenergetycznych ma miejsce u osób z prawidłową lub nieznacznie

obniżoną masą kostną, a bezwzględna liczba złamań jest największa w przedziale wskaźnika T -0,5 do -1,5[13] (Rysunek1.). Obserwacje te potwierdziły inne prace[14,15].

Rysunek 1. Częstość i liczebność złamań w zależności od wyniku DXA[16].



Celem mojej pracy jest przeprowadzenie podobnej analizy, by poznać, czy w populacji pomenopauzalnych kobiet z Polski, również osteopenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamania. Chciałem poznać charakter, częstość, lokalizację złamań osteoporotycznych i przeprowadzić analizę ich przyczyn. Szczególną uwagę zwróciłem na ryzyko złamania wynikające z BMD, poszukując odrębności między badaniem DXA kręgosłupa, a bkku. Analizie podałem również te parametry w różnych grupach wiekowych. Szukałem najniższej wartości BMD, powyżej której nie dochodzi do złamań osteoporotycznych.

Wg zaleceń WHO, niska gęstość mineralna kości oznaczona za pomocą metody DXA pozwala rozpoznać osteoporozę i na tej podstawie wdrożyć leczenie, ale równocześnie pomija w prognozowaniu złamań grupę osób z osteopenią lub prawidłową gęstością mineralną kości[7]. Obowiązująca od 1994 roku i częściowo zmieniona w 2004 roku definicja osteoporozy wg WHO wskazuje na badanie DXA jako niezbędne do postawienia rozpoznania, ale „pomija" część chorych, którzy wymagają leczenia. Np. najczęściej w praktyce, pacjenci po złamaniach niskoenergetycznych nie otrzymują leczenia, ponieważ wynik DXA nie spełnia kryteriów densytometrycznych WHO. Ten przykład oraz kolejne obserwacje były podstawą do zmiany sposobu kwalifikowania do leczenia chorych. W 2008

roku profesor Kanis przedstawił kalkulator FRAX - narzędzie, które na podstawie 12 czynników określa bezwzględne ryzyko złamania kości udowej oraz tzw. dużych złamań osteoporotycznych. FRAX sumuje względne ryzyko złamania ze znanych czynników (m.in. BMD, BMI, przebyte złamanie bkku u matki, palenie, współistnienie osteoporozy wtórnej, stosowanie glikokortykoidów itp.) wyliczone z badań epidemiologicznych. W 2009 roku kalkulator uzyskał rekomendację instytucji zajmujących się leczeniem osteoporozy: WHO, IOF i NOF. Już w trakcie pracy nad FRAX-em okazało się, że liczba czynników ryzyka, które on obejmuje jest niewystarczająca, jednak brak badań naukowych w standardzie EBM (*Evidence Base Medicine*) uniemożliwia ich włączenie do tego algorytmu. W 2013 roku ukazały się dwa dokumenty aktualizujące dotychczasowe postępowanie diagnostyczne w osteoporozie pomenopauzalnej – europejskie rekomendacje IOF oraz polskie, interdyscyplinarne zalecenia[17,18]. Obie publikacje podkreślają całościową ocenę ryzyka złamania jako decydującą metodę podejmowania decyzji terapeutycznych. Rok 2014 przyniósł kolejne, oczekiwane przez klinicystów aktualizacje. Amerykańska grupa robocza zrzeszająca 52 organizacje pod nazwą National Bone Health Alliance (NBHA) zaproponowała nową definicję osteoporozy, opartą na analizie czynników ryzyka złamania[15]. Wg nowych kryteriów osteoporozę można rozpoznać również u wybranych osób z BMD powyżej >-2,5 wskaźnika T, jeżeli doszło do złamania niskoenergetycznego. Chorobę potwierdza również wystąpienie niskoenergetycznego złamania bkku bez względu na wynik densytometrii. Zupełnie nowym kryterium jest jej stwierdzenie za pomocą algorytmu FRAX poprzez obliczenie wysokiego ryzyka złamania. To ostatnie założenie budzi do chwili obecnej wiele kontrowersji, FRAX jest bowiem narzędziem do oceny ryzyka, a nie potwierdzeniem określonej jednostki chorobowej. Zmodyfikowana definicja OP, szeroko dyskutowana przez Komitet Naukowy EFOM-u (Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo Szkieletowych) była inspiracją do oceny w mojej populacji przypadków złamań bkku u osób z prawidłową wartością BMD.

W trakcie moich obserwacji i badań nad czynnikami ryzyka złamań zwróciłem uwagę na wskaźnik Z (Z-Score), jako obiecujący parametr DXA, rzadko wykorzystywany w ocenie ryzyka złamania. Dotychczasowe publikacje oceniały przydatność wskaźnika Z w diagnostyce wtórnej osteoporozy, która niestety jest ograniczona[19,20]. U dzieci i młodych dorosłych, którzy nie osiągnęli szczytowej masy kostnej, wskaźnik Z jest wykorzystywany do

diagnostyki osteoporozy. U osób dorosłych wskaźnik Z w prognozowaniu ryzyka złamania osteoporotycznego został oceniony w 2 dużych publikacjach. Analiza Marshall z 1996 roku wykazała, że istotny wpływ na ryzyko złamania ma obniżenie wskaźnika Z[21]. Szczególnie silny efekt ma obniżenie w obrębie bkku, gdzie zmniejszenie wskaźnika Z o 1 odchylenie standardowe (SD) oznacza aż 2,6 krotny wzrost ryzyka złamania. Dla pacjenta z Z = -3,0 w zakresie bkku, ryzyko to rośnie wielokrotnie ($2,6^3$) i jest 17,5 razy wyższe niż dla pacjenta z wskaźnikiem Z = 0. Takie samo obniżenie o 1 SD w kręgosłupie oznacza wzrost 1,6 krotny ryzyka złamania (tabela 2). Wg obecnych zaleceń wskaźnik Z jest również kryterium rozpoznania osteoporozy u kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50 r.ż. Chorobę można rozpoznać, jeżeli Z < -2,0 w kręgosłupie lub bkku. W przypadku mężczyzn sama densytometria nie jest jednak wystarczająca. Niezbędne jest wykazanie obecności czynników ryzyka[18,22].

Tabela 2. Wzrost względnego ryzyka złamania (RR) złamania danej lokalizacji, u kobiet w miarę spadku BMD o każdy wskaźnik Z = –1,0 (tzn. o 1,0 SD)[21].

Miejsce pomiaru	Złamanie przedramienia	Złamanie bkk udowej	Złamania kręgu	Złamania wszystkie
Przedramię (część dystalna)	1,7	1,8	1,7	1,4
Bkku	1,4	2,6	1,8	1,6
Kręgosłup	1,5	1,6	2,3	1,5

Metaanaliza Johnella z 2005 roku ujawniła, że ryzyko złamania rośnie wraz ze spadkiem wskaźnika T i Z, ale wielkość tego ryzyka jest różna dla każdego z powyższych parametrów i wieku pacjenta. Spadek wskaźnika Z o 1 SD jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka złamania bkku. Gradient badanego ryzyka zmienia się z wiekiem. Np. dla wskaźnika T – 2.5 SD lub mniej, ryzyko względne (RR) wynosi 4.4 (3.6–5.5) w wieku <80 lat i 2.5 (2.0–3.1) w wieku powyżej 80 lat[23]. W obu pracach pojawiły się pytania, czy ryzyko to jest inne dla poszczególnych populacji. Wykazano takie odmienności m.in. dla ras. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości złamań w poszczególnych krajach są bardzo zróżnicowane, co może m.in. wynikać z różnic w gęstości kości. Właśnie te różnice w ryzyku złamania miedzy populacjami były inspiracją moich badań. Np. okazało się że wskaźnik

T w mojej populacji nieco inaczej prognozował złamania kręgosłupa, bkku i obwodowe, niż badania amerykańskie. Te różnice, ale także nie do końca jasna rola wskaźnika Z w zależności od wieku, płci, rasy i wielu czynników demograficznych była impulsem, by dokonać ewaluacji wartości prognostycznej badania densytometrycznego w prognozowaniu złamań u kobiet pomenopauzalnych. Ponieważ dotychczas tylko kilka prac ocenia jak zmienia się wartość prognostyczna DXA z wiekiem, postanowiłem zbadać ten proces u osób w przedziałach 50-60 lat, 60-70 lat i powyżej 70 lat[24]. Wyliczenie wartości ryzyka względnego (RR) dla DXA kręgosłupa i bkku były istotnym celem mojej pracy. Poznanie tych wartości byłoby cennym uzupełnieniem dotychczasowych danych epidemiologicznych z Polski, a ich zastosowanie w FRAX zwiększyłoby czułość kalkulatora. Kolejną przeprowadzoną analizą było porównanie różnych kombinacji wskaźników T i Z (suma, iloczyn, różnica i iloraz wskaźnika T i Z), by znaleźć taką która ma najwyższą czułość i swoistość w prognozowaniu złamań. Gdyby udało się potwierdzić wyższą czułość i/lub swoistość łączonych wskaźników T i Z uzyskalibyśmy cenne i łatwe do wykorzystania w praktyce narzędzie diagnostyczne. Ostatnim zbadanym problemem było określenie „bezpiecznej" wartości BMD, powyżej której nie dochodzi do złamań.

4. Definicja i kryteria rozpoznawania osteoporozy

Osteoporoza to układowa choroba szkieletu „charakteryzująca się niską masą kości, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej i w konsekwencji – zwiększoną łamliwością i podatnością na złamania”[2]. To najbardziej znana definicja OP, która od 1994 roku przeszła kilkakrotnie modyfikację. Do 2001 roku osteoporoza była postrzegana jako choroba metaboliczna kości, w której dochodzi do zaniku (resorpcji) tkanki kostnej, czego efektem jest utrata jej właściwości (twardość i sprężystość) co sprawia, że kości stają się kruche[25,26]. W 2001 roku opublikowano wspólny konsensus definiując osteoporozę jako zaburzenie kostne charakteryzujące się upośledzeniem wytrzymałości kości predysponującym do zwiększonego ryzyka złamania. Wytrzymałość kości jest połączeniem dwóch cech: gęstości mineralnej kości i jakości kości[27]. Powszechnie przyjętą metodą pomiaru tkanki kostnej, a tym samym - przynajmniej częściowo – jej wytrzymałości, jest densytometria. Wykazano, że każdy spadek BMD w densytometrii o 1 T-score zwiększa ryzyko złamania, a za optymalne miejsce pomiaru uznano bkku. Kiedy okazało się w dużych badaniach epidemiologicznych, że najwięcej złamań po 50 r.ż. występuje u osób z osteopenią (wskaźnik T pomiędzy -1,0 i -2,5) zmieniono nacisk z rozpoznania densytometrycznego na ocenę ryzyka złamania. W obecnie dyskutowanych kryteriach, które w USA zostały już przyjęte, do rozpoznania choroby wymagane jest spełnienie co najmniej jednego z następujących warunków zwiększonego ryzyka złamania, co prezentuje poniższa Tabela 3[28].

Tabela 3. Nowe kryteria OP wg NBHA[28].

• Kryteria WHO
• Złamanie niskoenergetyczne bkku bez BMD
• Niskoenergetyczne złamanie u chorych z osteopenią: kręgosłupa, miednicy i niektóre ze złamań przedramienia
• Wynik badania FRAX u pacjentów z osteopenią równy lub przekraczający 20%*. *Dla Polski taką wartością jest 10% ryzyko złamania typu „major” i 3% dla złamań bkku[18].

Powyższe definicje obejmują jednak kobiety po menopauzie i mężczyzn po 50 r.ż. Kryteria diagnostyczne dla dzieci, młodych dorosłych, kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50 r.ż pozostały te same. Dla tych grup do rozpoznania OP konieczne jest wykazanie spadku BMD poniżej lub -2,0 wskaźnika Z.

5. Epidemiologia osteoporozy

Dwie kategorie parametrów opisują sytuacje epidemiologiczną OP. Pierwszy, to dane oceniające chorobowość, zapadalność lub życiowe ryzyko wystąpienia osteoporozy. Drugi, istotniejszy z punku widzenia klinicysty, epidemiologa, czy decydenta środków finansowych, to statystyki oceniające liczbę złamań lub ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego. Spektakularną różnicę miedzy tymi parametrami przedstawia porównanie ryzyka wystąpienia OP i złamania. Okazuje się, że życiowe ryzyko OP wynosi 30% dla kobiety, a życiowe ryzyko złamania ponad 40%[6,29]. To znaczy, że część kobiet może doznać złamania osteoporotycznego nie mając densytometrycznego rozpoznania osteoporozy!

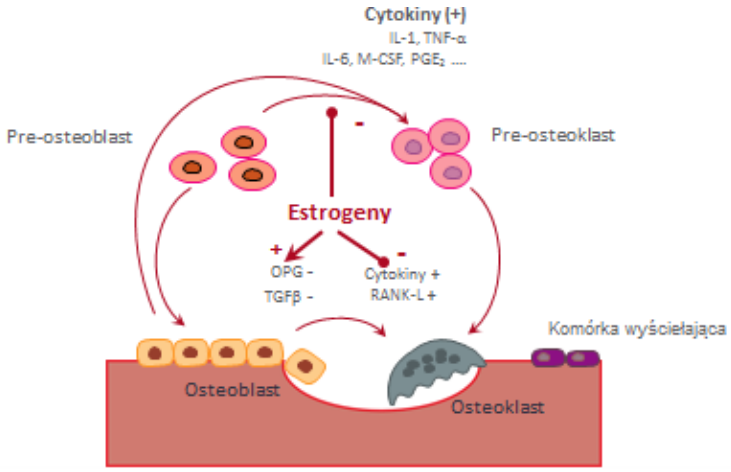
Na osteoporozę choruje około 200 mln ludzi na całym świecie. Prognozy przewidują wzrost nowych zachorowań do 2050 roku o około 250% u kobiet i 320% u mężczyzn, głównie w rejonie Azji i Ameryki Południowej[30]. Tak duży przyrost wiąże się przede wszystkim ze wzrastającą średnią długością życia. Prognozuje się, że w 2050 roku 20% populacji będą stanowiły osoby po 65 r.ż, a wśród nich 1/5 będzie miała powyżej 80 lat[31].

Niskoenergetyczne złamania są najpoważniejszym skutkiem osteoporozy. Na całym świecie rocznie doznaje ich ok. 9 mln osób[5], w USA 3 mln[32], a w Unii Europejskiej prawie 3,5 mln[7]. Życiowe ryzyko złamania jest wyższe niż udaru mózgu i raka piersi, a porównywalne z ryzykiem choroby niedokrwiennej serca[33]. W Polsce szacunkowe ryzyko złamania osteoporotycznego wynosi dla kobiet 30-33,2% wg różnych badaczy[34,35]. Oznacza to, że w naszym kraju żyje ponad 2,7 mln osób ze złamaniem osteoporotycznym, w tym około 447 tysięcy mężczyzn[5]. Precyzyjne dane oparte na statystykach NFZ dostępne są tylko dla złamań bkku. W 2005 roku odnotowano 15.888 złamań bkku u osób po 50 r.ż. Co daje 165 złamań na 100 tyś. kobiet i 89 na 100 tyś. mężczyzn[36].

6. Patofizjologia osteoporozy

Kości są tkanką aktywną metabolicznie. Jako rezerwuar wapnia, fosforu i mikroelementów uczestniczą w homeostazie wapniowo-fosforanowej. Współuczestniczą w regulacji hormonalnej wielu układów (PTH, 1,25(OH)D3, leptyna, myostatyna). Jednak z punktu widzenia anatomicznego stanowią przede wszystkim rusztowanie i ochronę dla narządów. By pełnić swe funkcje w zmieniających się warunkach wewnętrznych i zewnętrznych (wzrost organizmu, obciążenia w związku z pracą, sportem lub urazem) muszą dostosowywać swą strukturę do działających sił, oddziaływań i naprężeń. Proces ten dokonuje się na skutek przebudowy tkanki kostnej w nieustających cyklach resorpcji i odbudowy tkanki kostnej, tak by powstając struktura najsilniej chroniła przed urazem lub obciążeniem[37] (Rysunek 2.).

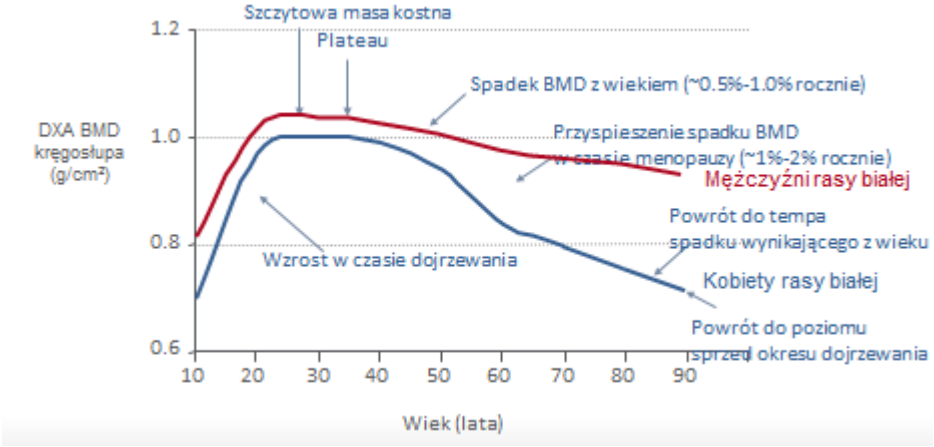
Rysunek 2. Fizjologiczna przebudowa kości. Zaadaptowano na podstawie Riggs B.L et al. Endocrynology Rev. 2002;23;279.



W okresie wzrostu i dojrzewania procesy kościotworzenia przeważają nad resorpcją. Następuje wzrost kości na długość i grubość wraz mineralizacja tkanki kostnej. Formuje się tzw. szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w kręgosłupie około 25 r.ż, a w bkku między 15 a 20 r.ż. Gęstość mineralna kości zmierzona w tym czasie jest najwyższa w ciągu całego życia. Czynniki, które decydują jaką szczytową masę kostną osiągnie dany osobnik, decydują również o tym, czy w przyszłości rozwinie się u niego osteoporoza. Wykazano, że w 60% zależą one od genów[38]. Pozostałe 40% zależy od diety (kaloryczność posiłków, zawartość białka, witaminy D i minerałów), hormonów (GH, hormony płciowe, TSH),

aktywności fizycznej, używek. Po okresie wzrostu gęstość kości utrzymuje się na stałym poziomie, by ok. 50 r.ż przewagę zyskały procesy resorpcji (Rysunek 3. Zmiany BMD z wiekiem).

Rysunek 3. Zmiany BMD z wiekiem.



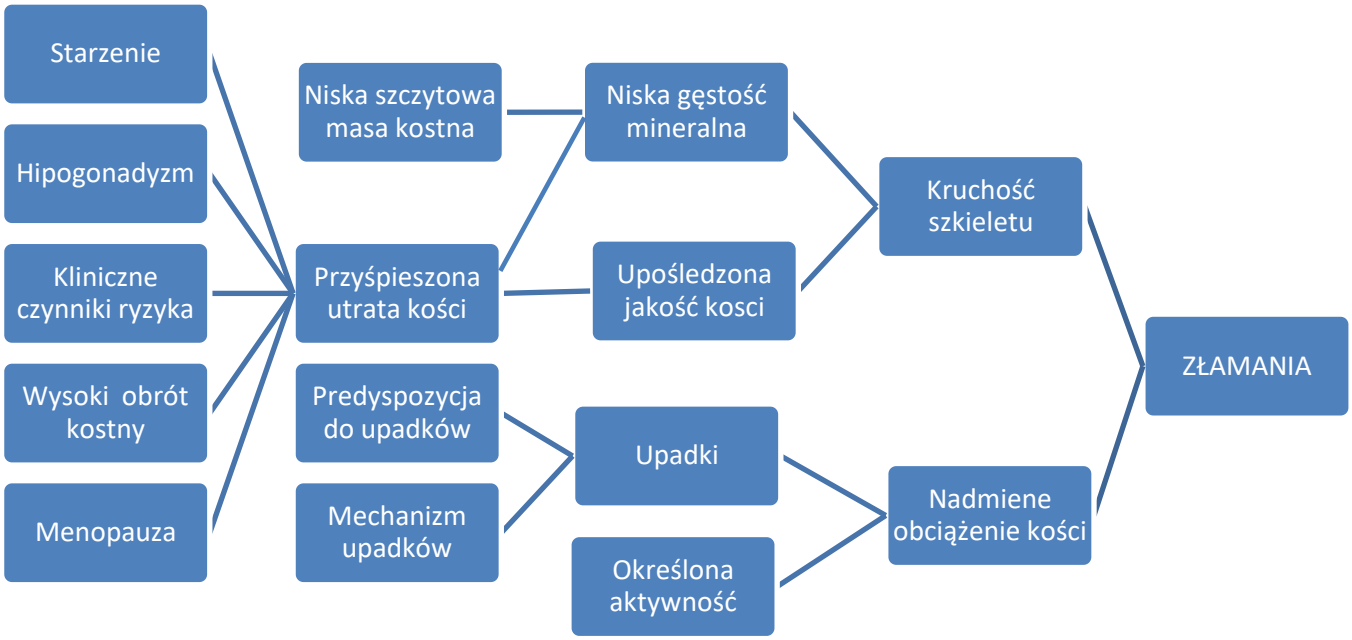
Mężczyźni osiągają wyższą szczytową masę kostna niż kobiety, a jej spadek w ciągu życia jest niższy i nie postępuje gwałtownie po 50 r.ż. Inna też jest budowa kości u mężczyzn, u których warstwa korowa jest grubsza, a średnica kości długich większa. Dzięki temu kości są bardziej wytrzymałe na uraz. U obu płci z wiekiem dochodzi do przewagi resorpcji nad kościotworzeniem. Ten ujemny bilans obrotu kostnego prowadzi po każdym cyklu przebudowy kostnej do zmniejszenia mineralizacji kości, ale także do uszkodzenia beleczkowej struktury kości (zmniejszenia liczby, objętości i liczby połączeń międzybeleczkowych, wzrostu odległości międzybeleczkowej)[39]. Jego efektem jest zwiększone ryzyko złamania.

7. Złamania

Złamania są najważniejszym powikłaniem osteoporozy, znakiem rozpoznawczym choroby, która się „dokonała". Są swoistym „stygmatem" osteoporotycznego pacjenta, dlatego ich monitorowanie jest pewniejszym wskaźnikiem oceny choroby, niż badania obrazowe. Skutkują utratą samodzielności, niepełnosprawnością i pogorszeniem jakości życia. Najważniejsze z nich – złamania bkku zwiększają śmiertelność[40], zwłaszcza u mężczyzn[41]. Złamania kompresyjne są również obarczone śmiercią, jednak wynika to raczej z ogólnego

stanu zdrowia, niż bezpośredniego skutku złamania. Z definicji są to złamania niskoenergetyczne, tzn. takie które dokonały się pod wpływem upadku z wysokości własnej lub bez urazu. Stanowią one ok. 80% złamań po 50 r.ż. Każde przebyte złamanie niskoenergetyczne, bez względu na lokalizację, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka kolejnego złamania[42]. Prawdopodobieństwo kolejnego złamania kręgu po przebytym złamaniu kręgosłupa wzrasta 2-11 krotnie, a bkku 2-3 krotnie. Złamanie kości promieniowej, najczęstsze w populacji osób 50-60 lat, zwiększa 2 krotnie ryzyko złamania bkku i 5 krotnie złamanie trzonów kręgów[6]. Złamanie kręgosłupa zwiększa 2-3 krotnie ryzyko złamania w innej lokalizacji i to bez współistnienia innych przyczyn. Mechanizm powstawania złamań osteoporotycznych przedstawia Rysunek 4.

Rysunek 4. Patofizjologia złamań osteoporotycznych.



8. Skutki osteoporozy

Ból i złamania to dwa najistotniejsze medyczne skutki OP. Większość pacjentów szuka pomocy lekarskiej z powodu bólu pleców, który rzadko jest spowodowany osteoporozą per se. W trakcie diagnostyki różnicowej zostaje ona jednak często rozpoznana. Sam przebieg choroby jest jednak najczęściej bezobjawowy, a ból pojawia się po złamaniu. Zmiana postawy ciała (pogłębienie kifozy piersiowej), czy obniżenie wzrostu pojawiają się już w zaawansowanej chorobie ze złamaniami trzonu kręgu. Zmiany te zmniejszają pojemność klatki piersiowej i powrót żylny, co może być powodem zaostrzenia POCHP i niewydolności krążenia. Ucisk na narządy jamy brzusznej spowodowany przez łuk żebrowy jest powodem bólu brzucha, pełności i zaparć.

Złamania bkku są najpoważniejszym następstwem osteoporozy obarczonym cierpieniem i niepełnosprawnością. 25% kobiet umiera w pierwszym roku po złamaniu bkku, a 50% osób, które przeżyją doznaje trwałego kalectwa. Należy podkreślić, że prawie połowa osób ze świeżym złamaniem bkku miała już wcześniej złamanie, które nie było leczone[43].

Niedoceniane są skutki społeczne i ekonomiczne osteoporozy wymagające znacznych nakładów na leczenie złamań i jeszcze większych na rehabilitację i opiekę nad chorym po złamaniu. W USA rocznie dochodzi do ok 2 mln złamań, których leczenie kosztuje ok. 20 miliardów rocznie, a w związku ze starzeniem prognozuje się, że w 2025 roku wyniesie 25 miliardów[44].

9. Diagnostyka osteoporozy

Celem badania kości jest ocena ich wytrzymałości, różnicowania przyczyn choroby i skuteczności prowadzonej terapii. Masa kostna jest jedną z podstawowych determinantów wytrzymałości kości, ale pełną informację o jakości kości tworzą wspólne dane dotyczące: gęstości mineralnej, mikro- i makrostruktury. Gęstość mineralną kości mierzy badanie DXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), mikrostrukturę opisuje QCT (*Quantitative Computed Tomography - ilościowa tomografia komputerowa i* wysokiej rozdzielczości tomografia komputerowa HR-CT (*High Resolution Computed Tomography*) oraz rezonans magnetyczny MRI *(Magnetic Resonance Imaging).* Makrostrukturę i złamania uwidacznia badanie rentgenowskie. Jednak standardem diagnostycznym jest od 1994 roku badanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA)[45,46]. Densytometria jest jedynym badaniem, który daje podstawę do decyzji diagnostycznych i terapeutycznych. Podaje informacje o wielkości masy kostnej, stanowi podstawę oceny ryzyka złamania oraz pozwala na rozpoczęcie i monitorowanie leczenia.

8.1. Badanie densytometryczne metodą DXA

Celem badania DXA jest pomiar gęstości mineralnej kości, ale z racji ograniczeń tej techniki, jest to w rzeczywistości pomiar masy kostnej w jednostce powierzchni (g/cm^2). W powszechnie akceptowalnym badaniu DXA, nie bada się więc rzeczywistej gęstości mineralnej kości. Jest to jedynie masa przeliczona na jednostkę powierzchni. Promień rtg przechodząc przez badany ośrodek dokonuje pomiaru gęstości wszystkich struktur w osi swojego przebiegu, mierzy więc także tkanki miękkie przed i za kością. Może to być źródłem błędów, zwłaszcza w badaniu kręgosłupa. Obecność artefaktów, zmian miażdżycowych w aorcie, zmian zwyrodnieniowych kręgów, zwapnień w tkankach powoduje zmianę gęstości powierzchniowej, a tym samym wpływa na wynik badania. Jako wynik w badaniu DXA otrzymujemy bezwzględną wartość gęstości mineralnej wyrażoną w gramach masy (BMC - *Bone Mineral Content*). Podzielenie tej liczby przez powierzchnię pomiaru daje gęstość mineralną kości w g/cm^2. Od 1994 roku, w oparciu o badanie DXA bkku kobiet i mężczyzn, obowiązują densytometryczne kryteria rozpoznania osteoporozy. Bezwzględny wynik pomiaru w jednostkach masy jest porównywany do grupy kontrolnej tej samej płci, jako wskaźniki T i Z. Im niższa wartość tym wynik bardziej nieprawidłowy. Wskaźnik T niejako

różnicuje normę wieku od choroby. Wskaźnik Z -1,0 w każdym wieku oznacza niższą od normy wieku masę kostną. Do postawienia rozpoznania konieczne jest wykonanie densytometrii osiowej. Wg stanowiska WHO i IOF podstawowym miejscem pomiaru BMD jest bkku i/lub odcinek lędźwiowy kręgosłupa. Badanie wykonane metodą DXA w innych lokalizacjach lub wykonane innymi metodami nie mogą być podstawą rozpoznania osteoporozy. Rekomendowane jest równoległe badanie w kręgosłupie i bkku, albowiem prawie połowa pacjentów ma różnice między wynikami przekraczającymi 1SD[47].

8.2. Inne metody oceny tkanki kostnej

8.2.1. Ilościowa ultrasonografia - QUS

Badanie ultrasonograficzne (QUS *Quantitative Ultrasonography)* nie określa gęstości mineralnej kości, ale jej parametry akustyczne, które zależą nie tylko od gęstości mineralnej kości, ale również od jej struktury[48]. W aparatach QUS wykorzystuje się do oceny ryzyka złamania dwa główne parametry: szerokopasmowe tłumienie ultradźwięków (BUA- *broadband ultrasound attenuation*) oraz ich prędkości (SOS - *speed of sound*)[49]. Technika ta nie nadaje się jednak do diagnostyki osteoporozy. Pomiar za pomocą QUS kości piętowej prognozuje podobnie jak DXA ryzyko złamania i tylko w tym zakresie jest wykorzystywany[50]. QUS prognozuje ryzyko wszystkich złamań osteoporotycznych w tym kości udowej, kręgosłupa i złamań obwodowych, co wykazano od 2006 roku w 14 prospektywnych badaniach na grupie ponad 42 tyś. chorych[51].

8.2.2. Mikro Rezonans Magnetyczny (µMRI)

Pozbawione promieniowania rentgenowskiego badanie MRI stanowi kolejną alternatywę do DXA. Najczęściej mierzy się strukturę kości piętowej, bliższego końca kości udowej i kości promieniowej. Wysoka rozdzielczość pozwala na trójwymiarową analizę struktury kostnej i realną ocenę kości. Barierą jest dostępność, koszt i długi (kilkanaście minut) czas pomiaru, w czasie którego pacjent musi pozostać w bezruchu[52].

8.2.3. Ilościowa Tomografia Komputerowa (QCT) i Tomografia Komputerowa Wysokiej Rozdzielczości (HRCT*)*

QCT pozwala na ocenę makroskopowej i mikroskopowej (uQCT) budowy kości, pomiar zawartości kości korowej i gąbczastej. Jest techniką badającą rzeczywistą gęstość mineralną kości (g/cm^3). Połączenie trójwymiarowego modelu bkku ze znaną gęstością mineralną

każdego voxela pozwala na określenie wytrzymałości kości z zastosowaniem metod FEM (*Finite Element Modeling - modelowanie elementów skończonych*). FEM jest komputerową techniką symulacji zachowań materiałów na działające naprężenia i różnorodne siły. Metoda powszechnie wykorzystywana w inżynierii materiałów znalazła zastosowanie w badaniach wytrzymałości kości na złamanie[53,54]. Szeroko dostępna aparatura pQCT (periferial QCT) np. Strateck, dysponuje rozdzielczością 40µm. Najczęstszym miejscem pomiaru jest dalszy odcinek kości promieniowej i bliższy kości piszczelowej. Aparaty te dają możliwość odrębnego pomiaru BMD kości beleczkowej i korowej, jak i analizę FEM. Bardziej zaawansowane (XtremeCT) dysponują rozdzielczością 82µm, co daje możliwość pomiaru struktury beleczkowej. Jednak koszt aparatu i badania oraz długi czas ekspozycji uniemożliwią jej szerokie zastosowanie[55]. W badaniach eksperymentalnych wykazano dużą zgodność analiz dokonanych metodą HR pQCT w porównaniu do histomorfometrii[56]. W jednym z badań u 108 osób zdrowych, 113 osteopenicznych i 135 osteoporotycznych analizowano strukturę kości metodą pQCT. U osób z osteoporozą stwierdzono niższą liczbę beleczek (Tb.N), węższą szerokość (Tb.th) i większą odległość międzybeleczkową (Tb.Sp). Ponieważ te parametry były niższe u osób, które doznały złamania kości, a nie miały różnic w badaniu DXA technika ta ma znaczenie w ocenie ryzyka złamania[57].

8.2.4. Mikro Tomografia Komputerowa (µCT)

Konstrukcja mikrotomografów komputerowych pozwala na geometryczne powiększanie obiektu przez jego odpowiednie umieszczenie pomiędzy mikro-lampą rtg a detektorami. Aparat służy głównie do pomiarów wycinków biopsji kostnych, z rozdzielczością nawet 1-50µm. Zasadniczą zaletą µCT jest automatyczne generowanie trójwymiarowych obrazów histomorfometrycznych. Niezależnie od parametrów dwuwymiarowych aparaty te podają parametry przestrzenne jak łączliwość (connecctivity) i wskaźnik struktury beleczkowej SMI (*Structure Moded Index*). Daje to informacje o jakości danej struktury kostnej porównując model „prętowej" (co oznacza słabszą strukturę) do modelu „blaszkowej" (struktura o wysokiej wytrzymałości) [53].

8.3. Nowe metody obrazowania kości

We wrześniu 2014 roku, na zjeździe ASBMD w Huston, w USA zaprezentowano kilka nowych metod oceny jakości kości: microindentation – które nie ma jeszcze polskiej nazwy, Trabecular Bone Score, High Resolution peripheral Quantitative Tomography (HRpQCT),

Individual Trabecula Segmentation[58]. Wszystkie one są przedmiotem badań i nie znalazły jeszcze zastosowania w praktyce klinicznej. W 2016 roku na kongresie IOF zaprezentowano pierwsze dane kliniczne dotyczące Microindentation („mikronacisk, mikrocięcie")[59]. To rodzaj biopsji kości oceniającej wytrzymałość kości in vivo o wartości predykcyjnej zbliżonej do pQCT[60]. Należy jednak podkreślić, że żadna z metod poza DXA nie została zaakceptowana w diagnostyce OP, a jedynie jako narzędzie prognostyczne ewentualnych złamań.

9. Cel pracy

Celem pracy jest ocena wartości prognostycznej badania densytometrycznego, a zwłaszcza wskaźnika T i Z w zakresie kręgosłupa lub bliższego końca kości udowej w ocenie ryzyka złamań osteoporotycznych, szczególnie kręgosłupa i bkku u kobiet po 50 r.ż.

9.1. Cele szczegółowe

1. Jaka jest częstość występowania OP, osteopenii i prawidłowej gęstości mineralnej w badanej populacji w zależności od wieku pacjenta i miejsca pomiaru DXA (kręgosłupa, bkku).

2. Jaka jest częstość, charakter (nisko-, wysokoenergetyczne) i lokalizacja złamań w badanej populacji w zależności od wieku pacjenta i miejsca pomiaru DXA?

3. Jaka jest czułość i swoistość BMD, wskaźników T i Z dla DXA kręgosłupa i bkku w prognozowaniu ryzyka złamania kręgosłupa, bkku i jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje)?

4. Jaka jest czułość i swoistość różnych kombinacji wskaźników T i Z w prognozowaniu ryzyka złamania kręgosłupa, bkku i jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje) wg poniższych wzorów [61]:

dla kręgosłupa
- Wskaźnik T + wskaźnik Z
- Wskaźnik T x wskaźnik Z
- Wskaźnik T - wskaźnik Z
- Wskaźnik T : wskaźnik Z

dla bkku
- Wskaźnik T + wskaźnik Z
- Wskaźnik T x wskaźnik Z
- Wskaźnik T - wskaźnik Z
- Wskaźnik T : wskaźnik Z

5. Czy któraś w wyżej wymienionych kombinacji wskaźników T i Z lepiej prognozuje ryzyko złamania niż stosowane dotychczas T i Z, nawet jeżeli nie są spełnione kryteria OP?

6. Jaka jest wartość 10 letniego-RR dla wskaźnika T i Z, BMD kręgosłupa i bkku w prognozowaniu złamań osteoporotycznych (wszystkich, kręgosłupa i bkku)? Szczegółowej analizie poddano wartość RR w wybranych grupach wiekowych i przebytego złamania.

7. Czy wartość prognostyczna badania DXA w kręgosłupie jest inna niż w bkku? Jeżeli tak, to dla jakich złamań i które badanie osiąga większą czułość i swoistość?

8. Czy wartość prognostyczna (czułość i swoistość) DXA zmienia się z wiekiem w przedziałach 50-60 lat , 60-70 lat i powyżej 70 lat.

9. Czy istnieje minimalna wartość BMD kręgosłupa i biodra powyżej, której nie ma złamań osteoporotycznych?

10. Materiał

Do badania włączono losowo wybrane kobiety pomenopauzalne, w wieku powyżej 50 lat, które zgłosiły się do Krakowskiego Centrum Medycznego (KCM). Z grupy ok. 100 tyś. pacjentów KCM wylosowano 5092 kobiety w wieku powyżej 50 r.ż., które w latach 1997-2003 zgłosiły się do KCM celem wykonania badania densytometrycznego. Były to pacjentki, z osteoporozą, osteopenią lub prawidłową gęstością mineralną kości. Przeważająca większość pacjentek zgłosiła się na badanie DXA z ogłoszenia prasowego o możliwości badań bezpłatnych. Niewielka część pacjentów była skierowana przez lekarzy rodzinnych i specjalistów z powodu podejrzenia osteoporozy, przebytego złamania niskoenergetycznego lub celem leczenia w ośrodku referencyjnym. Część chorych szukała samodzielnie pomocy z powodu dolegliwości bólowych i podejrzenia osteoporozy. Wszystkie chore wyraziły zgodę na wypełnienie kwestionariusza oceny ryzyka złamania, wg załączonego wzorca. Pełną dokumentacją medyczną obejmującą min. kwestionariusz ryzyka złamania, notatki lekarskie oraz wynik badania densytometrycznego kręgosłupa i/lub szyjki kości dysponowaliśmy u 3350 osób. Do badania ostatecznie włączono 1284 kobiety dla których uzyskano kompletne dane.

10.1. Kryteria włączenia

Badaniem objęto kobiety rasy kaukaskiej w wieku ≥ 50 i ≤ 80 lat w chwili badania DXA, które wyraziły ustną zgodę na udział w badaniu i w opinii ankietera były w stanie rzetelnie odpowiedzieć na telefoniczny 15 minutowy kwestionariusz. Każda pacjentka w chwili pierwszego badania miała wykonane badanie densytometryczne kręgosłupa i/lub bkku. U każdej chorej przeprowadzono kwestionariusz ryzyka złamania w czasie pierwszej wizyty w ośrodku.

10.2. Kryteria wyłączenia

Pacjentki z fizycznymi lub psychicznymi zaburzeniami wpływającymi na pamięć i w konsekwencji na wiarygodność uzyskanych danych (niedosłuch, otępienie lub zaburzenia pamięci, afazja w stopniu utrudniającym komunikację). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wszystkie pytania w drugiej ankiecie lub przerwali kwestionariusz w trakcie badania i nie wyrazili chęci jego powtórzenia.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia prezentuje Tabela 4.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Zgoda na udział w badaniu	Niedosłuch uniemożliwiający komunikację
Kobieta rasy białej, zamieszkała w Polsce	Zaburzenia pamięci zgłoszone przez pacjentkę lub zauważone przez ankietera
Wiek ≥ 50 i ≤ 80lat w chwili 1 badania (1997 - 2003)	Niekompletny kwestionariusz z drugiego badania
Przeprowadzone badanie DXA kręgosłupa lub bkku	
Kompletny kwestionariusz ryzyka złamania	

11. Metoda

Jest to badanie kohortowe, prospektywne z obserwacją rozpoczętą w 1997 roku i zakończoną w 2013 roku. Na metodę składają się dwa elementy: kwestionariusz i badanie DXA.

11.1. Kwestionariusz – dane podstawowe

Podczas pierwszej wizyty w Centrum, w latach 1997-2003 przeszkoleni pracownicy medyczni pomagali wypełnić kwestionariusz zawierający pytania o dane demograficzne (data urodzenia, płeć, adres), antropometryczne (najwyższy wzrost w życiu), przebyte i towarzyszące schorzenia, wywiad rodzinny, przyjmowane leki. Na podstawie kwestionariusza oceniono występowanie czynników ryzyka ujętych w algorytmie FRAX – złamanie biodra u rodziców, palenie, stosowanie GKS, RZS, alkohol, osteoporozy wtórne. Definicję tych czynników przyjęto w oparciu o kryteria czynników ryzyka dostępne na stronie: http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=40. Ponadto u każdej kobiety przeprowadzono podstawowy wywiad ginekologiczny (data pierwszej i ostatniej miesiączki, liczba ciąż, stosowanie antykoncepcji i leczenia hormonalnego). Każdą z osób pytano o rozpoznanie osteoporozy, jej leczenie. Jako leczenie definiowano stosowanie jednego z aktywnych leków, przez co najmniej 12 miesięcy (bisfosfoniany, ranelinian strontu, kalcytonina, raloxifen).

11.2. Kwestionariusz – ocena złamania

Specjalna część kwestionariusza dotyczyła czynników ryzyka złamań: upadków w ostatnim roku i ostatnich 5 latach, przebytych złamań (miejsce, okoliczności, data złamania), rozpoznania i leczenia osteoporozy. Dane dotyczące złamań były weryfikowane dodatkowymi pytaniami o istniejącą dokumentację medyczną, celem potwierdzenia lokalizacji i czasu wystąpienia złamania. W pracy nie analizowano złamań, które wystąpiły przed 50 rokiem życia z powodu obaw co do charakteru tych złamań (wysoko- czy niskoenergetyczne).

11.3. Badanie DXA

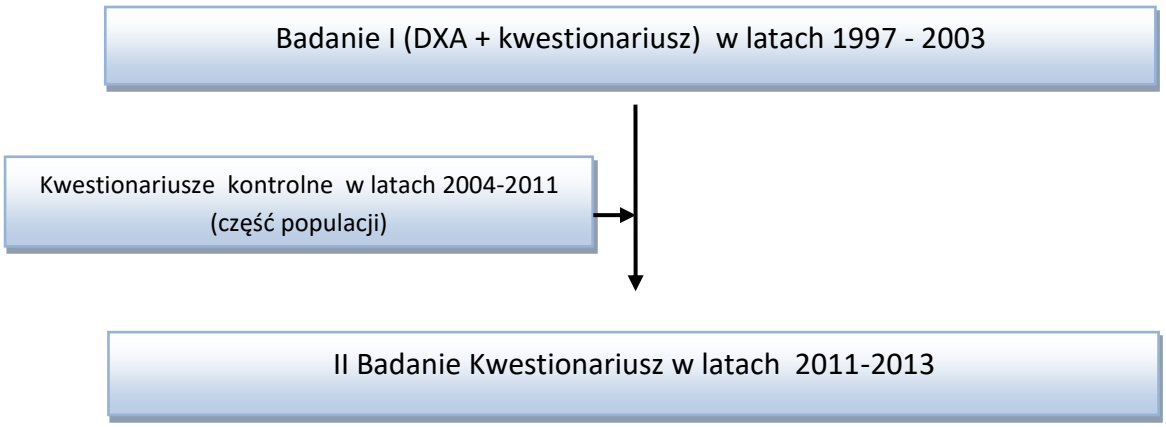
Wszyscy uczestnicy mieli wykonane badania DXA kręgosłupa i/lub bkku, zgodnie z metodologią rekomendowaną przez International Society for Clinical Densitometry ISCD[62]. W latach 1997-2003 na aparacie Lunar DPX z oprogramowaniem wersja 5287 z determinantą BMD i wskaźnikiem T opartą na danych referencyjnych NHANES III. Pacjenci z lat 2001 – 2003 mieli wykonaną densytometrię na aparacie Hologic Deplhi z oprogramowaniem wersja 11.1. U każdej chorej wykonano pomiar wzrostu i masy ciała na kalibrowanym stadiometrze i certyfikowanej wadze, bezpośrednio przed badaniem densytometrycznym. Za kryteria diagnostyczne osteoporozy przyjęto zaproponowane przez WHO w 1994 roku kryteria dzielące na 3 kategorie pacjentów w zależności od wartości T dla bkku lub kręgosłupa (prawidłowa gęstość mineralna kości (wskaźnik T> -1), osteopenia (wskaźnik T pomiędzy -2.5 a -1) i osteoporoza (wskaźnik T≤ -2.5).

11.4. Badanie kontrolne

Po średnio 10 latach w badanej grupie przeprowadzono telefoniczne badanie ankietowe wg kwestionariusza analogicznego, jak w pierwszym badaniu. Szczególną uwagę zwracano na wystąpienie złamań. Kwestionariusz uwzględniał dane o wszystkich złamaniach, jakich doznali pacjenci: ich lokalizacje, przyczynach złamania (nisko/wysokoenergetyczne), czasie złamania i zastosowanym leczeniu (zachowawcze/operacyjne). Kwestionariusz, zawierający pytania analogiczne jak w I badaniu, zbierali: autor badania i przeszkoleni ankieterzy. Dla niektórych osób dysponowaliśmy kwestionariuszami z innych lat, ponieważ pacjentki te miały wykonywane kilkukrotnie badanie densytometryczne w naszym ośrodku. Kwestionariusze te oraz dokumentacja lekarska były analizowane i włączone do badania, ponieważ umożliwiały prospektywne monitorowanie badanych czynników w krótszych interwałach czasowych. Dostęp do dokumentacji, np. wyników rtg i wpisów lekarskich pozwalał na dokładną ocenę złamań jako najważniejszych punktów końcowych, które były ewaluowane przez autora. Dysponując wypełnionym kwestionariuszem przed średnio 10 laty, a u 34% badanych kwestionariuszami przeprowadzonymi w międzyczasie, uzyskano dane o nowych złamaniach, które wystąpiły w okresie obserwacji. Zebrane informacje były następnie sprawdzane przez doświadczonych w leczeniu osteoporozy lekarzy oraz ponownie weryfikowane przez autora. Analizie poddano liczbę złamań głównych tj.: kręgosłupa,

przedramienia (distal radius), nasady dalszej kości ramiennej i biodra (proximal femur). Zgodnie z definicją za złamanie osteoporotyczne (niskoenergetyczne) uznano takie, które wystąpiło po upadku z wysokości własnej[36,63]. W pracy nie analizowano złamań przed 50 r.ż., albowiem przyjmuje się powszechnie, że złamania w tym okresie rzadko są związane z OP. Na podstawie uzyskanych danych o złamaniach, które wystąpiły w badanej grupie w okresie obserwacji obliczono dla niej ryzyko głównego złamania osteoporotycznego. Nie analizowano występowania złamań: żeber, czaszki, dłoni, kostki, stóp. W pracy nie prowadzono monitoringu złamań kręgosłupa. Ogólny schemat badania przedstawia Rysunek 5.

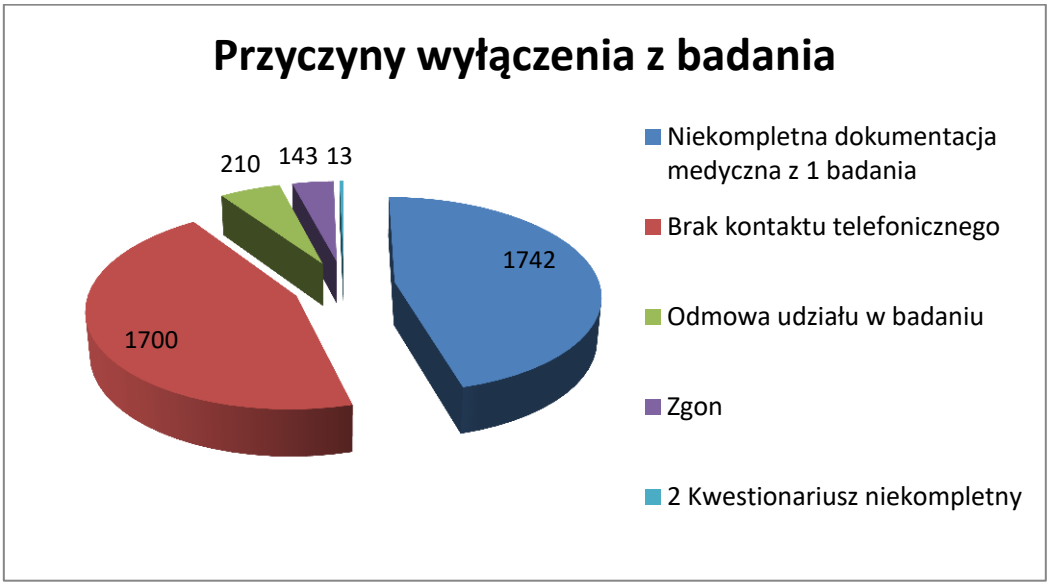
Rysunek 5. Schemat badania.



11.5. Populacja badana

Obserwowaną grupę stanowiły kobiety pomenopauzalne, po 50 r.ż, rasy białej, w przeważającej większości mieszkanki Małopolski. Do badania wylosowano 5092 kobiet. U 3350 osób dysponowaliśmy pełnymi danymi z pierwszego badania (DXA + ankieta). Większość osób miała wykonywane badanie densytometryczne z powodu podejrzenia osteoporozy. Niekiedy było to podejrzenie niczym nieuzasadnione. Kryteria włączenia/wyłączenia spełniło 1284 osób.

Wykres 1. Przyczyny wyłączenia z badania.



11.6. Analizowane zmienne

W pracy analizowano wyniki badania densytometrycznego (BMD, wskaźnik T i Z) zgodnie z kryteriami WHO dzieląc je na 3 kategorie (norma, osteopenia, osteoporoza). Do niektórych analiz wyniki dla wskaźników T i Z skategoryzowano maksymalnie w 8 kategoriach. Wartości BMD analizowano w 6 kategoriach (zgodnie z zasadami w Tabeli 5.).

Tabela 5. Wybrane kategorie zmiennych skategoryzowanych.

Stosowane kategorie wskaźników T i Z
>-1
> -1,5 & ≤ -1
> -2 & ≤ -1,5
> -2,5 & ≤ -2
> -3 & ≤ -2,5
> -3,5 & ≤ -3
> -4 & ≤ -3,5
≤ -4

Stosowane kategorie dla BMD
>1,05
0,95 -1,05
0,85 ≤0,95
0,75 ≤0,85
0,65 ≤0,75
<0,65

11.7. Analizy statystyczne

Rozkłady zmiennych jakościowych opisano za pomocą liczebności bezwzględnych (n) i względnych (%). Zmienne ilościowe, które posiadały rozkład normalny opisano za pomocą średniej i odchylenia standardowego (SD), natomiast w przeciwnym wypadku do opisu użyto medianę (Me) i kwartyle Q1 i Q3.

Zależności między zmiennymi jakościowymi analizowano za pomocą testu niezależności chi^2. Gdy wartości oczekiwane choć w jednej komórce tabelki krzyżowej były niższe od 5 wykorzystano test Fishera dla tabel o wymiarach 2x2 i korektę Yatesa dla testu Chi2 w przeciwnym przypadku.

Do oceny wartości prognostycznej DXA w rozpoznawaniu złamań osteoporotycznych wykorzystano krzywą ROC (Receiver Operating Characteristics). Analizowano wielkość pola pod krzywą (Area Under Curve – AUC – jego wartość istotnie większa od 0,5 oznacza, że znajomość wartości analizowanego parametru poprawia przewidywanie złamań. Wartości pola pod krzywą ROC (AUC) jako wskaźnik wartości prognostycznej analizowanego parametru można ocenić również w 4 kategoriach: 90-100: doskonała, 70-90: dobra, 50-70: słaba, <50: zła[64]. Za pomocą ROC można wskazać wartości DXA dla których czułość i swoistość danego parametru przyjmują optymalne wartości. Oszacowanie ryzyka względnego (RR) złamania osteoporotycznego w poszczególnych lokalizacjach w zależności od parametrów DXA oraz innych predykatorów dokonano za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa (Cox proportional hazard model) [65].

12. Wyniki opisowe

Charakterystykę badanej populacji w chwili włączenia do badania przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Charakterystyka populacji badanej w czasie pierwszego badania.

Parametr/ jednostka	Wartość	Min	Max
wiek pacjentek (lata)	64,7 (SD 7,1)	50	92
Czas obserwacji (lata)	mediana 10,1lat (Q1 =9, Q3=11)	5	13
Wzrost (metr)	średni 1,58m SD 0,06	1,38	1,78
Masa ciała (kg)	średnia 68,3kg SD 11,5	43	110
BMI (kg/m^2)	mediana 26.6 (Q1=24;O3=29,6)	17,3	45,8
Liczba badań DXA kręgosłupa	1110		
Liczba badań DXA bkku	1188		
Liczba osób z badaniem DXA kręgosłupa lub bkku	1284		
Liczba osób zrandomizowanych	1284		

Analizie poddałem występowanie najważniejszych czynników ryzyka złamania. Badana grupa reprezentowała pod tym względem populację generalną z wyjątkiem liczby osteoporoz wtórnych. Osteoporozę wtórną rozpoznawano, jeżeli u pacjentki występowały schorzenia i czynniki wymienione w instrukcji wypełniania kwestionariusza FRAX, tj. cukrzyca typu I, wrodzona łamliwość kości, nieleczona przez długi czas nadczynność tarczycy, hipogonadyzm, menopauza przed 45 rokiem życia, przewlekłe niedożywienie, zespół złego wchłaniania oraz przewlekła chorobę wątroby. W badanej grupie opisano 203 przypadki osteoporozy wtórnej, co stanowiło 15,8% badanej populacji.

Tabela 7. Występowanie czynników ryzyka złamania w badanej populacji (1 badanie).

	Liczba osób	% badanej populacji
Palenie papierosów w chwili badania	146	11,4%
Alkohol	14	1,1%
Złamanie bkku u matki (częstość)	71	5,6%
Złamanie bkku u ojca (częstość)	17	1,4%
Osteoporoza wtórna	203	15,9%
Stosowanie GKS	28	2,2%
RZS	21	1,6%
Przebyte złamanie osteoporotyczne	386	30,1%

Osobnym problemem było palenie papierosów. W chwili badania paliło 146 pacjentek. Jednak palenie w przeszłości zgłosiło 215 pacjentek(16,7% pacjentek). FRAX nie uwzględnia palenia w przeszłości, nawet jeżeli trwało ono wiele lat, choć niewątpliwie ma to znaczenie kliniczne. Po 10 latach obserwacji paliło nadal 80 kobiet. Mediana paczkolat wynosiła 15 (Q1 5,8; Q3 30: Min 0,1 Max 50).

Większość pacjentek nie była leczona z powodu OP, a odsetek ten wzrósł prawie 3 krotnie w drugim badaniu (Tabela 8.) Mediana czasu leczenia w pierwszym badaniu wynosiła 2,5 roku (Q1 =1; Q3 5; Min 0,1; Max 16), w drugim badaniu mediana trwania terapii wynosiła 6 lat, (Q1=3 Q3=10; Min 0,4; Max 33).

Tabela 8. Leczenie OP w badanej grupie.

	Kiedykolwiek	W 1 badaniu	W 2 badaniu
leczeni	**217 (16,9%)**	**79 (6,2%)**	**217 (16,95%)**

13. Wyniki szczegółowe

13.1. Występowanie osteoporozy w badanej populacji.

W badanej kohorcie osteoporozę rozpoznaną zgodnie z kryteriami WHO na podstawie badania kręgosłupa miało 37,1%, natomiast w badaniu bkku 13,9% pacjentek. W całości kohorty osteoporozę rozpoznaną na podstawie DXA kręgosłupa lub bkku miało 533 kobiet (43,9%). Znaczny odsetek osób miał też wielkość BMD spełniającą kryterium osteopenii (45,3%). Występowanie osteoporozy w badanej grupie przedstawia Tabela 9. Częstość OP zależy do wieku. Różni się też od miejsca pomiaru. Szczegółowo prezentują to Tabele 9, 10 i 11.

Tabela 9. Występowanie OP w badanej grupie.

Wartość wskaźnika T	Kręgosłup 1110 badań	BKKU 1188 badań	Kręgosłup lub bkku 1284 badań
	% badanej w populacji i liczba osób		
Wskaźnik T > -1,0 (norma)	16,6% (213)	27,5% (354)	10,9% (132)
-1 ≥ wskaźnik T ≥ -2,5 (osteopenia)	32,7% (420)	51% (655)	45,3% (550)
Wskaźnik T ≤ -2,5 (osteoporoza)	**37,1%** (477)	**13,9%** (179)	**43,9%** (533)

Tabela 10. Rozkład wskaźnika T w badaniu DXA kręgosłupa, w zależności od wieku.

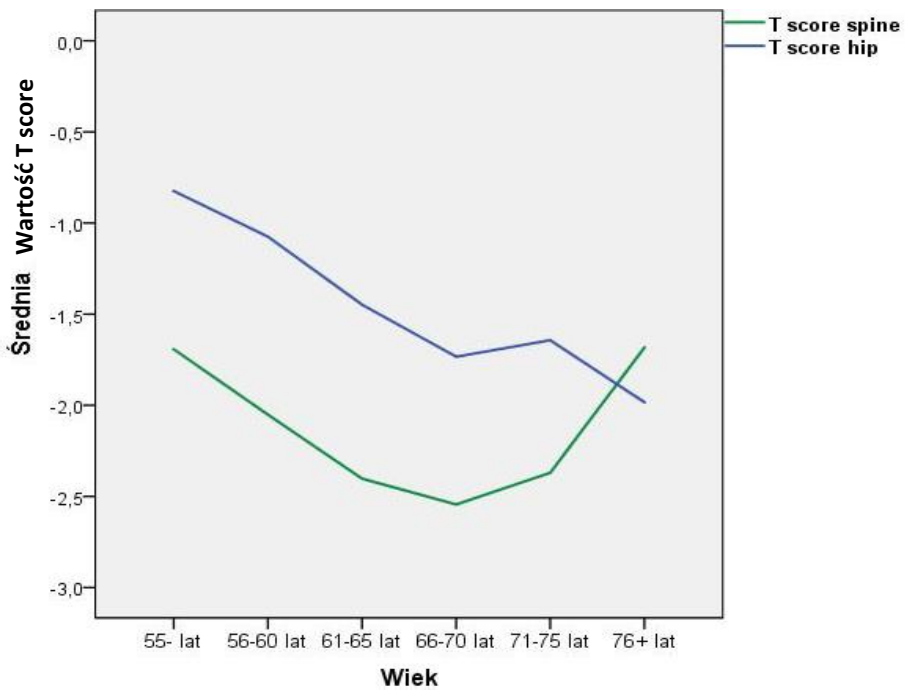
Wiek P=0,0005	Wskaźnik T spine		
	>-1 % z wieku (liczba)	> -2,5 & ≤ -1 % z wieku (liczba)	≤ -2,5 % z wieku (liczba)
50-60 lat	24,8% (79)	42,1% (134)	33,0% (105)
61-70 lat	16,8% (99)	35,0% (206)	48,1% (283)
Powyżej 70 lat	16,7% (34)	39,4% (80)	43,8% (89)

Tabela 11. Rozkład wskaźnika T w badaniu DXA bkku w zależności od wieku.

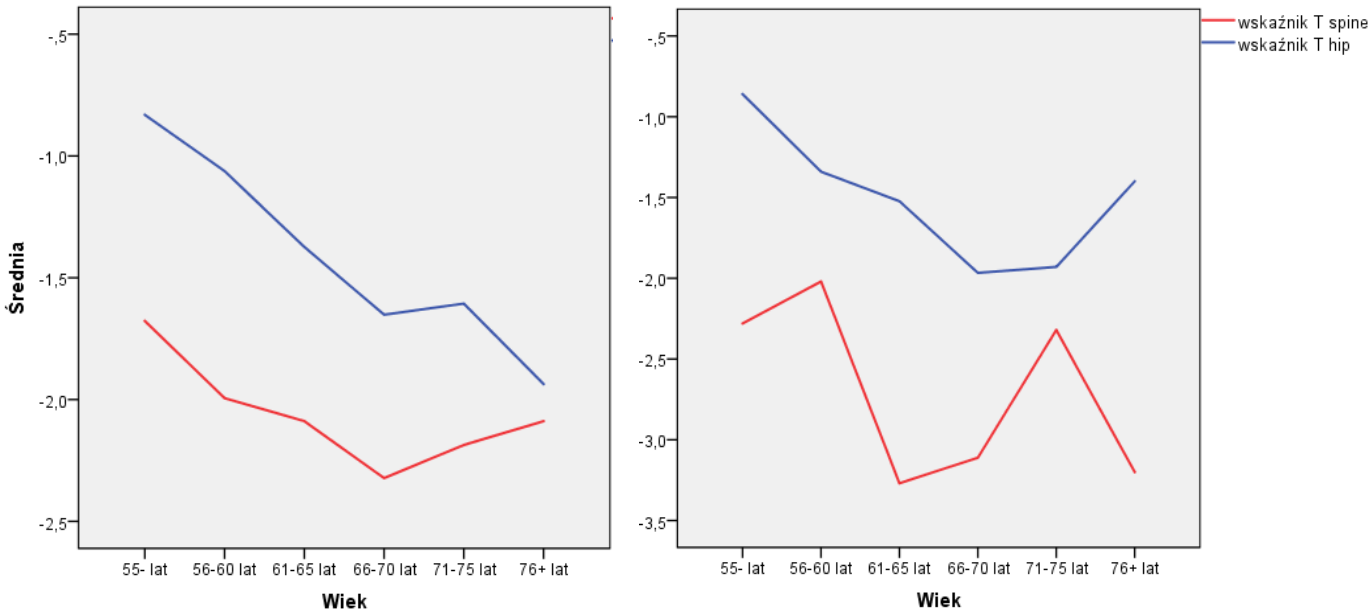
Wiek P=0,0005	Wskaźnik T hip		
	>-1 % z wieku (liczba)	> -2,5 & ≤ -1 % z wieku (liczba)	≤ -2,5 % z wieku (liczba)
50-60 lat	46,9% (136)	47,2% (137)	5,9% (17)
61-70 lat	26,9% (170)	56,1% (354)	17,0% (107)
Powyżej 70 lat	18,0% (48)	61,4% (164)	20,6% (55)

Zmiany wskaźników T i Z kręgosłupa i bkku z wiekiem prezentują wykresy 2 do 4. Generalnie następuje spodziewany spadek gęstości mineralnej z wiekiem, ale w zakresie kręgosłupa widoczny jest wzrost wskaźnika T w populacji osób po 66 roku życia. Jest on mniej widoczny w populacji bez złamań kompresyjnych, niż po złamaniach (Wykres 3.). Taką samą analizę po złamaniu bkku przedstawia Wykres 4.

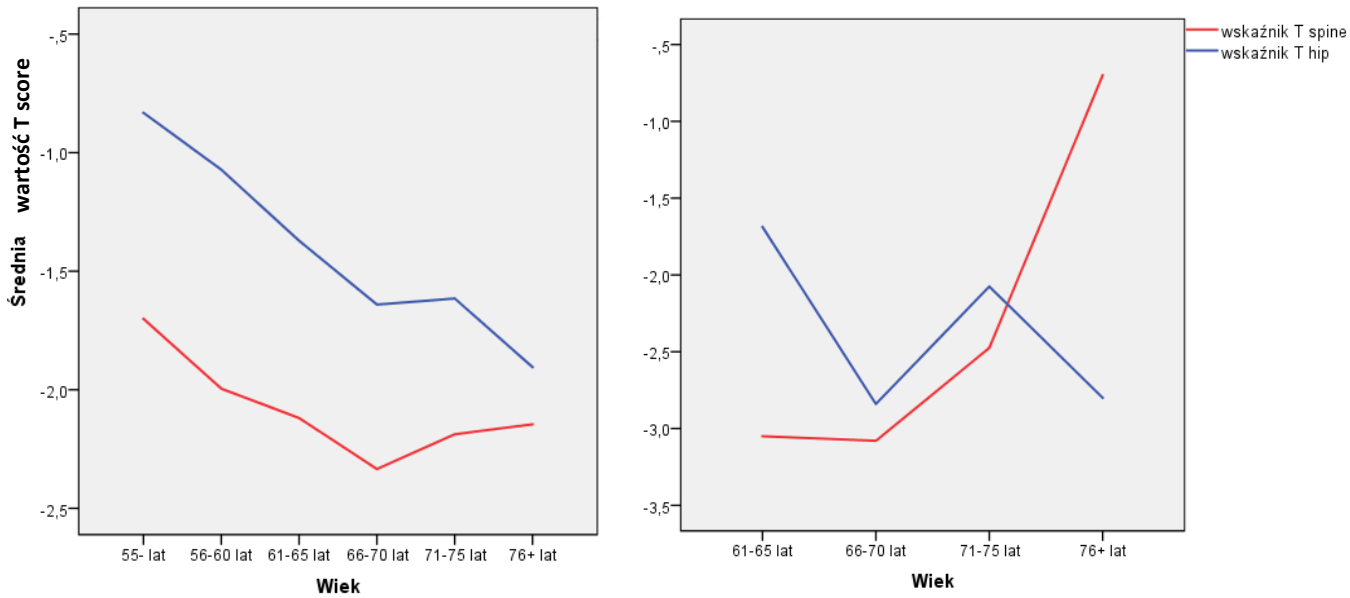
Wykres 2. Rozkład wskaźnika T spine i hip w zależności od wieku (cała populacja).



Wykres 3. Rozkład wskaźników T spine i hip w zależności od wieku w populacji bez złamań kręgosłupa (pierwszy wykres) i po złamaniu (wykres po prawej).



Wykres 4. Rozkład wskaźników T spine i hip w zależności od wieku w populacji bez złamań bkku (pierwszy wykres) i po złamaniu bkku (drugi wykres).



14. Złamania osteoporotyczne

Najważniejszą informacją dokumentowaną w trakcie pracy były złamania. W pierwszym badaniu udokumentowano 488 wszystkich złamań (38% pacjentów miało złamanie, które wystąpiło przed włączeniem do badania). Jednak przedmiotem analizy były złamania osteoporotyczne i spośród wszystkich tylko 388 spełniało kryterium niskoenergetycznych. Znaczy to, że w badanej kohorcie 30,1% chorych miało co najmniej jedno złamanie osteoporotyczne przed włączeniem do badania. Kluczowa była ocena złamań w trakcie obserwacji końcowej. W drugim badaniu odnotowano 303 nowe złamania, które spełniały kryteria złamań osteoporotycznych. Analizie poddano liczbę i miejsce złamania w zależności od wyniku DXA i wieku pacjentek (Tabela 12.).

Tabela 12. Charakterystyka złamań w trakcie 1 i 2 badania.

Miejsce złamania	Liczba złamań w pierwszym badaniu	Liczba nowych złamań w okresie obserwacji	% nowych złamań
Kość promieniowa	288	170	56,1
Kręgosłup	54	62	20,5
Bkku udowej	20	37	12,2
Kość ramienna	35	26	8,9
Stopa	42	33	10,9
Żebro	21	20	6,6
Kości podudzia	17	10	3,3
Obojczyk	4	12	3,96
Miednica	0	2	0,7
Inne	7	14	4,6
Razem złamania osteoporotyczne	388	303	100
Razem wszystkie złamania	488	386	

Najwięcej złamań odnotowano w obrębie kości promieniowej. Stosunkowo dużo odnotowano złamań kręgosłupa. Może to wynikać z m.in. z aktywnego poszukiwania złamań kompresyjnych w badanej populacji u osób z bólem pleców. Bóle kręgosłupa są bowiem częstym wskazaniem do wykonania densytometrii. Liczbę i miejsce głównych złamań w zależności od wartości badania DXA przedstawiają Tabele 13 i 14.

Tabela 13. Złamania osteoporotyczne w badanej próbie w zależności od wyniku DXA spine (liczba badań 1110).

Wartość wskaźnika T spine /Liczba badań DXA	% z (n) i liczba złamań w II badaniu			
	Kręgosłup	BKKU	Kręgosłup lub bkku	wszystkie
Tspine > -1,0 (norma) / 213 badań	0,9% (2)	0,9% (2)	1,9% (4)	16,4% (35)
Tspine -1,0 do <-2,5 (osteopenia) / 420 badań	3,6% (15)	1,7% (7)	4,8% (20)	22,4% (94)
Tspine ≤ -2,5 (osteoporoza) / 477 badań	7,8% (37)	4,2% (20)	10,7% (51)	27,9% (133)

Tabela 14. Złamania osteoporotyczne u w badanej próbie w zależności od wyniku DXA hip (liczba badań 1188).

Wartość wskaźnika T hip/ Liczba badań DXA	% z (n) i liczba złamań w II badaniu			
	Kręgosłup	BKKU	Kręgosłup lub bkku	wszystkie
T hip > -1,0 (norma)/ 354	2,0% (7)	1,1% (4)	2,8% (10)	16,1% (57)
T hip ≤-1,0 i > -2,5 (osteopenia)/ 655	4,9% (32)	2,7% (18)	7,3% (48)	25,5% (167)
T hip ≤ -2,5 (osteoporoza)/ 179	10,1% (18)	8,4% (15)	15,6% (28)	37,4% (67)

14.1. Złamania osteoporotyczne, a wiek i przebyte złamanie.

W Tabeli 15 przedstawiono liczbę wszystkich złamań osteoporotycznych, a w kolejnych złamania kręgosłupa i bkku w zależności od wieku i przebytego wcześniej złamania. Aż 40,8% tj. 163 złamań osteoporotycznych wystąpiło u kobiet, które przed włączeniem do badania miały już co najmniej 1 złamanie. W grupie osób, które nie miały wcześniejszego złamania, tylko 15,9% pacjentek doznało go w okresie obserwacji.

Tabela 15. Występowanie złamań osteoporotycznych w grupie z i bez złamań w wywiadzie w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Wiek	Złamanie osteoporotyczne w I badaniu (przed włączeniem do badania)			Złamanie osteoporotyczne w II badaniu		Ogółem
				nie	tak	
50-60 lat Ns		nie	n	231	45	276
			%	83,7%	16,3%	100,0%
		tak	n	50	15	65
			%	76,9%	23,1%	100,0%
	Ogółem		n	281	60	341
			%	82,4%	17,6%	100,0%
61-70 lat P=0,000		nie	n	364	69	433
			%	84,1%	15,9%	100,0%
		tak	n	138	103	241
			%	57,3%	42,7%	100,0%
	Ogółem		n	502	172	674
			%	74,5%	25,5%	100,0%
71+ lat P=0,000		nie	n	148	26	174
			%	85,1%	14,9%	100,0%
		tak	n	49	45	94
			%	52,1%	47,9%	100,0%
	Ogółem		n	n	71	268
			%	%	26,5%	100,0%
Ogółem p=0,000		nie	n	743	140	883
			%	84,1%	15,9%	100,0%
		tak	n	237	163	400
			%	59,3%	40,8%	100,0%
	Ogółem		n	n	303	1283
			%	%	23,6%	100,0%

Może to oznaczać, że przebyte złamanie niskoenergetyczne jest istotnym czynnikiem ryzyka kolejnego złamania. Aż 27,8% osób ze złamaniem kręgosłupa doznało go ponownie. W grupie kobiet bez wcześniejszych złamań kompresyjnych odnotowano tylko 3,8% nowych złamań kompresyjnych (tabela nr 16). Odsetek złamań rósł z wiekiem i to niezalenie od miejsca złamania.

Tabela 16. Występowanie złamań kompresyjnych w grupie z i bez złamań kręgosłupa w wywiadzie w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Wiek	**Złamanie kompresyjne kręgosłupa w I badaniu (przed włączeniem do badania)**			**Złamanie kręgosłupa w II badaniu (w okresie obserwacji)**		**Ogółem**
				nie	tak	
50-60 lat ns		nie	n	317	13	330
			%	96,1%	3,9%	100,0%
		tak	n	10	1	11
			%	90,9%	9,1%	100,0%
	Ogółem	n		n	14	341
		%		%	4,1%	100,0%
61-70 lat p=0,000		nie	n	616	29	645
			%	95,5%	4,5%	100,0%
		tak	n	22	7	29
			%	75,9%	24,1%	100,0%
	Ogółem	n		n	36	674
		%		%	5,3%	100,0%
71+ lat p=0,000		nie	n	249	5	254
			%	98,0%	2,0%	100,0%
		tak	n	7	7	14
			%	50,0%	50,0%	100,0%
	Ogółem	n		256	12	268
		%		95,5%	4,5%	100,0%
Ogółem p=0,000		nie	n	1182	47	1229
			%	96,2%	3,8%	100,0%
		tak	n	39	15	54
			%	72,2%	27,8%	100,0%
	Ogółem	n		1221	62	1283
		%		95,2%	4,8%	100,0%

W przypadku złamań bkku procentowo najwięcej złamań odnotowano u osób, które wcześniej doznały złamania bkku (25% versus 2,5% bez złamań bkku w wywiadzie). Jednak bezwzględne liczby złamań były niewielkie (Tabela 17.). Wydaje się jednak, że także w tym przypadku ryzyko złamania zależy od przebytego złamania bkku.

Tabela 17. Występowanie złamania bkku w grupie z i bez złamań bkku w wywiadzie w poszczególnych przedziałach wiekowych.

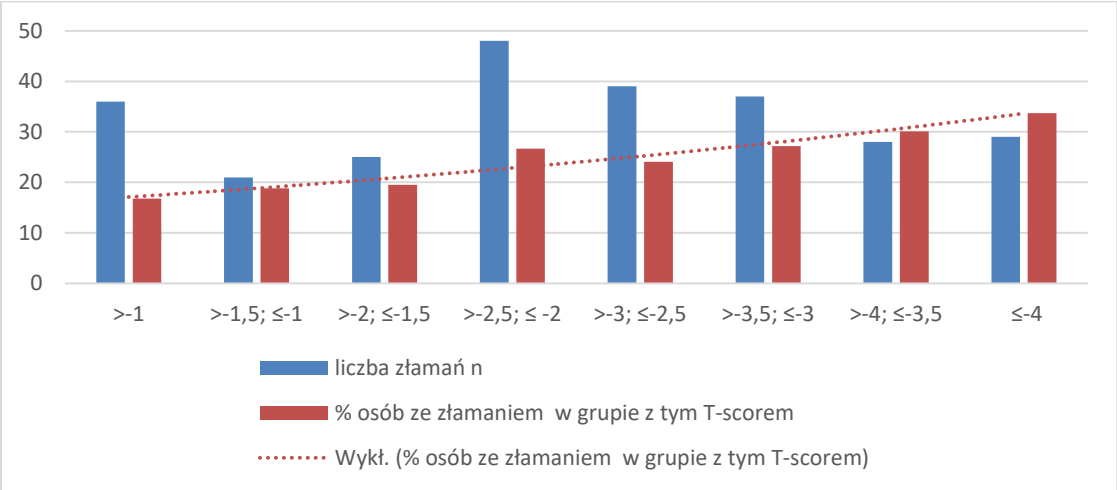
Wiek	**Złamanie bkku w I badaniu (przed włączeniem do badania)**			**Złamanie bkku w II badaniu (w okresie obserwacji)**		**Ogółem**
				nie	tak	
50-60 lat		nie	n	336	5	341
			%	98,5%	1,5%	100,0%
	Ogółem	n		336	5	341
		%		98,5%	1,5%	100,0%
61-70 lat p=0,046		nie	n	645	15	660
			%	97,7%	2,3%	100,0%
		tak	n	12	2	14
			%	85,7%	14,3%	100,0%
	Ogółem	n		657	17	674
		%		97,5%	2,5%	100,0%
71+ lat p=0,003		nie	n	250	12	262
			%	95,4%	4,6%	100,0%
		tak	n	3	3	6
			%	50,0%	50,0%	100,0%
	Ogółem	n		253	15	268
		%		94,4%	5,6%	100,0%
Ogółem p=0,000		nie	n	1231	32	1263
			%	97,5%	2,5%	100,0%
		tak	n	15	5	20
			%	75,0%	25,0%	100,0%
	Ogółem	n		1246	37	1283
		%		97,1%	2,9%	100,0%

14.2. Złamania osteoporotyczne, a wynik DXA

14.2.1. Wszystkie złamania osteoporotyczne

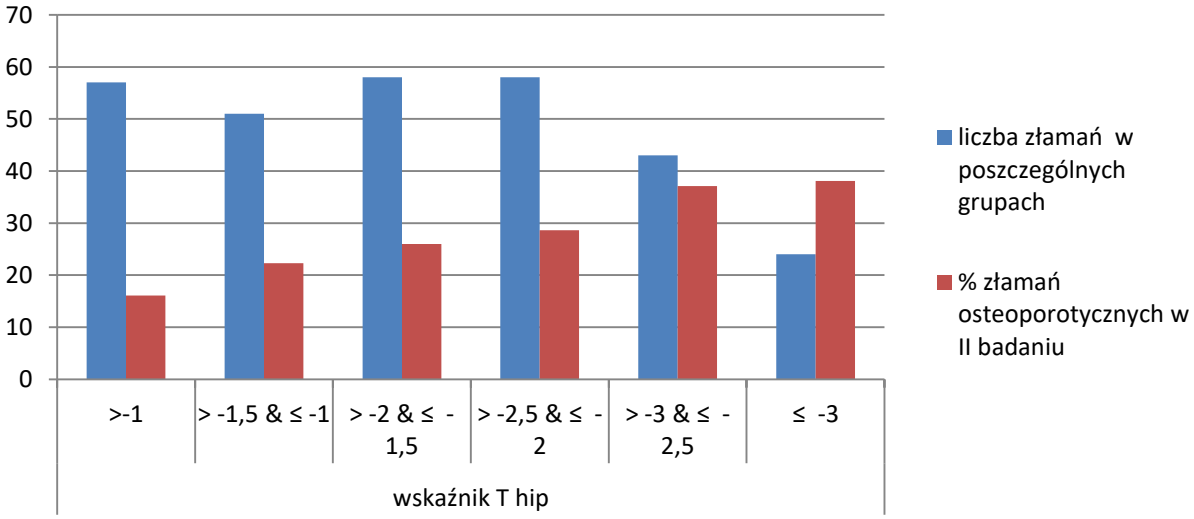
Jednym z celów pracy była ocena wartości badania DXA w prognozowaniu ryzyka złamań. Wiadomo, że ryzyko złamania rośnie wraz ze spadkiem BMD. Analiza korelacji miedzy różnymi parametrami DXA, a całkowitą liczbą złamań osteoporotycznych potwierdziła dotychczasowe, publikowane obserwacje. Potwierdziły się dane szeroko znane z wcześniejszych prac, jak zależny od BMD i wskaźnika T wzrost liczby złamań (Wykres 5.). Odsetek osób ze złamaniami był największy w grupie z najniższą wartością wskaźnika, ale najwięcej złamań odnotowano w grupie z wskaźnikiem T w przedziałach -2,0 do -2,5 – 18,25% spośród wszystkich złamań, czyli u osób z osteopenią. Te obserwacje potwierdzają inne dane epidemiologiczne, że najwięcej złamań notuje się w grupie z osteopenią, ale ich odsetek rośnie wraz ze spadkiem BMD (wskaźnikiem T).

Wykres 5. Liczba i odsetek wszystkich złamań osteoporotycznych wraz ze spadkiem BMD i wskaźnika T spine (test Chi2; wartość 17,059 p= 0,017).



Rozkład wszystkich złamań osteoporotycznych w zależności od wyniku DXA bkku przedstawia Wykres 6. Największą liczbę złamań obserwuje się w grupie z osteopenią, ale ich odsetek rośnie zdecydowanie wraz ze spadkiem wskaźnika T. Dla tego typu złamań widać ten trend najwyraźniej. Szczegółowe dane dla tych złamań przedstawia Tabela 54, zamieszczona w Aneksie.

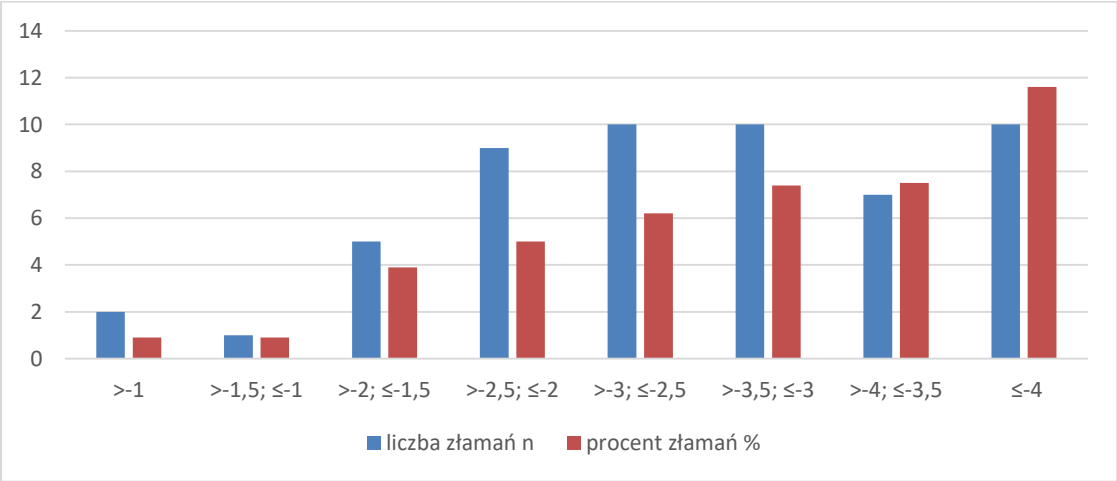
Wykres 6. Liczba wszystkich złamań osteoporotycznych w zależności od wskaźnika T hip.



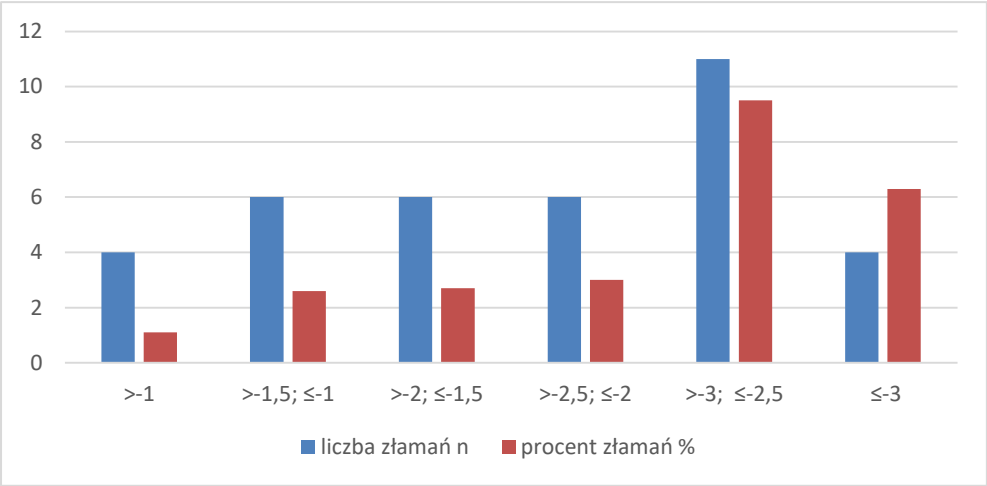
14.2.2. Złamania osteoporotyczne kręgosłupa

Analizę liczby i częstości złamań przeprowadziłem osobno dla złamań kompresyjnych kręgosłupa i złamań bkku uzyskując podobne dane. W przypadku złamań kręgosłupa ich odsetek rósł ze spadkiem wskaźnika T dla kręgosłupa i bkku, ale najwięcej było ich w grupie z osteoporozą (Wykres 7, Wykres 8). Po osiągnieciu wskaźnika T -2,5 liczba złamań nie rosła jednak gwałtownie, nawet dla niskich wartości T (poniżej -4). Szczegółową analizę tych złamań przedstawiają Tabele 50 do 53, zamieszczone w Aneksie.

Wykres 7. Liczba i odsetek złamań kręgosłupa wraz ze spadkiem BMD i wskaźnika T spine (Chi2=23,5;df=7, p= 0,001).

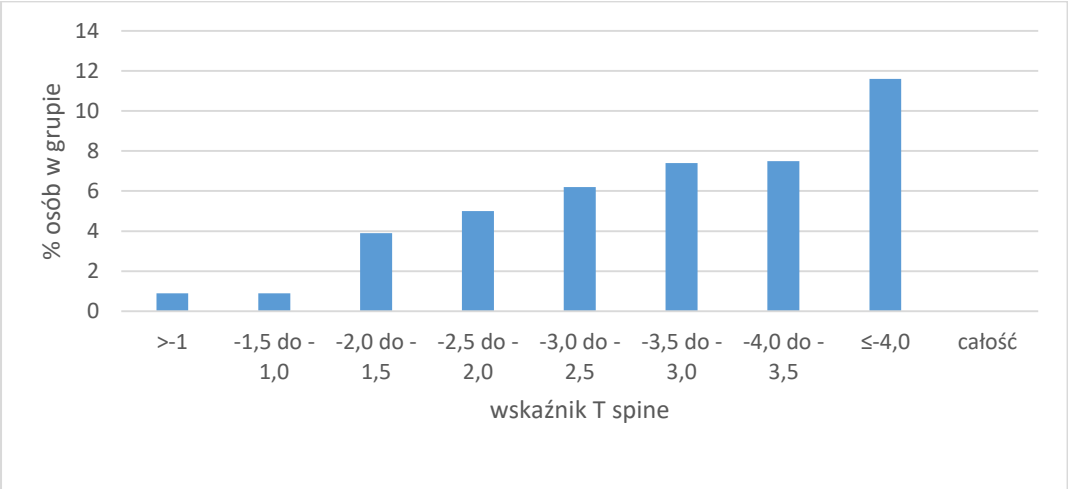


Wykres 8. Liczba i odsetek złamań bkku wraz ze spadkiem BMD i wskaźnika T dla hip.



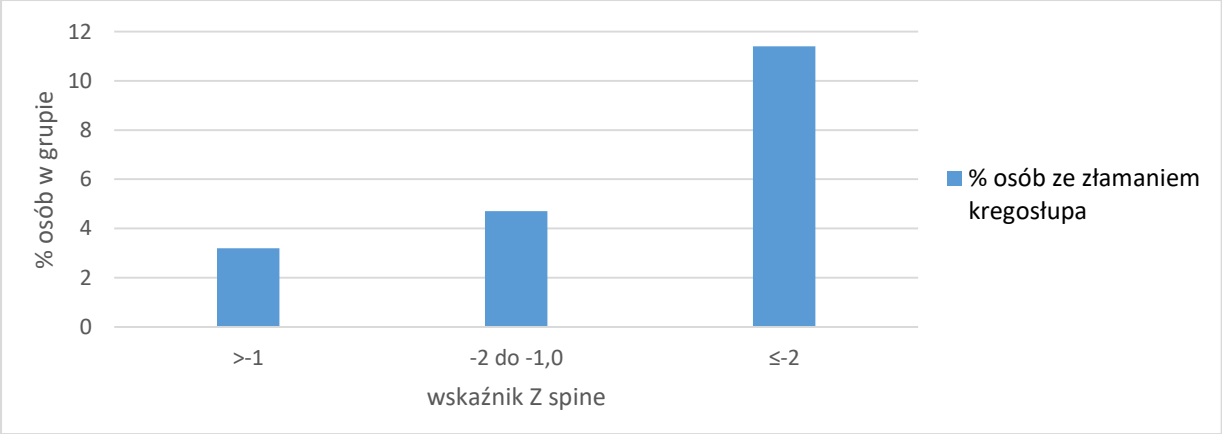
Wykazałem typową zależność miedzy spadającą wartością wskaźnika T, Z lub BMD, a liczbą złamań kompresyjnych. Mimo iż nowych złamań obserwowano tylko 55 to wyniki uzyskały znamienność statystyczną. Na Wykres 9 widać zależny od BMD wzrost liczby złamań.

Wykres 9. Odsetek osób ze złamaniami kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika T spine (Chi2=23,5;df=7, p= 0,001).



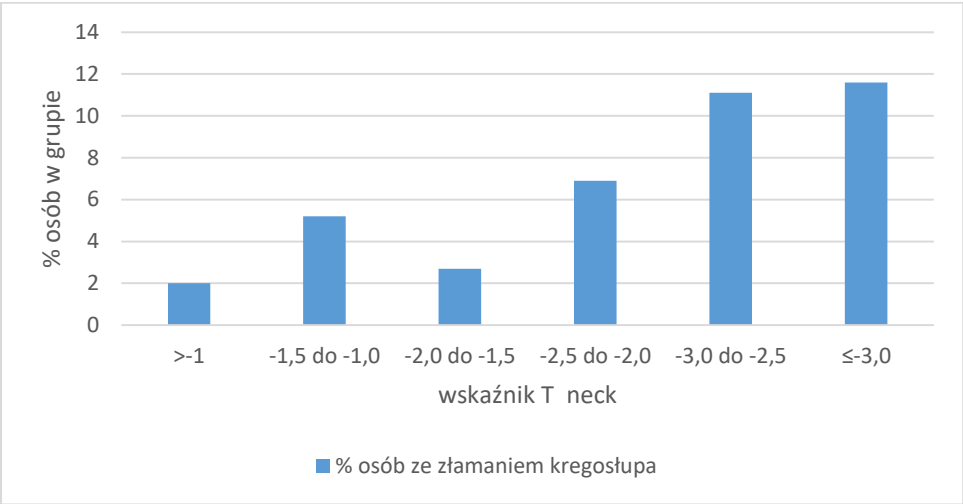
Podobną korelacje ma wskaźnik Z spine, co obrazuje Wykres 10. Z uwagi na małe liczebności analizowano tylko 3 kategorie zmiennych.

Wykres 10. Odsetek złamań kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika Z spine (Chi2=19, ,4; df=2, p=0,001).

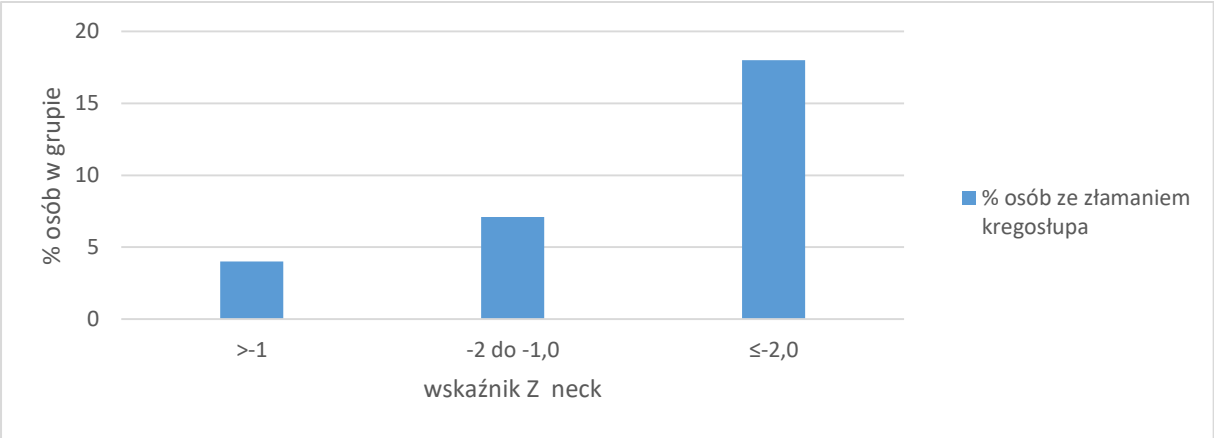


Wykresy 11 i 12 pokazują odsetek złamań kompresyjnych w zależności od wyniku badania densytometrycznego bkku. Zgodnie z dotychczasowymi obserwacjami liczba złamań kręgosłupa rośnie w grupach z niższym wskaźnikiem T i Z dla bkku. Nie obserwowałem jednak gwałtownego wzrostu liczby tych złamań nawet w przypadku wskaźnika T <-3,0, ale należy podkreślić, że były to małe podgrupy.

Wykres 11. Odsetek osób ze złamaniem kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika T hip (Chi2=21,5; df=5, p=0,001).



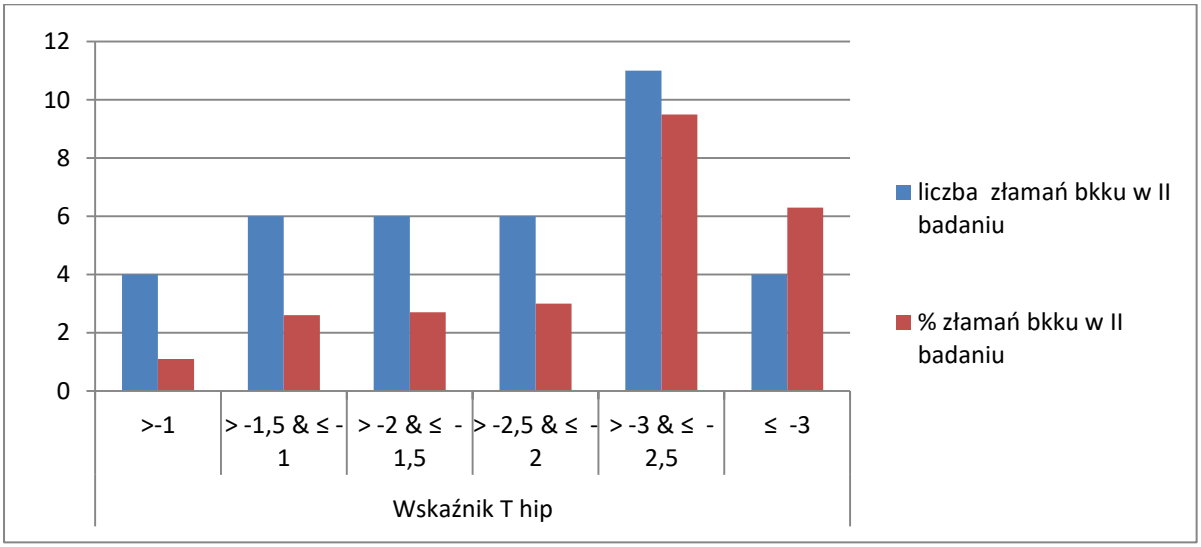
Wykres 12. Odsetek osób ze złamaniem kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika Z hip (Chi2=21,14; df=2, p=0,001).



14.2.3. Złamania osteoporotyczne bkku

Analizę liczby i częstości przeprowadziłem również dla złamań bkku, co obrazuje Wykres 13. Zaskakująca jest duża liczba złamań w grupie osób z osteopenią. Takich złamań odnotowałem 22, co stanowi 59,5% wszystkich złamań bkku. Nie widać jednoznacznego wzrostu liczby złamań w zależności od spadku wskaźnika T, jednak może to być efekt ich małej liczby. Znaczenie DXA bkku w przypadku złamań bkku jest większe, niż w przypadku złamań kręgosłupa. Szczegółowe dane dla tych złamań przedstawia Tabela 53, zamieszczona w Aneksie.

Wykres 13. Liczba i odsetek złamań bkku w zależności od wskaźnika T hip.



15. Badanie densytometryczne w prognozowaniu złamań osteoporotycznych

15.1. Założenia

W diagnostyce osteoporozy wykorzystuje się przede wszystkim wskaźniki: T i Z dla obu miejsc pomiaru. Ten ostatni wykorzystywany jest w diagnostyce osteoporozy dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oraz pomocniczo przy podejrzeniu osteoporozy wtórnej. W dwóch metaanalizach obliczono wartość wskaźnika Z w prognozowaniu złamań u osób po 50 r.ż., ale nie były to dane z populacji Polski. Wydaje się, że nieprawidłowe wartości wskaźnika Z są silnym wskaźnikiem różnicującym i wskazującym na dodatkową przyczynę, która doprowadziła do istotnego spadku BMD. W swojej pracy badałem BMD, wskaźniki T i Z w ocenie ryzyka wszystkich złamań osteoporotycznych, złamań kręgosłupa i bkku, szukając najlepszego parametru. Do ceny wartości prognostycznej DXA w rozpoznawaniu złamań osteoporotycznych wykorzystałem model proporcjonalnego ryzyka Coxa oraz krzywą ROC. Analizowałem wielkość pola pod krzywą (AUC). Ryzyko złamania oceniłem w 3 kategoriach:

A. złamania osteoporotyczne (wszystkie lokalizacje)
B. złamania kręgosłupa
C. złamania bkku

Dla każdego rodzaju złamania szukałem ryzyka wynikającego z obniżenia BMD, wskaźnika T i Z, ale również różnych kombinacji tych wskaźników zgodnie z poniższym:

dla kręgosłupa

- Wskaźnik T + wskaźnik Z
- Wskaźnik T x wskaźnik Z
- Wskaźnik T - wskaźnik Z
- Wskaźnik T : wskaźnik Z

dla bkku

- Wskaźnik T + wskaźnik Z
- Wskaźnik T x wskaźnik Z
- Wskaźnik T - wskaźnik Z
- Wskaźnik T : wskaźnik Z

15.2. Wyniki dla kategorii A - złamania osteoporotyczne ogółem (wszystkie lokalizacje)

Analiza wyników DXA pokazała, że badanie densytometryczne kręgosłupa i/lub biodra koreluje w ryzykiem złamania. Jednak we wszystkich analizowanych parametrach czułość i swoistość DXA nie przekraczała 0,7 (Rysunek 6.).

Rysunek 6. Krzywe ROC w prognozowaniu wszystkich złamań osteoporotycznych dla DXA kręgosłupa (rysunek po lewej) i bkku (rysunek po prawej).

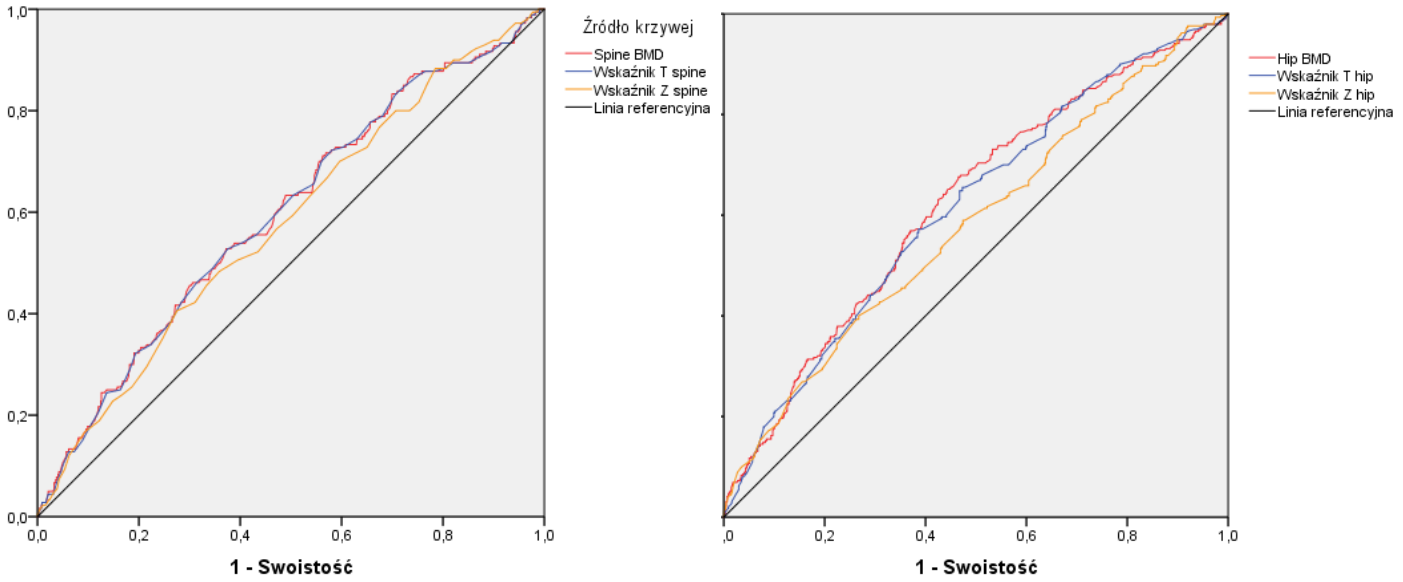


Tabela 18. Wartości AUC dla poszczególnych parametrów z rysunku nr 6.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	P	95% przedział ufności	
			dolna granica	górna granica
Spine BMD	0,602	0,000	0,553	0,650
Wskaźnik T spine	0,601	0,000	0,553	0,649
Wskaźnik Z spine	0,583	0,001	0,534	0,631
Hip BMD	0,630	0,000	0,581	0,678
Wskaźnik T hip	0,629	0,000	0,580	0,678
Wskaźnik Z hip	0,625	0,000	0,576	0,674

Wprawdzie pola pod krzywa ROC są istotnie większe od 0,5, czyli predykcja złamania na podstawie DXA jest lepsza niż na podstawie losowania, ale wynika to raczej z liczebności próby, niż właściwości samego parametru, gdyż krzywa ROC wciąż jest blisko przekątnej rysunku, a optymalne czułości i swoistości oscylują około 0,6.

15.3. Wyniki dla kategorii B - złamania kręgosłupa

Analiza krzywej ROC tylko dla złamań kręgosłupa pokazała, że czułość i swoistość metody DXA jest znacznie wyższa w porównaniu do ROC dla kategorii A - wszystkich rodzajów złamań. Wyniki pokazują, ze największą czułość w prognozowaniu złamań kręgosłupa ma badanie bkku (BMD i wskaźnik T). Nieco niższą ma badanie kręgosłupa, chociaż różnice nie są wielkie. Nie ma znaczenia, czy oceniamy parametr BMD, czy wskaźnik T. Najniższą czułość ma wynik Z i to zarówno w kręgosłupie jak i w bkku. Dla wszystkich tych parametrów uzyskane poziomy istotności były wyraźnie niższe niż założone p=0,05. Szczegółowe wartości przedstawia Rysunek 7 i Tabela 19.

Rysunek 7. Krzywe ROC w prognozowaniu złamań kręgosłupa dla DXA kręgosłupa (rysunek po lewej) i bkku (rysunek po prawej).

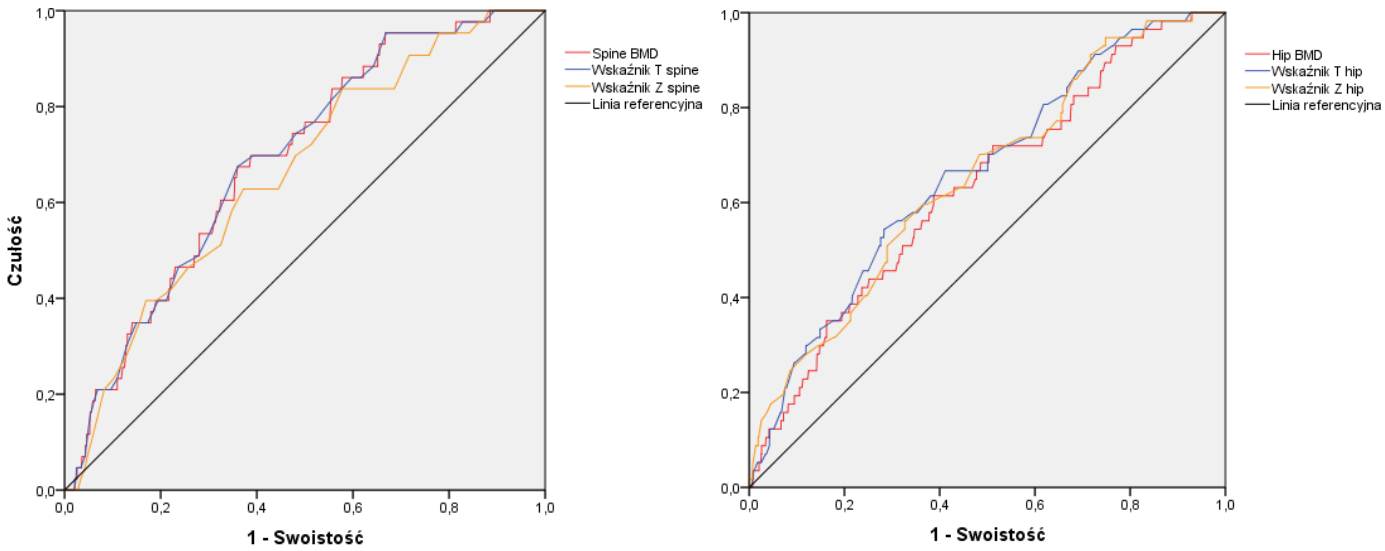


Tabela 19. Wartości AUC dla parametrów z rysunku nr 7.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	p	95% przedział ufności	
			dolna granica	górna granica
Spine BMD	0,695	0,000	0,618	0,771
Wskaźnik T spine	0,696	0,000	0,619	0,772
Wskaźnik Z spine	0,654	0,001	0,570	0,738
Hip BMD	0,703	0,000	0,623	0,782
Wskaźnik T hip	0,701	0,000	0,622	0,781
Wskaźnik Z hip	0,673	0,000	0,587	0,759

15.4. Wyniki dla kategorii C - złamania bkku.

Analizę krzywej ROC przeprowadziłem również dla złamań bkku. Wyniki są zbliżone do analizy kategorii B - złamań kręgosłupa. Prezentuje je rysunek 8. I w tym przypadku największą czułość i swoistość ma BMD bkku i wskaźnik T i Z bkku, co prezentuje Tabela 20. Dla wszystkich wartości p<0,05.

Rysunek 8. Krzywe ROC w prognozowaniu <u>złamań bkku</u> dla DXA kręgosłupa (rysunek po lewej) i bkku (rysunek po prawej).

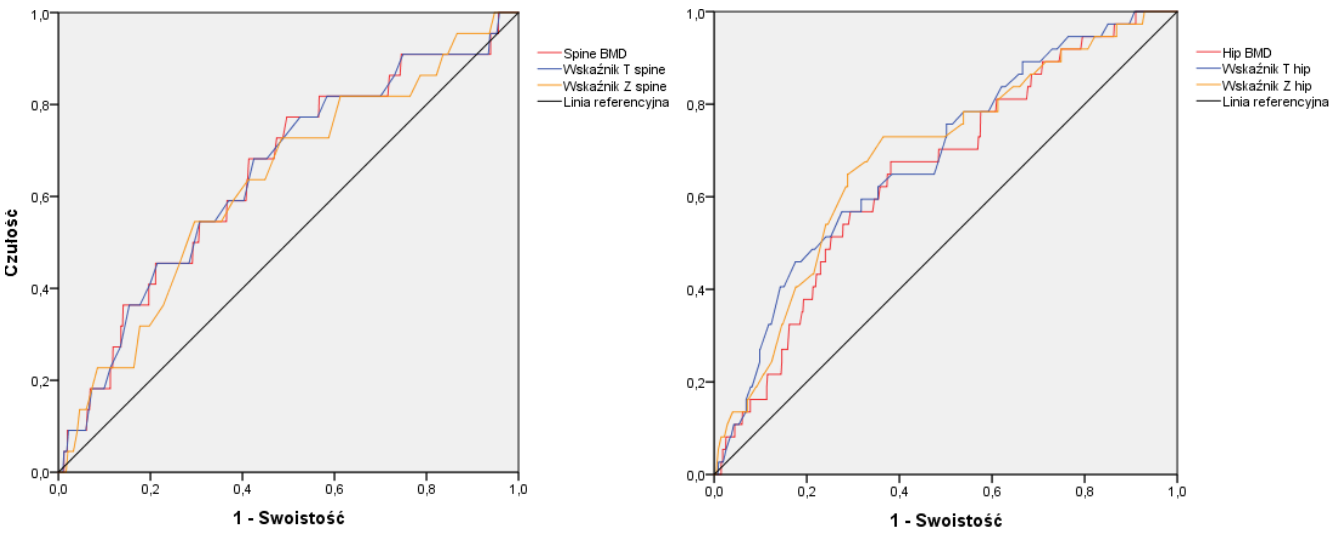


Tabela 20. Wartości AUC dla rysunku nr 8.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	p	95% przedział ufności	
			Dolna granica	Górna granica
Spine BMD	0,642	0,023	0,523	0,760
Wskaźnik T spine	0,642	0,023	0,523	0,761
Wskaźnik Z spine	0,628	0,041	0,509	0,746
Hip BMD	0,699	0,001	0,595	0,804
Wskaźnik T hip	0,701	0,001	0,597	0,805
Wskaźnik Z hip	0,724	0,000	0,634	0,814

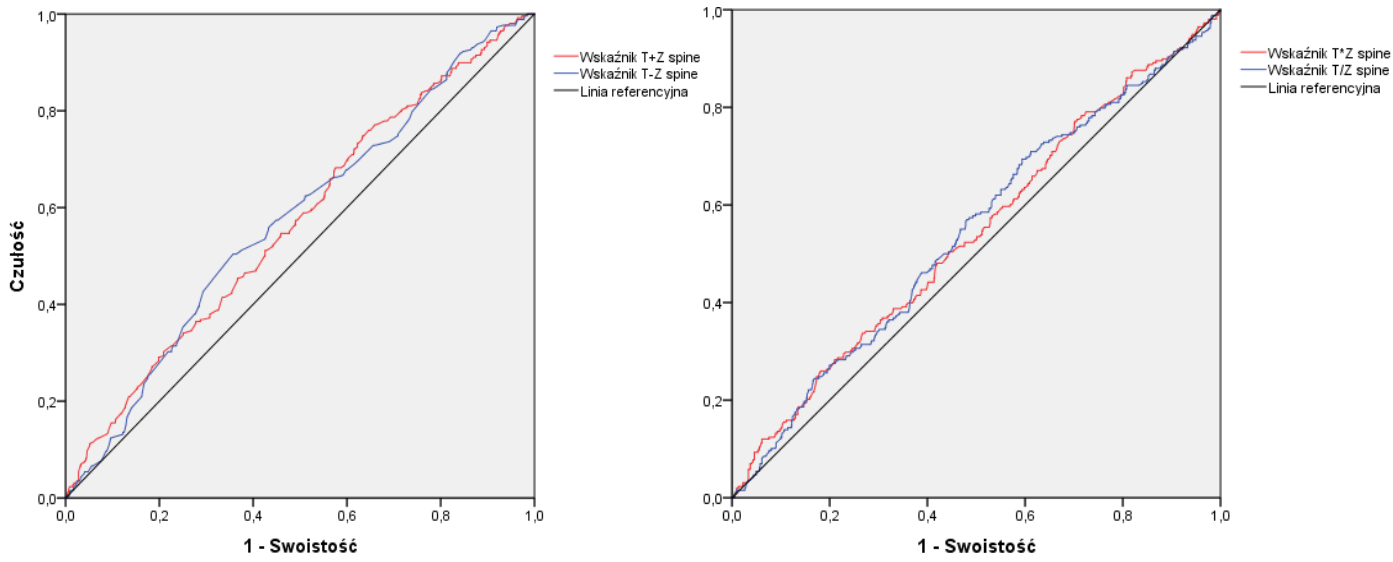
16. Wartość różnych kombinacji wskaźników T i Z w prognozowaniu ryzyka złamania

Osobnej ocenie poddałem wartość prognostyczną DXA w różnych konfiguracjach wskaźników T i Z. Szukałem parametru najlepiej prognozującego ryzyko złamania. W tym celu analizowałem różne kombinacje tych obu wskaźników, szukając takiego, którego wartość ROC będzie wyższa niż BMD, czy wskaźników T i Z. Tak jak poprzednio, ryzyko złamania oceniłem w 3 kategoriach: wszystkie złamania osteoporotyczne, złamania kręgosłupa, złamania bkku.

16.1. Prognozowanie złamań osteoporotycznych - ogółem (wszystkie lokalizacje)

Badanie nie wykazało istotnej różnicy analizowanych kombinacji w prognozowaniu ryzyka złamania w porównaniu do podobnej analizy dla samego wskaźnika T, Z lub BMD. Wartość AUC dla większość konfiguracji T i Z oscylowały wokół 0,5. Nieznacznie wyższą wartość dla pola pod krzywą (> 0,5) uzyskały parametry: wskaźnik T+Z dla kręgosłupa oraz wskaźnik T-Z dla kręgosłupa, ale były to wartości niewielkie, około 0,6 (Rysunek 9).

Rysunek 9. Krzywe ROC poszczególnych parametrów dla DXA spine w prognozowaniu wszystkich złamań osteoporotycznych. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla kręgosłupa. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T:Z dla kręgosłupa.



Wybrane wartości dla poszczególnych kombinacji przedstawia Tabela 21. Pozostałe kombinacje, nie uwzględnione w tabeli 21 - nie osiągnęły wartości p > 0,5.

Tabela 21. Wartości AUC dla Rysunek 9, wybrane parametry.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	p	95% przedział ufności	
			Dolna granica	Górna granica
Wskaźnik T+Z spine	0,568	0,001	0,528	0,608
Wskaźnik T-Z spine	0,572	0,001	0,532	0,611

16.2. Prognozowanie złamań kręgosłupa

Taką samą analizę wykonałem oceniając ryzyko dla złamań kompresyjnych kręgosłupa. Używając tej samej kombinacji wskaźników szukałem najlepszej, prognozującej ryzyko złamania kręgosłupa w drugim badaniu. Wynik przedstawia rysunek 5. Uzyskane wartości były znacznie wyższe niż w przypadku identycznej analizy dla wszystkich złamań osteoporotycznych. Największą wartość miały: Wskaźnik T+Z spine (AUC=0,681; p=0,000) oraz wskaźnik T-Z kręgosłupa (AUC=0,576; p=0,062) i tylko te zaprezentowałem w Tabeli 22.

Rysunek 10. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA spine w prognozowaniu złamań kręgosłupa. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla kręgosłupa.
Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla kręgosłupa.

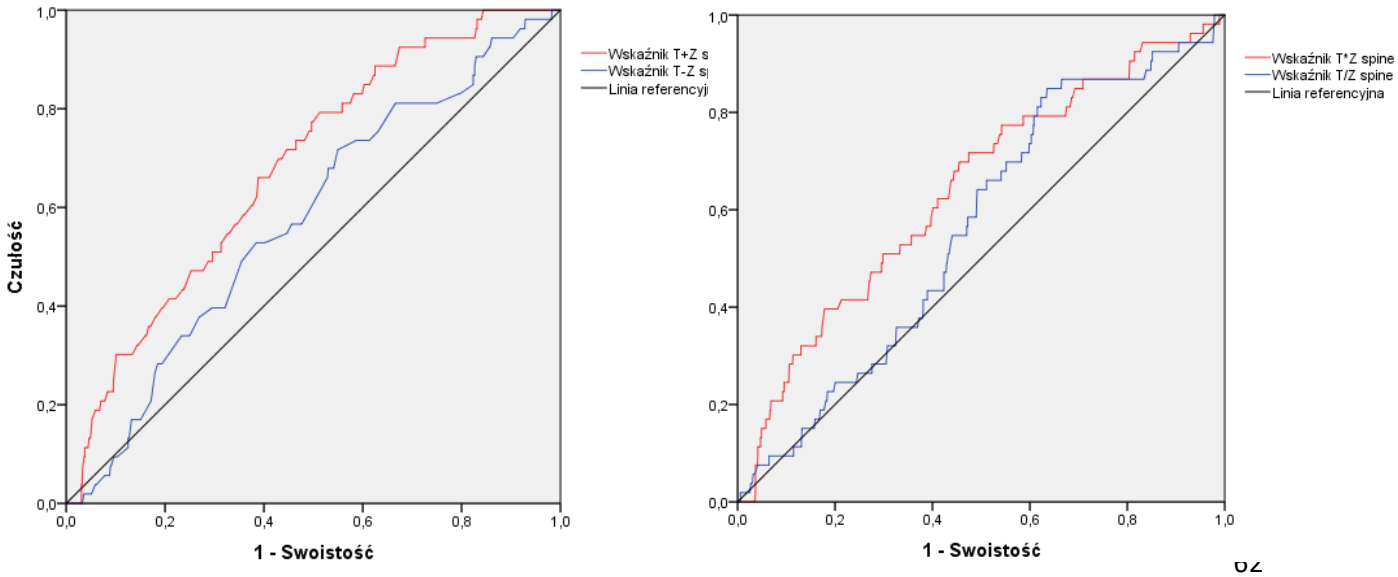


Tabela 22. Wartości AUC dla Rysunek 10, wybrane parametry.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	p	95% przedział ufności	
			Dolna granica	Górna granica
Wskaźnik T+Z spine	0,681	0,000	0,615	0,748
Wskaźnik T-Z spine	0,576	0,062	0,501	0,651

Także dla parametrów opisujących DXA bkku znalazłem interesujące kombinację. Najlepiej prognozowały złamania kręgosłupa: wskaźnik T+Z bkku (AUC=0,665; p=0,000) oraz wskaźnik TxZ bkku (AUC=0,638; p=0,001) co przedstawia Rysunek 11. Choć są to wartości istotne statystycznie, to jednak zdecydowanie niższe niż BMD, czy wskaźnik T.

Rysunek 11. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA hip w prognozowaniu złamań kręgosłupa. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla hip. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla hip.

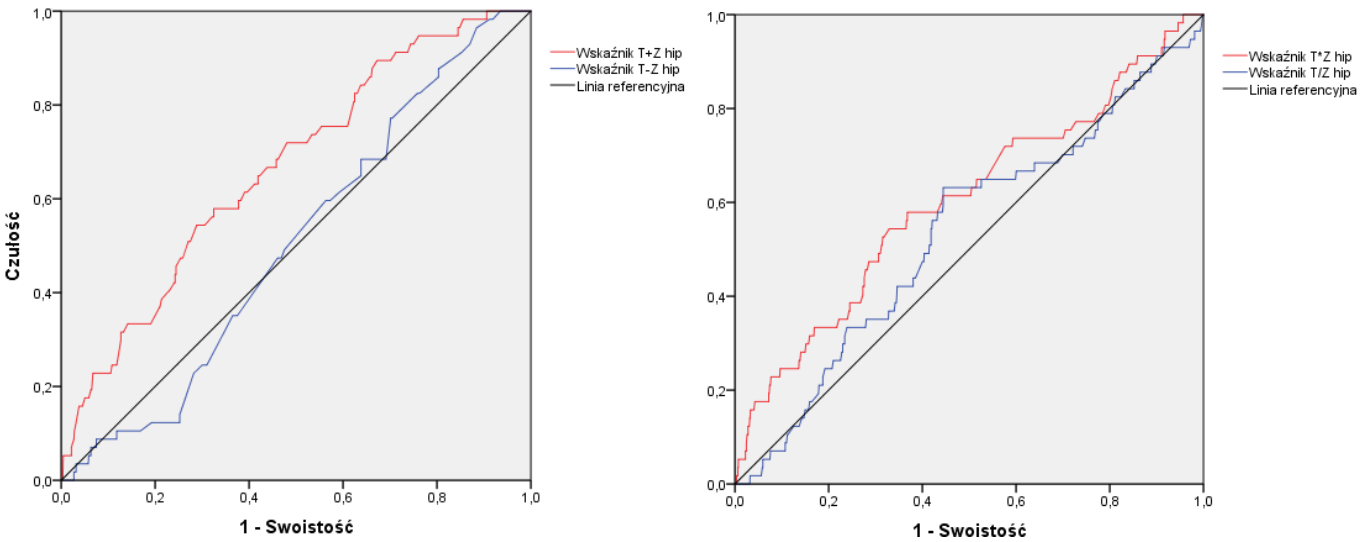


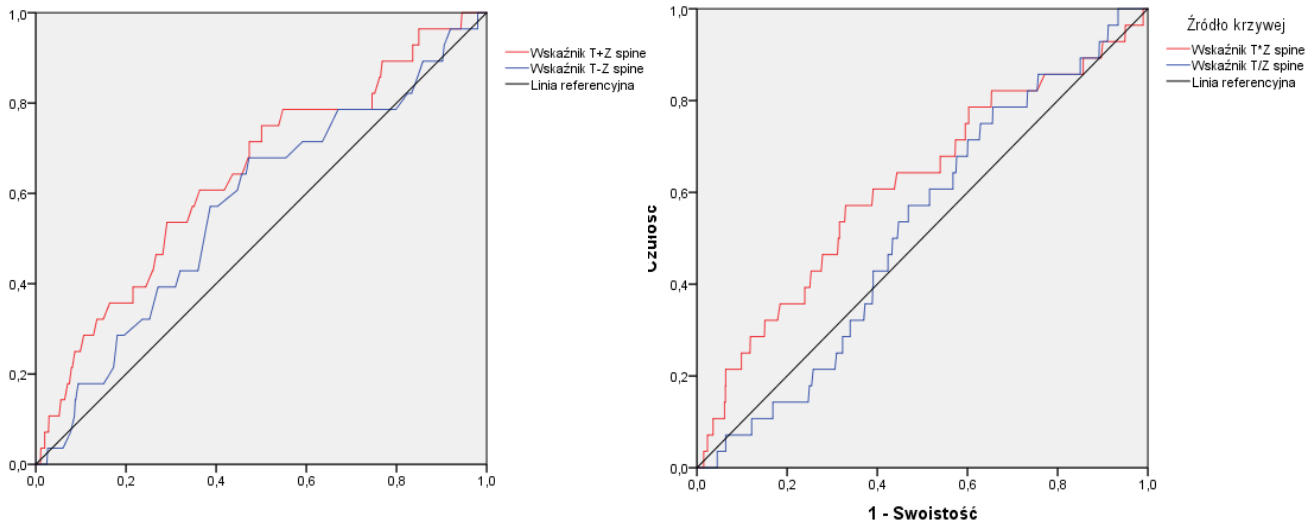
Tabela 23. Wartości AUC dla rysunku nr 11, wybrane parametry.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	p	95% przedział ufności	
			Dolna granica	Dolna granica
Wskaźnik T+Z hip	0,665	0,000	0,596	0,734
Wskaźnik T(*)Z hip	0,638	0,001	0,552	0,724

16.3. Prognozowanie złamań bkku

Analiza złamań bkku ujawniła, że te same kombinacje, które prognozują najlepiej złamanie kręgosłupa, równie dobrze prognozują złamanie bkku, choć ich czułość i swoistość jest niewielka. Wprawdzie mamy 3 parametry dla których pole pod krzywa ROC jest istotnie większe od 0,5, ale tylko krzywa TxZ bkku, T+Z bkku i T+Z kręgosłupa w całości znajdują się ponad przekątną.

Rysunek 12. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA spine w prognozowaniu złamań bkku. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla kręgosłupa. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla kręgosłupa.



Rysunek 13. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA hip w prognozowaniu złamań bkku. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla hip. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla hip.

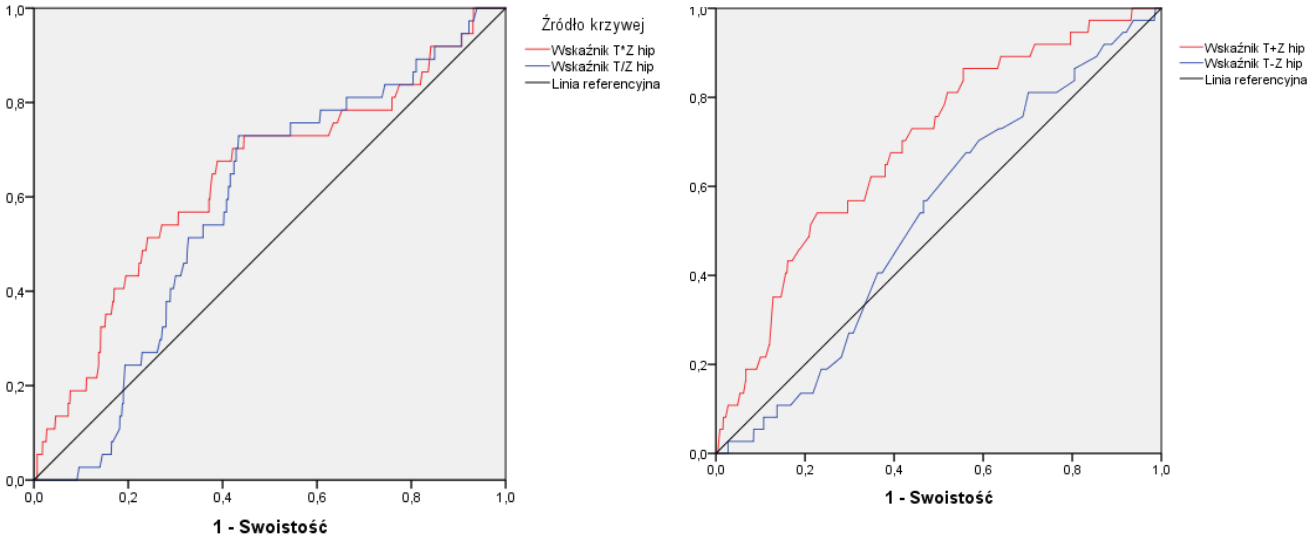


Tabela 24. Wartości AUC dla rysunku nr 12 i 13, wybrane parametry.

Analizowane zmienne	Pole pod krzywą	p	95% przedział ufności	
			Dolna granica	Dolna granica
Wskaźnik TxZ spine	0,616	0,037	0,504	0,728
Wskaźnik T/Z spine	0,522	0,686	0,428	0,616
Wskaźnik TxZ hip	0,654	0,005	0,547	0,762
Wskaźnik T/Z hip	0,620	0,030	0,532	0,708

Podsumowanie najważniejszych analizowanych parametrów przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Wartości AUC wybranych parametrów DXA w prognozowaniu złamań.

Parametr	ROC w prognozowaniu złamań kręgosłupa P= 0,000	95% CI	ROC w prognozowaniu złamań biodra P= 0,005	95%CI
Wskaźnik T+Z spine	0,681	0,615 – 0,748		
Wskaźnik TxZ spine			0,616	0,504 – 0,728
Wskaźnik TxZ hip	0,665	0,596 – 0,732		
Wskaźnik T/Z hip	0,638	0,552 -0,724	0,654	0,547 – 0,762

17. Wartość 10-letniego ryzyka względnego złamania w zależności od BMD, w poszczególnych lokalizacjach

Głównym celem pracy była ocena wartości 10-letniego ryzyka względnego różnych złamań osteoporotycznych, wynikającego z obniżenia gęstości mineralnej kości mierzonej metodą DXA w kręgosłupie i bkku. Na podstawie uzyskanych danych obliczyłem wartości RR dla różnych parametrów DXA (Tabela 26). W naszej próbie spadek BMD, T i Z w zakresie bkku wiązał się z najwyższym ryzykiem złamania.

Tabela 26. Wartości RR (relative risk) dla złamania w poszczególnych lokalizacjach związane ze obniżeniem o 1SD wskaźnika T i Z oraz z obniżeniem o 0,1g/cm^2 BMD przy założeniu liniowej zależności między ryzykiem złamania, a zmianą parametrów DXA.

Parametr	Złamanie osteoporotyczne- dowolna lokalizacja RR	Złamanie kręgosłupa RR	Złamanie bkku RR
BMD spine	1,10[6]	1,38[7]	1,25
Wskaźnik T spine	1,09	1,44[2]	1,32
Wskaźnik Z spine	1,00	1,33[3]	1,21
BMD hip	1,45[1]	1,72[1]	1,82[1]
Wskaźnik T hip	1,28[1]	1,66[1]	1,78[2]
Wskaźnik Z hip	1,04	1,49[4]	1,62[5]

1. p<0.001, 2. P=0.001, 3. P=0.017, 4. P=0.011, 5. P=0.014, 6. P=0.032, 7. P=0.002.

Ponieważ zależność ta nie musi być liniowa, oceniłem RR od skategoryzowanych wartości DXA: BMD i wskaźnika T i Z. Ryzyko złamania oceniłem, jak poprzednio, w 3 kategoriach: wszystkie złamania osteoporotyczne, złamania kręgosłupa, złamania bkku. Wyniki potwierdziły nieliniowy charakter ryzyka wynikającego z obniżenia BMD.

17.1. Ryzyko złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje) w zależności od BMD, wskaźników T i Z

Tabele 27 do 32 przedstawiają wartości RR dla wszystkich badanych złamań osteoporotycznych w zależności od wartości różnych wskaźników DXA mierzonego w zakresie kręgosłupa lub bkku. Ryzyko złamania rośnie wraz ze spadkiem BMD lub wskaźnika T i Z, jednak tylko dla parametrów bkku uzyskuje wartości p znamienne statystycznie.

Tabela 27. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od BMD spine.

BMD spine (g/cm^2)	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
≥0,95	0,243	1		
0,85; <0,95	0,426	1,171	0,793	1,729
0,75;<0,85	0,194	1,290	0,879	1,893
<0,75	0,050	1,536	1,001	2,359

Tabela 28. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od BMD hip.

BMD hip (g/cm2)	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
≥0,95	0,000	1		
0,85; <0,95	0,612	1,151	0,668	1,983
0,75; <0,85	0,202	1,382	0,840	2,272
0,65; <0,75	0,001	2,309	1,428	3,734
<0,65	0,000	3,615	2,191	5,965

Tabela 29. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika Z hip.

Wskaźnik Z hip	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,074	1		
> -1,5; ≤-1	0,855	0,964	0,652	1,427
<-2	0,025	1,591	1,060	2,387

Tabela 30. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika Z spine.

Wskaźnik Z spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
>-1	0,152	1		
> -1,5; ≤-1	0,021	0,631	0,428	0,932
> -2; ≤-1,5	0,321	0,832	0,579	1,196
> -2,5; ≤-2	0,209	0,761	0,497	1,166
≤-2,5	0,940	1,017	0,659	1,569

Tabela 31. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika T spine.

Wskaźnik T spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,583	1		
>-1,5; ≤-1	0,334	1,304	0,761	2,235
>-2; ≤-1,5	0,776	1,077	0,646	1,794
> -2,5; ≤-2	0,035	1,594	1,034	2,455
> -3; ≤-2,5	0,316	1,261	0,801	1,984
> -3,5; ≤-3	0,361	1,239	0,782	1,961
> -4; ≤-3,5	0,312	1,291	0,787	2,117
≤ -4	0,156	1,426	0,873	2,328

Tabela 32. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika T hip.

Wskaźnik T hip	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
>-1	0,010	1		
> -1,5; ≤-1	0,085	1,392	0,955	2,027
> -2; ≤-1,5	0,015	1,572	1,092	2,262
> -2,5; ≤-2	0,002	1,775	1,233	2,555
> -3;≤-2,5	0,002	1,854	1,249	2,753
≤-3	0,007	1,930	1,199	3,107

17.2. Ryzyko złamania kręgosłupa w zależności od BMD, wskaźników T i Z

Tabele 33 do 38 przedstawiają wartości RR dla złamań osteoporotycznych kręgosłupa w zależności od wartości BMD i wskaźników T i Z. Ryzyko to rośnie istotnie statystycznie wraz ze spadkiem BMD lub wskaźnika T, niezależnie od miejsca pomiaru (kręgosłup czy bkku). Największe ryzyko złamania uzyskują pacjenci z BMD dla bkku <0,65g/cm^2.

Tabela 33. Wartości RR dla złamań kręgosłupa, w zależności od BMD spine.

BMD spine (g/cm^2)	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
≥0,95	0,041	1		
0,85; <0,95	0,050	2,546	1,002	6,470
0,75;<0,85	0,011	3,227	1,312	7,935
<0,75	0,008	3,700	1,404	9,750

Tabela 34. Wartości RR dla złamań kręgosłupa, w zależności od BMD hip.

BMD hip (g/cm2)	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
≥0,95	0,001	1		
0,85; <0,95	0,104	5,561	0,705	43,897
0,75; <0,85	0,142	4,607	0,599	35,443
0,65; <0,75	0,036	8,571	1,146	64,076
<0,65	0,005	17,722	2,349	133,698

Tabela 35. Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika Z spine.

Wskaźnik Z spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
>-1	0,096	1		
> -1,5; ≤-1	0,864	1,075	0,472	2,445
> -2; ≤-1,5	0,810	0,894	0,358	2,230
> -2,5; ≤-2	0,019	2,367	1,152	4,860
≤-2,5	0,132	1,943	0,819	4,609

Tabela 36. Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika T spine.

Wskaźnik T spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,179	1		
>-1,5; ≤-1	0,898	1,171	0,106	12,924
>-2; ≤-1,5	0,108	3,839	0,745	19,790
> -2,5; ≤-2	0,033	5,283	1,142	24,454
> -3; ≤-2,5	0,026	5,623	1,232	25,666
> -3,5; ≤-3	0,026	5,632	1,233	25,727
> -4; ≤-3,5	0,036	5,373	1,115	25,899
≤ -4	0,007	8,127	1,778	37,153

Tabela 37. Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika T hip.

Wskaźnik T hip	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
>-1	0,020	1		
> -1,5; ≤-1	0,038	2,680	1,055	6,809
> -2; ≤-1,5	0,632	1,306	0,439	3,888
> -2,5; ≤-2	0,008	3,396	1,369	8,422
> -3; ≤-2,5	0,008	3,652	1,412	9,442
≤-3	0,005	4,419	1,548	12,613

Tabela 38. Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika Z hip.

Wskaźnik Z hip	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,013	1		
> -1,5; ≤-1	0,472	1,343	0,602	2,994
<-2	0,003	2,952	1,431	6,090

17.3. Ryzyko złamania bkku w zależności od wskaźników T i Z

Ostatnia analiza RR dotyczyła złamań bkku w zależności od wartości badania DXA. Pokazała ona, że ryzyko złamania rośnie wraz ze spadkiem BMD i wskaźników T i Z, ale istotność statystyczną wykazuje tylko badanie DXA bkku. Spadek BMD lub T dla DXA kregosłupa, choć wiąże się ze wzrostem ryzyka złamania, nie jest istotny statystycznie (p> 0,05). Pokazują to Tabele 39 do 45.

Tabela 39. Wartości RR dla złamań bkku, w zależności od BMD spine.

BMD spine (g/cm2)	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
≥0,95	0,298	1		
0,85; <0,95	0,220	2,207	0,622	7,828
0,75;<0,85	0,081	2,915	0,875	9,716
<0,75	0,090	3,133	0,838	11,712

Tabela 40. Wartości RR dla złamań bkku, w zależności od BMD hip.

BMD hip (g/cm2)	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
≥0,95	0,005	1		
0,85; <0,95	0,414	2,494	0,279	22,318
0,75; <0,85	0,354	2,696	0,332	21,922
0,65; <0,75	0,062	6,887	0,909	52,206
<0,65	0,021	11,207	1,434	87,597

Tabela 41. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika Z spine.

Wskaźnik Z spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,301	1		
>-1,5; ≤ -1	0,926	1,057	0,330	3,380
>-2,5; ≤-1,5	0,376	1,506	0,609	3,722
≤ -2,5	0,069	2,717	0,925	7,981

Tabela 42. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika T spine.

Wskaźnik T spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,585	1		
>-1,5; ≤-1	0,160	3,609	0,601	21,657
>-2; ≤-1,5	0,834	0,774	0,070	8,536
> -2,5; ≤-2	0,528	1,780	0,297	10,654
> -3; ≤-2,5	0,219	2,798	0,543	14,427
> -3,5; ≤-3	0,223	2,778	0,538	14,343
> -4; ≤-3,5	0,113	3,769	0,729	19,474
≤ -4	0,098	3,995	0,773	20,653

Tabela 43. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika Z spine.

Wskaźnik Z spine	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
> -1	0,301	1		
>-1,5; ≤ -1	0,926	1,057	0,330	3,380
>-2,5; ≤-1,5	0,376	1,506	0,609	3,722
≤ -2,5	0,069	2,717	0,925	7,981

Tabela 44. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika T hip.

Wskaźnik T hip	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
>-1	0,029	1		
> -1,5; ≤-1	0,185	2,353	0,664	8,339
> -2; ≤-1,5	0,200	2,288	0,645	8,114
> -2,5; ≤-2	0,144	2,573	0,725	9,129
> -3; ≤-2,5	0,002	6,391	2,029	20,125
≤-3	0,037	4,378	1,094	17,523

Tabela 45. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika Z hip.

T score hip	Istotność	RR	95,0% CI dla RR	
			Dolna granica	Górna granica
>-1	0,003	1		
> -2,5; ≤-1	0,114	2,398	0,811	7,089
≤-2,5	0,002	5,689	1,884	17,178

17.4. Ryzyko złamania zależne od DXA w zależności od wieku pacjenta

W pracy oceniłem wartość prognostyczną DXA w zależności od wieku pacjentek. Analizowałem 3 rodzaje złamań zgodnie z zasadą przyjętą powyżej. Populacje podzieliłem na 3 kategorie wiekowe. Wyniki przedstawiają Tabela 46, Tabela 47 i Tabela 48.

Tabela 46. Pole pod krzywą ROC dla parametrów DXA w prognozowaniu złamań osteoporotycznych (wszystkich typów) w zależności od wieku. Wartość ROC. P <0,05. Dla * p>0,05. W nawiasach podano 95% przedziały ufności dla oszacowania wartości pola pod krzywa ROC (AUC).

Miejsce pomiaru	Wiek pacjentek w latach		
	50-60	61-70	+71
Spine BMD	0,601 (0,517-0,685)	0,589 (0,527-0,651)	0,574 (0,436-0,712)
Wskaźnik T spine	0,598 (0,519-0,676)	0,563 (0,509-0,616)	0,590 (0,502-0,677)
Wskaźnik Z spine	0,586 (0,508-0,664)	0,550 (0,496-0604)	0,566 (0,478-0,654)
Hip BMD	0,646 (0,561-0,731)	0,577 (0,527-0,627)	0,659 (0,585-0,732)
Wskaźnik T hip	0,648 (0,563-0,734)	0,570 (0,519-0,620)	0,623 (0,549-0,696)
Wskaźnik Z hip	0,630 (0,538-0,723)	0,564 (0,513-0,616)	0,589 (0,512-0,665)

Tabela 47. Pole pod krzywą ROC dla parametrów DXA w prognozowaniu złamań kręgosłupa w zależności od wieku. P <0,05. Dla parametrów * p>0,05. W nawiasach podano 95% przedziały ufności dla oszacowania wartości pola pod krzywą ROC (AUC).

Miejsce pomiaru	Wiek pacjentek w latach		
	50-60	61-70	+71
Spine BMD	0,760 (0,665-0,856)*	0,655 (0,550-0,760)*	0,672 (0,466-0,878)
Wskaźnik T spine	0,775 (0,684-0,866)*	0,678 (0,586-0,770)*	0,616 (0,465-0,767)
Wskaźnik Z spine	0,759 (0,664-0,855)*	0,646 (0,551- 0,742)*	0,609 (0,445-0,772)
Hip BMD	0,831 (0,724-0,938)*	0,568 (0,467-0,668)*	0,608 (0,430-0,785)
Wskaźnik T hip	0,854 (0,751-0,956)	0,605 (0,506-0,704)	0,580 (0,419-0,741)*
Wskaźnik Z hip	0,855 (0,758-0,952)*	0,606 (0,511-0,701)*	0,598(0,466-0,730)

Tabela 48. Pole pod krzywą ROC dla parametrów DXA w prognozowaniu złamań bkku w zależności od wieku. Wartość ROC. P<0,05. Dla parametrów * p >0,05. W nawiasach podano 95% przedziały ufności dla oszacowania wartości pola pod krzywą ROC (AUC).

Miejsce pomiaru	Wiek pacjentek w latach		
	50-60	61-70	+71
Spine BMD	0,591 (0,356-0,827)	0,680 (0,540-0,820)*	0,626 (0,338-0,914)
Wskaźnik T spine	0,589 (0,354-0,825)	0,686 (0,554-0,818)	0,639 (0,438-0,841)
Wskaźnik Z spine	0,610 (0,389-0,830)	0,679 (0,541-0,817)	0,603 (0,391-,816)
Hip BMD	0,607 (0,428-0,785)	0,652 (0,527-0,776)	0,590 (0,456-0,724)
Wskaźnik T hip	0,647 (0,476-0,818)*	0,687 (0,558-0,815)*	0,641 (0,503-0,779)*
Wskaźnik Z hip	0,764 (0,665-0,864)	0,659 (0,519-0,798)	0,723 (0,595-0,850)

17.5. Ryzyko złamania, a bezwzględna wartość BMD

W pracy poszukiwałem minimalnej wartości BMD kręgosłupa, powyżej której nie dochodzi do złamań kompresyjnych. Analizowałem również minimalną wartość BMD dla bkku powyżej, której nie łamie się kość udowa. Wyniki pokazują, że nie istnieje minimalna, „bezpieczna" wartość BMD kręgosłupa, powyżej której nie ma złamań. Złamania kręgosłupa trafiają się nawet dla BMD > 1,0g/cm^2. W przypadku złamań bkku można mówić o minimalnej wartości BMD, ponieważ załamania zaczynają się dla BMD poniżej 0,97g/cm^2. Wykresy do tej części zamieściłem w Aneksie.

18. Dyskusja dotycząca metod i materiału

W pracy wykorzystano metodologię opisaną w publikacjach powszechnie uznanych za wartościowe, zamieszczonych w Osteoporosis International, Ortopedia, Traumatologia i Rehabilitacja, Lancet i Bone (prospektywne obserwacje na dużej grupie chorych). Badanie densytometryczne wykonano zgodnie z zaleceniami ISCD. Kwestionariusz opracowano i przeprowadzono precyzyjnie, eliminując możliwe błędy poprzez kilkukrotną kontrolę danych. Stosowanie kwestionariuszy ma jednak swoje ograniczenia, zwłaszcza jeżeli pytamy o informacje dotyczące przeszłości. W obu kwestionariuszach chorzy podawali liczbę, okoliczności i lokalizację złamań dotyczących przeszłości, niekiedy nawet kilka lat wstecz. W pierwszym kwestionariuszu nie było możliwości weryfikacji tych danych na podstawie innych źródeł, np. dostarczonych kart wypisowych czy wyników rentgenowskich. W czasie drugiego kwestionariusza dysponowaliśmy dokumentacją medyczną i możliwością precyzyjnego opisania złamań, które wystąpiły od pierwszego badania. Również dla chorych były to zdarzenia „świeże", przez co lepiej pamiętane, choć okres miedzy badaniami wynosił średnio 10,1 lat. W przypadkach wątpliwych przyjąłem zasadę, by odrzucić z analizy złamanie, jeżeli dane z kwestionariusza i rozmowy z pacjentem były niskiej jakości (rozbieżność w datach, pomylone lokalizacje, czy okoliczności zdarzenia). Wieloletnie odstępy miedzy badaniami nie służą jakości danych. Optymalnym sposobem postępowania byłoby cykliczne (np. coroczne) badanie pacjentów za pomocą kwestionariusza. Takie częściowe dane uzyskałem tylko u części chorych (32% pacjentek), które zgłaszały się z powodu dolegliwości lub prowadzonego leczenia OP. Brak tych danych u pozostałych pacjentek stanowi ograniczenie badania. Jednak prospektywny charakter obserwacji, jej długi okres i duża liczb pacjentów stanowią niewątpliwą zaletę pracy.

18.1. Populacja badana, a populacja generalna

Jednym z celów pracy była ocena częstości występowania OP w zależności od wieku pacjenta i miejsca pomiaru DXA. W badanej populacji osteoporozę rozpoznano u 43% pacjentek. Dane epidemiologiczne mówią, że po 50 r.ż na osteoporozę choruje 30% kobiet i 8% mężczyzn wśród osób razy białej[3]. Odsetek ten rośnie z wiekiem pacjentek, by po 80 r.ż.

osiągnąć ok 80%[4]. Większy odsetek chorych w badanej grupie, niż w innych badaniach może wynikać z przewagi osób po 60 r.ż., których w obserwacji było ponad 61%. Nasza populacja pod tym względem może odbiegać od populacji generalnej, ponieważ była losowana spośród pacjentów u których podejrzewano osteoporozę. Jednakże takie pacjentki są najczęściej konsultowane w poradniach osteoporozy, ortopedycznych i reumatologicznych, dlatego wnioski mogą być wykorzystanie w praktyce klinicznej tych poradni.

Wskazane dla celów epidemiologicznych byłoby zrandomizować osoby w pełni odpowiadajcie populacji generalnej, ale było to niemożliwe. Część osób zgłosiła się bowiem na badanie z powodu dolegliwości lub obecnych czynników ryzyka. Należy jednak podkreślić, że czynniki ryzyka OP i złamania są powszechne także w populacji generalnej. Rozkład czynników ryzyka był zbliżony do populacji w innych dużych badaniach epidemiologicznych będących podstawą obecnych rekomendacji i wytycznych (EPOS[66], Manitoba[67], Rotterdam[68]). W pracy opisano 203 przypadki OPW, co stanowiło 15,8% badanej populacji. Odsetek OPW w literaturze waha się od 20% do 30%[69]. Autorzy największej metaanalizy obejmującej ponad 2000 publikacji poświęconej OPW podkreślają, że co najmniej 1/3 kobiet po menopauzie ma OPW[70]. Opisano około 200 przyczyn OPW, jednak w pracy rozpoznanie oparto na kryteriach wymienionych w algorytmie FRAX.

18.2. Osteoporoza w badanej grupie

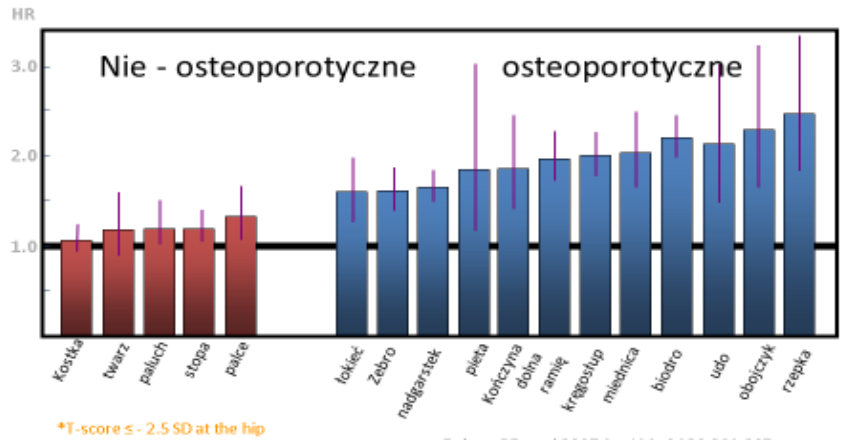
Większość pacjentek miała rozpoznaną OP na podstawie badania DXA kręgosłupa (37,1%), a tylko 13,9% miało ją w badaniu DXA bkku. Odsetek rozpoznań na podstawie badania bkku rósł z wiekiem i w naszej grupie był najwyższy po 70 r.ż. – 20,6%. To ogólny trend, opisany wielokrotnie w literaturze. W badanej grupie wykazano że gęstość BMD w zakresie kręgosłupa rośnie z wiekiem (Wykres 2). Wynik jest paradoksalny, ponieważ rzeczywista gęstość mineralna kręgu maleje. Obserwowany wzrost średniego BMD kręgosłupa u osób starszych, odnotowany w populacji po 70 r.ż. wynika najprawdopodobniej z czynników zakłócających - zmian zwyrodnieniowych, które pojawiają się w kręgosłupie, w miejscu pomiaru. Również miażdżyca aorty, wady postawy ciała oraz inne artefakty na linii pomiaru zawyżają gęstość mineralną. Szczegółowa analiza tego trendu u osób po złamaniu kompresyjnym pokazała, że w tej grupie widoczny jest jeszcze wzrost BMD w populacji osób 55-60 lat. Być może wynika to z obecności złamań kręgów lędźwiowych w miejscach objętym badaniem DXA (Wykres 3). Nie zmienia to faktu, że odsetek osteoporoz

rozpoznanych w badaniu kręgosłupa rośnie z wiekiem. Jednak najważniejszą informacją z tej części analizy jest widoczny wzrost rozpoznań OP, jeżeli badamy gęstość mineralną kości w obu miejscach pomiaru. Ze względów ekonomicznych, ale też uwzględniając specyfikę obu miejsc, przyjęto, że densytometrię kręgosłupa wykonujemy u młodszych chorych, a bkku badamy u osób po 65 r.ż. Jednak takie postępowanie prowadzi do nieprawidłowego rozpoznania (Tabela 9. Występowanie OP w badanej grupie.

18.3. Złamania w naszej próbie

Kolejnym celem była ocena częstości, charakteru (nisko-, wysokoenergetyczne) i lokalizacji złamań. W analizowanej populacji 30,1% osób miało złamanie OP w wywiadzie. Ponieważ przebyte złamanie jest silnym czynnikiem ryzyka kolejnego złamania, miało to wpływ na nasze wyniki. W pracy odnotowano 303 nowe przypadki złamań spełniające kryterium niskoenergetycznych. W analizie uwzględniono złamania tylko w tych lokalizacjach, które są ściśle związane z OP. To zawężenie do kilku rodzajów złamań pozwoliło na precyzyjną analizę, ale mogło obniżyć rzeczywistą liczbę złamań osteoporotycznych. Zwróciłem uwagę na duży odsetek złamań wysokoenergetycznych. 21% z nich zakwalifikowano jako wysokoenergetyczne (niewynikające z osteoporozy). Dane te są zgodne z literaturą, w której przyjmuje się, że około 20% złamań po menopauzie ma inny charakter (Rysunek 14.)[71]. Ten fakt jest często pomijany i w praktyce klinicznej każde złamanie w podeszłym wieku klasyfikuje się jako osteoporotyczne.

Rysunek 14. Ryzyko złamań osteoporotycznych i nieosteoporotycznych u kobiet po menopauzie dla wskaźnika T hip -2,5.



Zgodnie z danymi epidemiologicznymi najwięcej złamań odnotowano w kości promieniowej – 170 złamań (56%). Nasada dalsza kości promieniowej tzw. złamanie Collesa jest najczęściej zgłaszanym miejscem złamania u pacjentów po 50 r.ż. W rzeczywistości najczęstszym złamaniem w osteoporozie jest złamanie trzonu kręgu[72]. Typowo łamie się krąg Th12 i Th7-Th9. Takich złamań odnotowano 62 (20,5%). Mniejsza niż spodziewana wg literatury liczba złamań trzonu wynika z ich bezobjawowego przebiegu (w 60%) [73] oraz braku skriningu w tym kierunku (rtg lub VFA (*Vertebral Fracture Assesment*)). Często rozpoznanie pada przypadkowo, podczas wykonywania zdjęcia rentgenowskiego z innego powodu. Należy więc założyć, że w naszej grupie złamania kompresyjne kręgosłupa są niedoszacowane. Nie prowadziłem bowiem aktywnego skryningu złamań. Pośrednim parametrem sugerującym złamanie kompresyjne była ocena spadku wzrostu w ciągu życia.

18.4. Złamania, a osteopenia

Odsetek wszystkich złamań osteoporotycznych był największy w grupie pacjentów z OP niezależnie od miejsca badania (27,9% pacjentów z OP w kręgosłupie i 37,4% z OP w DXA bkku miało złamanie). Częstość złamań rosła wraz ze spadkiem BMD bez względu na miejsce złamania. Jednak aż 167 złamań odnotowano u osób z osteopenią rozpoznaną na podstawie DXA bkku (25% osób z osteopenią rozpoznaną w bkku doznało złamania). W populacji osób z osteopenią w kręgosłupie odnotowano 94 nowe złamania (22,4% wszystkich osób z tej grupy). Tak duży odsetek niskoenergetycznych złamań u osób bez densytometrycznego rozpoznania OP wpisuje się w obserwowany od 2004 roku trend (Siris,[74]). Ta i inne prace podkreślają również, że bezwzględna liczba złamań jest największa u osób z osteopenią[75]. W pracy Siris Autorzy dysponowali bazą MediCare, która uwzględniała densytometrie obwodowe, obecnie praktycznie niewykorzystywane. W mojej pracy, opartej na densytometrii osiowej, trend był podobny, ale jakość densytometrii kręgosłupa i bkku zdecydowanie przewyższa densytometrię obwodową. Jednakże różnicę pojawiały się w zależności jakie złamania były oceniane i które miejsce pomiaru było brane pod uwagę. Najwięcej złamań odnotowano w grupie z wskaźnikiem T kręgosłupa -2,0 do -2,5. Jednakże w tej grupie było również najwięcej chorych, którzy nie doznali złamania, albowiem była to druga co do liczebności populacja. Najwięcej złamań kręgosłupa i bkku odnotowano jednak u osób z OP rozpoznaną na podstawie DXA kręgosłupa. Gdy te same

złamania analizowałem na podstawie badania DXA bkku, okazało się, że jest ich najwięcej w grupie z osteopenią! (Tabela 14).

Wiadomo, że nieprawidłowy wynik badania DXA jest czynnikiem ryzyka złamania. Niestety w wielu badaniach wykazano, że jego wartość predykcyjna w prognozowaniu złamań jest tylko częściowa[76]. Złamanie jest bowiem skutkiem oddziaływania wielu czynników, w tym pozaszkieletowych. Densytometria pełni trzy zasadnicze role: diagnozuje OP, prognozuje złamania i monitoruje leczenie. DXA, zgodnie z kryteriami WHO, jest obecnie jedyną metodą rozpoznawania OP. Jednak w toku lat obserwacji ważniejsze okazało się określenie indywidualnego ryzyka złamania danej osoby. W praktyce klinicznej zdarza się bowiem, że u osób nie spełniających kryteriów rozpoznania choroby dochodzi do złamań niskoenergetycznych. Potwierdziły to nasze obserwacje w których aż 41,6% złamań wystąpiło u osób, które nie spełniały kryteriów rozpoznania OP wg WHO. Co więcej, nawet prawidłowy wynik densytometrii nie wyklucza możliwości wystąpienia złamania niskoenergetycznego. W naszej grupie, aż 57 złamań (18,1% wszystkich złamań niskoenergetycznych) wystąpiło u kobiet z prawidłowym wynikiem DXA w zakresie bkku. W grupie z prawidłowym wynikiem DXA kręgosłupa obserwowano 35 złamań (11,5% wszystkich złamań osteoporotycznych. Różnice w częstości obserwowanych złamań miedzy bkku, a kręgosłupem wskazują na kilka wniosków klinicznych. Powinno się dążyć do potwierdzenia lub wykluczenia choroby za pomocą badań w obu lokalizacjach. Prawidłowy wynik DXA kręgosłupa u młodszych chorych często pokrywa się z prawidłowym wynikiem z bkku. Wynik nieprawidłowy w kręgosłupie w tej grupie pacjentów zwykle nie potwierdza się z badaniem bkku. W badanej populacji tylko 5,9% osób w wieku 50-60 lat miało OP w badaniu bkku. Kość udowa jest bowiem zbudowana z kości korowej, o wolnym metabolizmie, w której procesy resorpcji zachodzą wolniej i nie są jeszcze widoczne w badaniu DXA u młodszych osób. U osób po 60 r.ż. wynik z bkku częściej wskazuje na osteoporozę (17% badanych osób w wieku 61-70 lat oraz 20,6% powyżej 70 r.ż.). Odsetek chorych z OP w badaniu DXA kręgosłupa też jest wyższy – w badanej kohorcie prezentuje to (Tabela 10.). Jednak po 70 r.ż. spada liczba rozpoznań w kręgosłupie. Ta zaskakująca prawidłowość wynika z opisywanych wyżej ograniczeń badania DXA kręgosłupa. W obszarze badania u starszych osób znajdują się zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa i miażdżycowe aorty, skolioza, kyfoza i złamania kompresyjne. Wszystkie te patologie

„zawyżają” BMD mierzone metodą DXA. Również do monitorowania leczenia pomiar obu miejsc może przynieść więcej korzyści, niż wybranie tylko kręgosłupa z powodów opisanych powyżej. Obserwowana duża liczba złamań niskoenergetycznych u chorych niespełniających kryteriów WHO jest ważna z powodów terapeutycznych. Dla tych chorych nie istnieje obecnie rekomendowana terapia farmakologiczna. Zarejestrowane leki są zalecane tylko u osób z wskaźnikiem T poniżej -2,0, a w Polsce tylko risedronian ma wskazanie w profilaktyce osteoporozy posterydowej bez wskazania na wartość BMD[77]. Obecne strategie koncentrują się więc na identyfikacji czynników ryzyka i ich eliminacji (często są to czynniki pozaszkieletowe). Opracowane skale oceny takiego ryzyka (FRAX, kalkulator Garvana, czy QRS (Q Fracture Scores) służą identyfikacji takich pacjentów.

19. Wartość prognostyczna DXA

Najważniejszym celem pracy była ocena BMD, wskaźników T i Z w prognozowaniu ryzyka złamania kręgosłupa, bkku i obwodowych. Ryzyko złamania wynika z wielu przyczyn, przede wszystkim z osłabienia tkanki kostnej. Jedną z nieinwazyjnych, pośrednich technik oceny tego ryzyka jest DXA, albowiem BMD jest wskaźnikiem wytrzymałości kości. Diagnostyka osteoporozy i ocena ryzyka złamania jest przede wszystkim oparta na badanu BMD. Obowiązującym standardem wg WHO, IOF, NOF - potwierdzającym rozpoznanie - jest centralna densytometria. Inne metody zostały uznane za przydatne w ocenie ryzyka złamania, ale nie mogą służyć jako kryterium diagnostyczne.

Badania in-vivo przeprowadzone na próbkach ludzkich i zwierzęcych wykazują doskonałą korelację pomiędzy wytrzymałością mechaniczną ocenianą w teście siły ścinania szyjki kości udowej, a BMD bkku[78]. W badaniu przeprowadzonym na grupie 26 osób uzyskano współczynnik korelacji na poziomie 0,92 pomiędzy najwyższą siła przykładaną przed złamaniem, a BMD krętarza kości udowej[79]. Badania ex-vivo pokazują, że ocena BMD pozwala na przewidywanie złamania bkku na poziomie 66-74% zgodności z wytrzymałością kości[80]. Podobne prace opisały zgodność DXA w przewidywaniu złamań kręgosłupa na poziomie 73-79%[81]. Wartości te zależą od miejsca pomiaru, a tym samym od budowy tkanki kostnej, zawartości kości beleczkowej i korowej.

Głównym celem mojej pracy była ocena wartości prognostycznej badania densytometrycznego, a zwłaszcza wskaźników T i Z w zakresie kręgosłupa lub bliższego

końca kości udowej w prognozowaniu ryzyka złamania. Przeprowadziłem trzy rodzaje analiz ryzyka – dla wszystkich złamań osteoporotycznych razem, złamań kręgosłupa i złamań bkku.

Badanie densytometryczne potwierdziło swą przydatność w prognozowaniu ryzyka złamań niskoenergetycznych. Wartość tego parametru jest jednak niska w przypadku prognozowania „całkowitego" ryzyka złamania rozumianego jako sumy wszystkich złamań osteoporotycznych. W dotychczasowych publikacjach potwierdzono małą wartość predykcyjną densytometrii centralnej w prognozowaniu złamań obwodowych[82].

DXA jest przede wszystkim cennym narzędziem w prognozowaniu złamań kręgosłupa i bkku. Obliczone ryzyko złamania w mojej pracy jest podobne jak w innych publikacjach[83]. W pierwszej istotnej pracy tego typu spadek BMD o 0,1g/cm^2 powodował wzrost ryzyka względnego (RR) złamania bkku (RR 1.9; CI, 1.4 - 2.7)[84]. W kolejnej ten sam spadek powodował inne ryzyko złamań bkku (RR 2.4; Cl, 2.1–2.7)[5], jednak były to różne populacje pacjentów, a tym samym obserwowane różnice są uzasadnione. W naszej pracy ten sam spadek powodował wzrost ryzyka (RR 1,820 (Tabela 26.).

W metaanalizie 11 badań z ogólną liczbą włączonych pacjentów ok. 90 tyś. osobolat badacze wykazali, że ryzyko złamania zależy od miejsca pomiaru BMD. Dla DXA kręgosłupa ryzyko wszystkich złamań wynosiło 1.5 (Cl, 1.4 - 1.6), dla DXA kręgosłupa ryzyko złamań kręgowych wynosiło 2.3 (Cl, 1.9–2.8), a dla złamań bkku na podstawie DXA bkku 2.6 (Cl, 2.0–3.5)[85].

Jednym z celów mojej pracy była ocena wartości 10 letniego RR złamania dla wskaźnika T i Z kręgosłupa i bkku. Nasze obserwacje potwierdziły, że DXA w zakresie bkku najsilniej koreluje z ryzykiem złamania bkku. Obniżenie wskaźnika T w zakresie biodra o 1SD powoduje wzrost ryzyka złamania kręgosłupa o 66% (RR 1,66), (Tabela 26.). Nieprawidłowy wynik w tym miejscu jest równocześnie najsilniejszym czynnikiem ryzyka złamania bkku. Obniżenie wskaźnika T dla bkku o 1SD powoduje istotny wzrost ryzyka złamania bkku (RR 1,78). Obserwacje te potwierdzają inne prace[86]. Podobne wartości otrzymali badacze w dużym amerykańskim badaniu Study of Osteoprotic Fracture (SOF)[87]. W badaniu tym zrandomizowano 9074 kobiety, po 65 r.ż. Prospektywną obserwację prowadzono przez ponad 8 lat. Populacja była zbliżona do kohorty mojego badania. Wartości RR zależały od miejsca pomiaru co przedstawia Rysunek 15.

Rysunek 15. Ryzyko względne złamania w zależności od wskaźnika T, w różnych badaniach epidemiologicznych.

Miejsce złamania	Populacja badana DXA spine	SOF DXA spine	Marshall DXA spine	Populacja badana DXA neck	Marshall DXA neck	SOF DXA neck
Złamanie osteoporotyczne	1,09	1,33	-	1,28	-	1,44
Złamanie kręgosłupa	1,44	2,06	2.3	1,66	1,8	2,01
Złamanie bkku	1,32	1,49	1,6	1,78	2,6	2,2

Wyniki densytometrii kręgosłupa pokazują nieco niższą wartość RR. Obniżenie wskaźnika T w zakresie kręgosłupa o 1SD powoduje wzrost ryzyka jego złamania o 44% (RR 1,44) a bkku o 32% (RR 1,32). Jednak czułość i swoistość tych pomiarów jest mała. Największa jest dla wskaźnika T kręgosłupa (czułość 0,69 swoistość 0,63) i bkku (czułość 0,74 swoistość 0,60). Taką samą analizę przeprowadziłem dla wskaźnika Z w obu miejscach pomiaru. Wskaźnik Z słabiej niż T prognozuje ryzyko jakiekolwiek złamania osteoporotycznego (dla wskaźnika Z kręgosłupa OR 1,00, dla bkku OR 1,04) . Również jego wartość w prognozowaniu złamań kompresyjnych i złamań bkku jest niższa niż wskaźnika T (Tabela 26.). Jest to zaskakujące ponieważ wskaźnik Z odnosi się do populacji generalnej w tym samym wieku. Obniżenie Z obrazuje więc spadek gęstości niewynikający ze starzenia, ale istnienia jakiejś dodatkowej przyczyny. Metaanaliza Marshall wykazała, że istotny wpływ na ryzyko złamania ma obniżenie właśnie wskaźnika Z. Szczególnie silny efekt ma obniżenie w obrębie bkku, gdzie zmniejszenie Z o 1 SD oznacza aż 2,6 krotny wzrost ryzyka złamania. Dla pacjenta z wskaźnikiem Z = -3 w zakresie bkku, ryzyko to rośnie wielokrotnie ($2,6^3$) i jest 17,5 razy wyższe niż dla pacjenta z Z=0. Takie samo obniżenie o 1 SD w kręgosłupie oznacza wzrost 1,6 krotny ryzyka złamania.

By potwierdzić lub wykluczyć liniowy charakter RR, oceniłem RR dla skategoryzowanych wartości DXA: BMD i wskaźników T i Z. Wyniki były inne niż przy założeniu liniowej zależności, co potwierdza nieliniowy charakter RR wynikający z obniżenia masy kostnej. Ryzyko to rośnie nawet 17 razy razy w przypadku niektórych złamań. (np. dla spadku BMD w bkku poniżej 0,65 g/cm^2 RR złamania kręgosłupa wynosi 17,722, p=0,005.

Tak dużego wzrostu ryzyka nie obserwowałem analizując RR dla wskaźników T i Z. Nie wszystkie wyniki poświęcone tej analizie były istotne statystycznie. Częściowo może to wynikać z małej liczności subpopulacji z niskimi wartościami wskaźników T, a zwłaszcza Z. W przypadku tego ostatniego parametru najniższy analizowany przedział obejmował T ≤ -2,5, właśnie z powodu liczności grupy (Tabela 43.).

Ryzyko złamania jest największe dla tej lokalizacja złamania, w której wykonano pomiar DXA (tzn. złamania kręgosłupa dla DXA kręgosłupa, a złamania bkku dla DXA bkku). Stosunkowo niewielki spadek wskaźnika T dla kręgosłupa powoduje znaczny wzrost ryzyka złamania kompresyjnego (dla T<-2,0 RR= 5,283; p=0,033). Potwierdza to obserwacje, że pacjenci z osteopenią doznają również złamań kompresyjnych, choć na pewno nie jest to jedyny powód tego zjawiska. Ryzyko to nie rośnie jednak gwałtownie, nawet przy spadku wskaźnika T poniżej -4,0 (Tabela 35, Tabela 36). Odwrotnie jest w przypadku złamań bkku. Istotny statystycznie wzrost ryzyka obserwujemy po obniżeniu wskaźnika T <-2,5 (RR=6,391; p=0,002), choć nieistotny statystycznie wzrost ryzyka złamania bkku jest już zauważalny dla wskaźnika T <-1,5 (RR=2,353; p=0,185). W tym przypadku nawet znaczny spadek wskaźnika T <-3,0 nie powoduje gwałtownego wzrostu ryzyka złamania (RR=4,378 p=0,037).

Nie wykazałem istotnego statystycznie wzrostu ryzyka złamania wynikającego z obniżenia wskaźnika Z. Tylko duże obniżki Z powodowały znamienny wzrost ryzyka złamania. Prawdopodobnie wynikało to z małej liczebności osób z niską wartością wskaźnika Z w próbie, co jest zrozumiałe, ponieważ są to rzadkie przypadki.

20. Wartość prognostyczna DXA, a kombinacje wskaźników Z i T

Szczegółowej analizie poddałem krzywą ROC dla wszystkich złamań osteoporotycznych, złamania kręgosłupa i bkku w zależności od wartości różnych kombinacji T-score i Z-score, opisanych we wstępie. Opierając się na wcześniejszej publikacji łączących T i Z poszukiwałem parametru lepiej prognozującego złamania niż obecnie stosowane. Dotychczas tylko praca autorstwa Wenzlowej próbowała łączyć wskaźnik T i Z celem bardziej precyzyjnego szacowania ryzyka złamania[88]. Jednak w mojej pracy tylko niektóre kombinacje wskaźników okazały się istotne statystycznie by lepiej prognozować złamanie, niż nieznajomość tych parametrów. Obrazuje to Tabela 25. Żadna z obserwowanych korelacji nie była ani bardziej czuła, ani swoista niż wskaźnik T kręgosłupa lub bkku. Nie stwierdziłem zatem która kombinacja wskaźników T i Z lepiej prognozuje ryzyko złamania, niż pojedyncze parametry otrzymane z tego pomiaru, nawet jeżeli nie są spełnione kryteria OP. Badanie densytometryczne oparte na BMD, wskaźnikach T i Z pozostaje najwartościowszym narzędziem oceny masy kostnej.

21. Wartość prognostyczna DXA, a wiek pacjenta

Kolejnym celem była analiza wartości prognostycznej DXA w wybranych grupach wiekowych. Pola pod krzywą ROC są najwyższe i istotnie statystycznie większe od 0,5 dla badania DXA w prognozowaniu złamań kompresyjnych dla najmłodszej populacji (przedział 50-60 lat) (Tabela 48.). Wartość tego parametru spada w starszych grupach i jest najniższa w populacji kobiet po 70 r.ż. Dla złamań bkku nie znaleziono żadnej zależności od wieku. W prognozowaniu wszystkich typów złamań osteoporotycznych DXA również nie wykazuje zależności od wieku (p=0,05). Oznacza to, że w interpretacji wyniku DXA powinno się uwzględnić wiek pacjentki, jeżeli mamy osobę po 50 r.ż. Wyższa jest bowiem czułość wskaźnika T w prognozowaniu złamań kompresyjnych dla 55 letniej kobiety niż 75 letniej. W kategorii osób młodszych widoczna jest także różnica w czułości i swoistości miedzy poszczególnymi parametrami DXA. Wskaźnik T z wyższą czułością i swoistością przewiduje

złamanie, niż BMD (np. dla złamań kompresyjnych T kręgosłupa = 0,775, wskaźnik T bkku = 0,854, a BMD dla kręgosłupa =0,760).

22. Densytometryczny „próg" złamania

Ostatnim celem mojego badania było poszukiwanie najmniejszej „bezpiecznej" wartości BMD, powyżej której nie dochodzi do złamań. Wyniki pokazują jednak, że nie istnieje taka wartość. Złamania osteoporotyczne kręgosłupa trafiają się nawet dla BMD > 1,0g/cm2. W przypadku bkku teoretycznie można mówić o „bezpiecznej" wartości BMD, ponieważ w mojej populacji złamania nie występowały dla BMD powyżej 0,97g/cm2. Są to jednak wartości bardzo wysokie, rzadko spotykanie w populacji badanych kobiet (Rysunek 17.).

23. Podsumowanie

Praca wykazała, że DXA jest cennym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu OP i prognozowaniu złamań osteoporotycznych. Udało się oznaczyć po raz pierwszy dla części polskiej populacji wartości ryzyka względnego (RR) złamania dla głównych złamań osteoporotycznych, zależne od miejsca pomiaru i wieku pacjenta. Wykazałem, że ryzyko złamania zależy od BMD mierzonego w kręgosłupie lub bkku. Wzrost ryzyka ma charakter nieliniowy i gwałtownie rośnie ze spadkiem BMD w kręgosłupie i bkku. Oba miejsca pomiaru podobnie przewidują ryzyko złamania, choć jest ono różne dla różnych lokalizacji. Największą czułość i swoistość ma densytometria bkku, nieco mniejszą BMD kręgosłupa. BMD bkku nieco lepiej prognozuje ryzyko złamań w tym miejscu i złamań kompresyjnych. Mimo istotnej korelacji między BMD, a ryzykiem złamania ponad 50% złamań występuje u osób niespełniających kryteriów OP wg WHO. Identyfikacja innych czynników ryzyka, w tym pozakostnych (np. upadków) musi być więc istotnym elementem diagnostyki i leczenia osób zagrożonych osteoporozą i złamaniami nieskoenergetycznymi.

24. Wnioski

1. Badanie DXA częściej wykrywa osteoporozę w kręgosłupie, niż bkku. W naszej próbie stwierdzono osteoporozę w DXA kręgosłupa u 37,1% osób, a tylko 13,9% w zakresie bkku. Odsetek rozpoznań na podstawie badania bkku zwiększał się z wiekiem. W grupie osób po 70 r.ż. odsetek osteoporozy rozpoznanej w badaniu kręgosłupa był niższy niż u młodszych pacjentek.

2. Liczba złamań osteoporotycznych rośnie z wiekiem. Najwięcej złamań odnotowano w zakresie kości promieniowej. 20% złamań po menopauzie ma charakter wysokoenergetyczny i nie wynika z osteoporozy. 41,6% złamań wystąpiło u osób, które nie spełniały kryteriów rozpoznania osteoporozy wg WHO.

3. DXA jest czułym i swositym narzędziem w prognozowaniu złamań kręgosłupa (AUC dla hip BMD = 0,73) i bkku (AUC dla hip BMD = 0,69). Wartość prognostyczna DXA jest jednak niska w prognozowaniu ryzyka jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego (wszystkie lokalizacje, AUC dla hip BMD = 0,63).Odsetek złamań rośnie wraz ze spadkiem BMD i jest najwyższy w grupie z wskaźnikiem T < -2,5, niezależnie od miejsca pomiaru.

4. Żadna z badanych kombinacji wskaźników T i Z nie była bardziej czuła i swoista niż wskaźnik T kręgosłupa lub bkku w prognozowaniu złamań niskoenergetycznych.

5. W diagnostyce osteoporozy żadna z badanych kombinacji wskaźników T i Z nie zwiększała wartości prognostycznej DXA, nawet jeżeli nie były spełnione kryteria osteoporozy. Obecnie wykorzystywane dwa parametry: T i Z pozostają najlepszą metodą prognozowania złamań niskoenergetycznych.

6. 10-letnie ryzyko względne złamania rośnie nieliniowo wraz ze spadkiem BMD i wskaźników T i Z. Wzrost ten jest niewielki jeżeli analizujemy wszystkie lokalizacje złamań ogółem (RR od 1,0 do 3,616). Zdecydowanie rośnie dla złamań bkku (RR od 1,00 do 11,207), by osiągnąć najwyższe wartości dla złamań kręgosłupa (RR od 1,00 do 17,70).

7. DXA bkku najlepiej przewiduje złamania bkku i kręgosłupa. Ryzyko złamania kręgosłupa rośnie, gdy BMD dla kręgosłupa jest mniejsze od 0,950g/cm^2, a więc dla wartości która u większości chorych spełnia kryteria osteopenii.

8. Wartość prognostyczna badania DXA zmienia się z wiekiem. Pola pod krzywą ROC są najwyższe w prognozowaniu złamań kompresyjnych dla najmłodszej populacji (przedział 50-60 lat). Wartość tego parametru spada w starszych grupach i jest najniższa w populacji kobiet po 70 r.ż. Dla złamań bkku nie znaleziono żadnej zależności od wieku.

9. Wydaje się, że nie istnieje minimalna wartość BMD, powyżej której nie dochodzi do złamań. Złamania osteoporotyczne kręgosłupa trafiają się nawet dla BMD > 1,0g/cm^2.

10. Wyniki pokazują, że kryteria rozpoznania osteoporozy nie dokładnie uwzględniają ryzyko złamania. Należy zmodyfikować obecne kryteria diagnostyczne, uwzględniając ryzyko złamania wynikające z osteopenii.

25. Aneks

Tabela 49. Liczba złamań kręgosłupa w zależność od wskaźnika T spine, dane szczegółowe.

P=0,001			Złamanie kręgosłupa w II badaniu		
			nie	tak	Ogółem
wskaźnik T spine	>-1	n	211	2	213
		% z wskaźnika T spine	99,1%	0,9%	100,0%
	> -1,5 & <= -1	n	111	1	112
		% z wskaźnika T spine	99,1%	0,9%	100,0%
	> -2 & <= -1,5	n	123	5	128
		% z wskaźnika T spine	96,1%	3,9%	100,0%
	> -2,5 & <= -2	n	171	9	180
		% z wskaźnika T spine	95,0%	5,0%	100,0%
	> -3 & <= -2,5	n	152	10	162
		% z wskaźnika T spine	93,8%	6,2%	100,0%
	> -3,5 & <= -3	n	126	10	136
		% z wskaźnika T spine	92,6%	7,4%	100,0%
	> -4 & <= -3,5	n	86	7	93
		% z wskaźnika T spine	92,5%	7,5%	100,0%
	<= -4	n	76	10	86
		% z wskaźnika T spine	88,4%	11,6%	100,0%
Ogółem		n	1056	54	1110
		% z wskaźnika T spine	95,1%	4,9%	100,0%

Tabela 50. Liczba złamań kręgosłupa w zależność od wskaźnika T hip.

P=0,001			Złamanie kręgosłupa w II badaniu		
			nie	tak	Ogółem
T score hip	>-1	n	347	7	354
		% z wskaźnika T hip	98,0%	2,0%	100,0%
	> -1,5 & <= -1	n	217	12	229
		% z wskaźnika T hip	94,8%	5,2%	100,0%
	> -2 & <= -1,5	n	217	6	223
		% z wskaźnika T hip	97,3%	2,7%	100,0%
	> -2,5 & <= -2	n	189	14	203
		% z wskaźnika T hip	93,1%	6,9%	100,0%
	> -3 & <= -2,5	n	105	11	116
		% z wskaźnika T hip	90,5%	9,5%	100,0%
	<= -3	n	56	7	63
		% z wskaźnika T hip	88,9%	11,1%	100,0%
Ogółem		n	1131	57	1188
		% z wskaźnika T hip	95,2%	4,8%	100,0%

Tabela 51. Liczba złamań bkku w zależności od wskaźnika T spine.

ns			Złamanie bkku w II badaniu		Ogółem
			nie	tak	
Wskaźnik T spine	>-1	n	211	2	213
		% z wskaźnika T spine	99,1%	0,9%	100,0%
	> -1,5 & <= -1	n	109	3	112
		% z wskaźnika T spine	97,3%	2,7%	100,0%
	> -2 & <= -1,5	n	127	1	128
		% z wskaźnika T spine	99,2%	0,8%	100,0%
	> -2,5 & <= -2	n	177	3	180
		% z wskaźnika T spine	98,3%	1,7%	100,0%
	> -3 & <= -2,5	n	157	5	162
		% z wskaźnika T spine	96,9%	3,1%	100,0%
	> -3,5 & <= -3	n	131	5	136
		% z wskaźnika T spine	96,3%	3,7%	100,0%
	> -4 & <= -3,5	n	88	5	93
		% z wskaźnika T spine	94,6%	5,4%	100,0%
	<= -4	n	81	5	86
		% z wskaźnika T spine	94,2%	5,8%	100,0%
Ogółem		n	1081	29	1110
		% z wskaźnika T spine	97,4%	2,6%	100,0%

Tabela 52. Liczba wszystkich złamań niskoenergetycznych w zależności od wskaźnika T spine.

P=0,013			Złamanie osteoporotyczne w II badaniu		Ogółem
			nie	tak	
Wskaźnik T spine	>-1	n	178	35	213
		% z wskaźnika T spine	83,6%	16,4%	100,0%
	> -1,5 & <= -1	n	91	21	112
		% z wskaźnika T spine	81,3%	18,8%	100,0%
	> -2 & <= -1,5	n	103	25	128
		% z wskaźnika T spine	80,5%	19,5%	100,0%
	> -2,5 & <= -2	n	132	48	180
		% z wskaźnika T spine	73,3%	26,7%	100,0%
	> -3 & <= -2,5	n	123	39	162
		% z wskaźnika T spine	75,9%	24,1%	100,0%
	> -3,5 & <= -3	n	99	37	136
		% z wskaźnika T spine	72,8%	27,2%	100,0%
	> -4 & <= -3,5	n	65	28	93
		% z wskaźnika T spine	69,9%	30,1%	100,0%
	<= -4	n	57	29	86
		% z wskaźnika T spine	66,3%	33,7%	100,0%
Ogółem		n	848	262	1110
		% z wskaźnika T spine	76,4%	23,6%	100,0%

Tabela 53. Liczba złamań biodra(hip) w zależności od wskaźnika T hip.

P=0,000			Złamanie bkku w II badaniu		Ogółem
			nie	tak	
Wskaźnik T hip	>-1	n	350	4	354
		% z wskaźnika T hip	98,9%	1,1%	100,0%
	> -1,5 & ≤ -1	n	223	6	229
		% z wskaźnika T hip	97,4%	2,6%	100,0%
	> -2 & ≤ -1,5	n	217	6	223
		% z wskaźnika T hip	97,3%	2,7%	100,0%
	> -2,5 & ≤ -2	n	197	6	203
		% z wskaźnika T hip	97,0%	3,0%	100,0%
	> -3 & ≤ -2,5	n	105	11	116
		% z wskaźnika T hip	90,5%	9,5%	100,0%
	≤ -3	n	59	4	63
		% z wskaźnika T hip	93,7%	6,3%	100,0%
Ogółem		n	1151	37	1188
		% z wskaźnika T hip	96,9%	3,1%	100,0%

Tabela 54. Liczba wszystkich złamań niskoenergetycznych w zależności od wskaźnika T hip.

P=0,000			Złamanie osteoporotyczne w II badaniu		Ogółem
			nie	tak	
T score hip	>-1	n	297	57	354
		% z wskaźnika T hip	83,9%	16,1%	100,0%
	> -1,5 & ≤ -1	n	178	51	229
		% z wskaźnika T hip	77,7%	22,3%	100,0%
	> -2 & ≤ -1,5	n	165	58	223
		% z wskaźnika T hip	74,0%	26,0%	100,0%
	> -2,5 & ≤ -2	n	145	58	203
		% z wskaźnika T hip	71,4%	28,6%	100,0%
	> -3 & ≤ -2,5	n	73	43	116
		% z wskaźnika T hip	62,9%	37,1%	100,0%
	≤ -3	n	39	24	63
		% z wskaźnika T hip	61,9%	38,1%	100,0%
Ogółem		n	897	291	1188
		% z wskaźnika T hip	75,5%	24,5%	100,0%

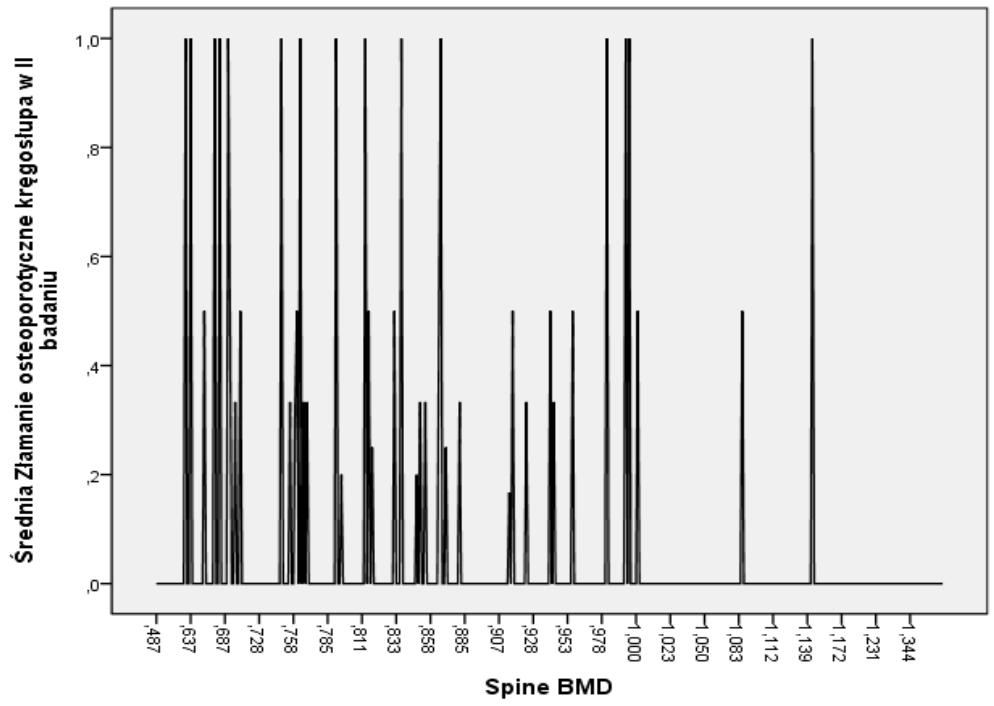
Tabela 55. Czułość i swoistość poszczególnych parametrów DXA (BMD, wskaźników T, Z) dla optymalnych punktów odcięcia.

	Punkt odcięcia	czułość	swoistość
Złamanie osteoporotyczne (dowolna lokalizacja) w II badaniu			
Spine BMD	0,88	0,54	0,62
Wskaźnik T spine	-2,65	0,54	0,62
Wskaźnik Z spine	-1,25	0,49	0,64
Hip BMD	0,78	0,60	0,65
Wskaźnik T hip	-1,65	0,60	0,64
Wskaźnik Z hip	-0,35	0,56	0,64
Złamanie osteoporotyczne kręgosłupa w II badaniu			
Spine BMD	0,87	0,69	0,63
Wskaźnik T spine	-2,75	0,69	0,63
Wskaźnik Z spine	-1,25	0,62	0,63
Hip BMD	0,77	0,72	0,63
Wskaźnik T hip	-1,65	0,74	0,60
Wskaźnik Z hip	-0,35	0,64	0,61
Złamanie osteoporotyczne bkku w II badaniu			
Spine BMD	0,87	0,69	0,63
Wskaźnik T spine	-2,75	0,69	0,63
Wskaźnik Z spine	-1,25	0,62	0,63
Hip BMD	0,77	0,72	0,63
Wskaźnik T hip	-1,65	0,74	0,60
Wskaźnik Z hip	-0,35	0,64	0,61

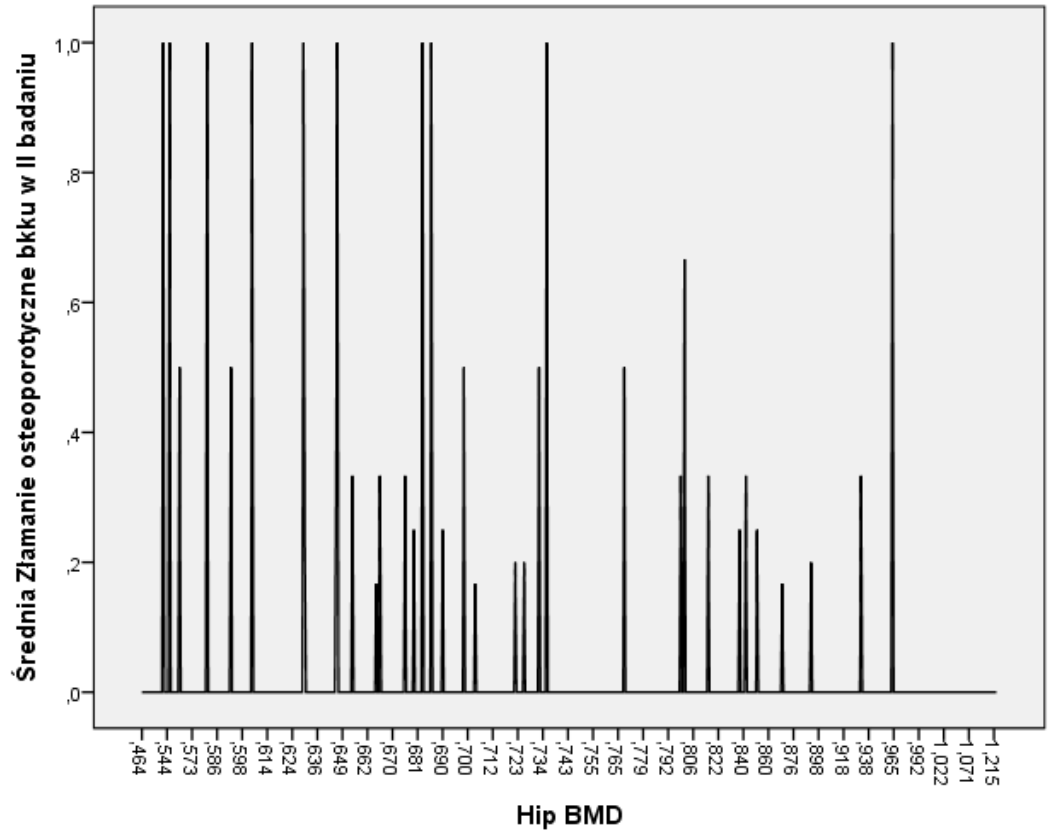
Tabela 56 Optymalna czułość i swoistość dla wybranych kombinacji wskaźników T i Z.

Wskaźniki	Punkt odcięcia	czułość	swoistość
Złamanie osteoporotyczne (dowolna lokalizacja) w II badaniu			
T+Z spine	-3,13	0,55	0,54
T-Z spine	-1,78	0,50	0,64
TxZ spine	2,31	0,50	0,56
T/Z spine	1,75	0,57	0,52
T+Z hip	-1,74	0,55	0,61
T-Z hip	-1,60	0,51	0,56
TxZ hip	0,54	0,47	0,64
T/Z hip	0,61	0,57	0,56
Złamanie osteoporotyczne kręgosłupa w II badaniu			
T+Z spine	-3,59	0,66	0,61
T-Z spine	-1,78	0,53	0,62
TxZ spine	2,22	0,67	0,55
T/Z spine	1,76	0,65	0,51
T+Z hip	-2,14	0,58	0,68
T-Z hip	-1,50	0,60	0,44
TxZ hip	0,61	0,63	0,64
T/Z hip	1,47	0,69	0,57
Złamanie osteoporotyczne bkku w II badaniu			
T+Z spine	-3,79	0,61	0,64
T-Z spine	-1,62	0,68	0,53
TxZ spine	3,67	0,57	0,67
T/Z spine	1,81	0,57	0,53
T+Z hip	-1,89	0,68	0,61
T-Z hip	-1,51	0,57	0,53
TxZ hip	0,54	0,71	0,62
T/Z hip	1,84	0,75	0,59

Rysunek 16. Wartości BMD kręgosłupa, a wystąpienie złamania kompresyjnego.



Rysunek 17. Wartości BMD bkku, a wystąpienie złamania biodra.



Wzór stosowanego w pracy kwestionariusza.

KRAKOWSKIE CENTRUM MEDYCZNE

Nr rej. ..... kod .....

badanie dnia .....

godz.....

☐ badanie pierwsze
☐ badanie kolejne

ANKIETA

Nazwisko.....**imię** .....

Data urodz. dzień.....mies. .....rok..... lat .....

adres zamieszkania ul. .....nr ..... tel. .....

kod .....miejscowość .....dzielnica.....

waga .....kg **wzrost** obecnie .....**najwyższy** wzrost (*w 25 roku życia*) .....nie wiem

tętno ..... /min.

DOLEGLIWOŚCI
(proszę podkreślić właściwą odpowiedź)

Jestem zdrowa(y) :

1. *tak* 2. *nie* Mam bóle kręgosłupa: 1. *tak* 2. *nie*

Mam bóle stawów: 1. *tak* 2. *nie*

Mam bóle: kręgosłupa: 1. *szyjnego* 2. *piersiowego* 3. *bóle krzyża,*

jestem leczona(y) z tego powodu 1. *tak* 2. *nie*

Mam bóle: 1.*rąk* 2. *łokci* 3. *barków* 4. *bioder* 5. *kolan* 6. *stawów skokowych* 7.*stóp*

Jestem leczona(y) z tego powodu 1. *tak* 2. *nie*

SPRAWNOŚĆ jestem prawo- leworęczna(y)

Przy wstawaniu z krzesła muszę używać rąk : 1. *tak* 2. *nie*

Mam kłopoty ze wzrokiem: 1. *tak* 2. *nie* okulary 1. *tak* 2. *nie* jaskra 1. *tak* 2. *nie* zaćma 1. *tak* 2. *nie*

Inne .....

Mam zaburzenia równowagi: 1. *tak* 2. *nie*

Upadki: 1.nigdy nie upadam , 2.upadam 1-2x w roku, 3.upadam 3 i więcej razy w roku

ZŁAMANIA

Miałam(em) złamanie kości:

1. tak **Związane z wypadkiem** **2. nie –** → ***(przejdź na str.2)***

(np.samochodowym)1. *tak* 2. *nie*

- promieniowej (w nadgarstku) 1. *prawym przed.....lat* 2. *lewym przed.....lat*
- ramiennej (w barku) 1. *P.* .....*lat* 2. *L.* .....*lat*
- szyjki kości udowej (w biodrze) 1. *P.* .....*lat* 2. *L.* .....*lat*
- złamanie kręgosłupa 1. *tak* 2. *nie* -czy było udokumentowane radiologicznie 1. *tak* 2. *nie*

Miałam(em) inne złamanie 1. *tak* 2. *nie*

- złamanie obojczyka P. L.
- złamanie kostki P. L.
- złamanie żebra P. L.
- złamanie stopy P. L.
- złamanie podudzia P. L.

Inne złamania
jakie? kiedy? .....
Byłam(em) operowana(y) z powodu złamania 1. *tak* 2. *nie*

Złamania w rodzinie

Moja matka miała złamania kości: 1.tak 2.nie

Moja matka miała złamania szyjki kości udowej: 1.tak 2. nie .....w wieku

3. inne złamania .....w wieku ..... lat

Moja siostra miała złamanie: 1. tak 2. nie

Moja siostra miała złamanie szyjki kości udowej: 1.tak 2.nie .....w wieku ..... lat

OSTEOPOROZA

Mam stwierdzoną przez lekarza osteoporozę: 1. tak 2. nie; przed ..... latami .....miesiącami

Jestem leczona z powodu osteoporozy 1. tak 2. nie

Zażywam/zażywałam:

fluor, kalcytoninę (*Miacalcic, Calcihexal, Calcitonin, Calsyn, Ostostabil*),

hormony kobiece

bisfosfoniany (*Fosamax, Alenato, Lindron, Osalen, Ostenil, Rekostin, Actonel*)

inne leki .....

.....

Byłam leczona na osteoporozę: mniej niż 6 miesięcy, mniej niż rok, ponad rok,

w sumie byłam leczona przez ..... lat ..... miesięcy

Zażywam inne leki (*osteoporoza i inne schorzenia*):

1. preparaty wapnia, 2. wit.D3 6. sterydy - (*enkorton*) 7. hormony tarczycy 8. leki moczopędne

9. leki p-padaczkowe 12. leki na nadciśnienie 13. leki p/cukrzycowe 11. inne

14. leki nasenne

DIETA

Stosuję dietę:

1. zawierającą dużą ilość wapnia: co najmniej 1-2 szklanki mleka, przetwory mleczne (*sery, twarogi*) przez 5-6 dni w tygodniu,

2. zawierającą niewielką ilość wapnia: szklanka mleka, rzadko przetwory mleczne

3. w ogóle nie spożywam przetworów mlecznych

Herbata: 1. nie piję; 2. piję: - 1 - 2 - 3 - 4 - więcej szklanek dziennie - ile? .....

Kawa: 1. nie piję ; 2. piję: - 1/2 - 1 - 2 - 3 - 4 - więcej szklanek dziennie - ile? .....

Papierosy: 1. nie palę; 2. tak: sztuk dziennie ..... przez lat .....

Alkohol: 1. nie piję-abstynent 2. tak - okolicznościowo poniżej 100 ml 3. powyżej 100 ml

4. tak - kilka dni w tygodniu poniżej 100 ml 5. powyżej 100 ml

PRACA

Wykonuję pracę fizyczną: 1. lekką, 2. ciężką, 3. umysłową, 4. prowadzenie domu, 5. nie pracuję

REKREACJA

a) chodzę piechotą dziennie: ok. 15 min - 30 min - 1 godzinę - ponad godzinę

b) uprawiam sport np. biegi tygodniowo: ok. 15 min - 30 min - 1 godzinę - ponad godzinę

SCHORZENIA

(*podkreśl choroby, na które chorujesz lub przebyłaś(eś) w przeszłości*)

1. choroby tarczycy 2. choroby przytarczyc

3. cukrzyca leczona insuliną: 1. tak 2. nie

4. astma lub inne choroby alergiczne 5. choroby nerek .....

6. choroby reumatyczne: jakie? .....

7. długotrwałe unieruchomienie (ponad miesiąc) 1. tak 2. nie - jeśli tak, to z jakiego powodu?

.....

inne choroby: .....

DOTYCZY KOBIET

Uwaga: Badanie densytometryczne nie może być wykonywane u kobiet w ciąży!

Pierwsza miesiączka w ..... roku życia. Miesiączki regularne 1. tak, 2. nie

Brak miesiączki od ..... roku życia Liczba porodów ..... poronień .....

Antykoncepcja doustna: 1. tak 2. nie (przez ile lat? .....)

Przechodziłam operacje ginekologiczne : 1. tak 2. nie , z usunięciem jajników 1. tak 2. nie

Jestem leczona z powodu menopauzy: 1. tak 2. nie

Lekarz kierujący .....

Badanie w ramach programu .....

Dziękujemy za wypełnienie ankiety
Dane są objęte tajemnicą lekarską

Inicjały osoby sprawdzającej ankietę

.....

26. Spis rysunków, tabel i wykresów

Rysunek 1. Częstość i liczebność złamań w zależności od wyniku DXA. 18

Rysunek 2. Fizjologiczna przebudowa kości. Zaadaptowano na podstawie Riggs B.L et al. Endocrynology Rev. 2002;23;279. 24

Rysunek 3. Zmiany BMD z wiekiem. 25

Rysunek 4. Patofizjologia złamań osteoporotycznych. 26

Rysunek 5. Schemat badania. 38

Rysunek 6. Krzywe ROC w prognozowaniu wszystkich złamań osteoporotycznych dla DXA kręgosłupa (rysunek po lewej) i bkku (rysunek po prawej). 57

Rysunek 7. Krzywe ROC w prognozowaniu złamań kręgosłupa dla DXA kręgosłupa (rysunek po lewej) i bkku (rysunek po prawej). 58

Rysunek 8. Krzywe ROC w prognozowaniu złamań bkku dla DXA kręgosłupa (rysunek po lewej) i bkku (rysunek po prawej) 59

Rysunek 9. Krzywe ROC poszczególnych parametrów dla DXA spine w prognozowaniu wszystkich złamań osteoporotycznych. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla kręgosłupa. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T:Z dla kręgosłupa. 61

Rysunek 10. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA spine w prognozowaniu złamań kręgosłupa. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla kręgosłupa. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla kręgosłupa. 62

Rysunek 11. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA hip w prognozowaniu złamań kręgosłupa. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla hip. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla hip. 63

Rysunek 12. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA spine w prognozowaniu złamań bkku. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla kręgosłupa. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla kręgosłupa. 64

Rysunek 13. Krzywe ROC poszczególnych parametrów DXA hip w prognozowaniu złamań bkku. Rysunek po lewej: Wskaźnik T+Z, Wskaźnik T-Z dla hip. Rysunek po prawej: Wskaźnik TxZ, Wskaźnik T: Z dla hip. 65

Rysunek 14. Ryzyko złamań osteoporotycznych i nieosteoportycznych u kobiet po menopauzie dla wskaźnika T hip -2,5. 79

Rysunek 15. Ryzyko względne złamania w zależności od wskaźnika T, w różnych badaniach epidemiologicznych. 84

Rysunek 16. Wartości BMD kręgosłupa, a wystąpienie złamania kompresyjnego. 98

Rysunek 17. Wartości BMD bkku, a wystąpienie złamania biodra. 98

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne osteoporozy wg WHO. 17

Tabela 2. Wzrost względnego ryzyka złamania (RW) złamania danej lokalizacji, u kobiet w miarę spadku BMD o każdy wskaźnik Z = –1,0 (tzn. o 1,0 SD)[22]. 20

Tabela 3. Nowe kryteria OP wg NBHA[29]. 22

Tabela 4. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania. 35

Tabela 5. Wybrane kategorie zmiennych skategoryzowanych. 39

Tabela 6. Charakterystyka populacji badanej w czasie pierwszego badania. 41

Tabela 7. Występowanie czynników ryzyka złamania w badanej populacji (1 badanie). 42

Tabela 8. Leczenie OP w badanej grupie. 42

Tabela 9. Występowanie OP w badanej grupie 43

Tabela 10. Rozkład wskaźnika T w badaniu DXA kręgosłupa, w zależności od wieku. 43

Tabela 11. Rozkład wskaźnika T w badaniu DXA bkku w zależności od wieku. 44

Tabela 12. Charakterystyka złamań w trakcie 1 i 2 badania. 46

Tabela 13. Złamania osteoporotyczne w badanej próbie w zależności od wyniku DXA spine (liczba badań 1110) 47

Tabela 14. Złamania osteoporotyczne u w badanej próbie w zależności od wyniku DXA hip (liczba badań 1188) 47

Tabela 15. Występowanie złamań osteoporotycznych w grupie z i bez złamań w wywiadzie w poszczególnych przedziałach wiekowych 48

Tabela 16. Występowanie złamań kompresyjnych w grupie z i bez złamań kręgosłupa w wywiadzie w poszczególnych przedziałach wiekowych 49

Tabela 17. Występowanie złamania bkku w grupie z i bez złamań bkku w wywiadzie w poszczególnych przedziałach wiekowych 50

Tabela 18. Wartości AUC dla poszczególnych parametrów z rysunku nr 6 57

Tabela 19. Wartości AUC dla parametrów z rysunku nr 7. 59

Tabela 20. Wartości AUC dla rysunku nr 8. 60

Tabela 21. Wartości AUC dla Rysunek 9, wybrane parametry. 62

Tabela 22. Wartości AUC dla Rysunek 10, wybrane parametry. 63

Tabela 23. Wartości AUC dla rysunku nr 11, wybrane parametry. 64

Tabela 24. Wartości AUC dla rysunku nr 12 i 13, wybrane parametry. 65

Tabela 25. Wartości AUC wybranych parametrów DXA w prognozowaniu złamań. 66

Tabela 26. Wartości RR (relative risk) dla złamania w poszczególnych lokalizacjach związane ze obniżeniem o 1SD wskaźnika T i Z oraz z obniżeniem o 0,1 BMD przy założeniu liniowej zależności między ryzykiem złamania a zmianą parametrów DXA. 67

Tabela 27. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od BMD spine. 68

Tabela 28. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od BMD hip. 68

Tabela 29. Wartości RR dla złamań osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika T spine. 69

Tabela 30. Wartości RR dla złamania osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika Z score. 70

Tabela 31. Wartości RR dla złamania osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika T hip. 70

Tabela 32. Wartości RR dla złamania osteoporotycznych (wszystkie lokalizacje), w zależności od wskaźnika Z hip. 69

Tabela 33. Wartości RR dla złamań kręgosłupa, w zależności od BMD spine. 70

Tabela 34. Wartości RR dla złamań kręgosłupa, w zależności od BMD hip. 70

Tabela 35. Wartości RR dla złamania Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika T spine. 71

Tabela 36. Wartości RR dla złamania Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika Z spine. 71

Tabela 37. Wartości RR dla złamania Wartości RR dla złamania kręgosłupa, w zależności od wskaźnika T hip. 71

Tabela 38. Wartości RR dla złamania kręgosłupa , w zależności od wskaźnika Z hip..... 72

Tabela 39. Wartości RR dla złamań bkku, w zależności od BMD spine. 72

Tabela 40. Wartości RR dla złamań bkku, w zależności od BMD hip..... 72

Tabela 41. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika T spine. 73

Tabela 42. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika Z spine. 73

Tabela 43. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika T hip. 74

Tabela 44. Wartości RR dla złamania bkku, w zależności od wskaźnika Z hip..... 74

Tabela 45. Pole pod krzywą ROC dla parametrów DXA w prognozowaniu złamań osteoporotycznych (wszystkich typów) w zależności od wieku. Wartość ROC. P <0,05. * p<0,05. W nawiasach podano 95% przedziały ufności dla oszacowania wartości pola pod krzywa ROC (AUC). 74

Tabela 46. Pole pod krzywą ROC dla parametrów DXA w prognozowaniu złamań kręgosłupa w zależności od wieku. P <0,05. Dla parametrów * p<0,05. W nawiasach podano 95% przedziały ufności dla oszacowania wartości pola pod krzywa ROC (area under curve - AUC)..... 75

Tabela 47. Pole pod krzywą ROC dla parametrów DXA w prognozowaniu złamań bkku w zależności od wieku. Wartość ROC. P<0,05. Dla parametrów * p<0,05. W nawiasach podano 95% przedziały ufności dla oszacowania wartości pola pod krzywa ROC (AUC). 75

Tabela 48. Liczba złamań kręgosłupa w zależność od wskaźnika T spine, dane szczegółowe. 91

Tabela 49. Liczba złamań kręgosłupa w zależność od wskaźnika T hip. 92

Tabela 50. Liczba złamań bkku w zależności od wskaźnika T spine. 93

Tabela 51. Liczba wszystkich złamań niskoenergetycznych w zależności od wskaźnika T spine. 94

Tabela 52. Liczba złamań biodra(hip) w zależności od wskaźnika T hip. 95

Tabela 53. Liczba wszystkich złamań niskoenergetycznych w zależności od wskaźnika T hip. 95

Tabela 54. Czułość i swoistość poszczególnych parametrów DXA (BMD, wskaźników T, Z) dla optymalnych punktów odcięcia. 96

Tabela 55 Optymalna czułość i swoistość dla wybranych kombinacji wskaźników T i Z. 97

Wykres 1. Przyczyny wyłączenia z badania. 39

Wykres 2. Rozkład wskaźnika T spine i hip w zależności od wieku (cała populacja). 44

Wykres 3. Rozkład wskaźników T spine i hip w zależności od wieku w populacji bez złamań kręgosłupa (pierwszy wykres) i po złamaniu (wykres po prawej). 45

Wykres 4. Rozkład wskaźników T spine i hip w zależności od wieku w populacji bez złamań bkku (pierwszy wykres) i po złamaniu bkku (drugi wykres). 45

Wykres 5. Liczba i odsetek wszystkich złamań osteoporotycznych wraz ze spadkiem BMD i wskaźnika T (test Chi2; wartość 17,059 p= 0,017). 51

Wykres 6. Liczba wszystkich złamań osteoporotycznych w zależności od wskaźnika T hip. 52

Wykres 7. Liczba i odsetek złamań kręgosłupa wraz ze spadkiem BMD i wskaźnika T spine (Chi2=23,5;df=7, p= 0,001). 52

Wykres 8. Liczba i odsetek złamań bkku wraz ze spadkiem BMD i wskaźnika T dla hip. 53

Wykres 9. Odsetek osób ze złamaniami kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika T spine (Chi2=23,5;df=7, p= 0,001). 53

Wykres 10. Odsetek złamań kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika Z spine (Chi2=19, ,4; df=2, p=0,001). 54

Wykres 11. Odsetek osób ze złamaniem kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika T hip (Chi2=21,5; df=5, p=0,001). 54

Wykres 12. Odsetek osób ze złamaniem kręgosłupa w II badaniu w zależności od wskaźnika Z hip (Chi2=21,14; df=2, p=0,001). 55

Wykres 13. Liczba i odsetek złamań bkku w zależności od wskaźnika T hip. 55

27. Piśmiennictwo

1 Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285: 785-794

2 WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report 843. World Health Organization, Geneva, 1994.

3 Szczeklik A. Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna. Kraków 2012. Wydanie 5. Str. 1889.

4 Badurski J. Uwagi o patogenezie i epidemiologii osteoporozy i złamań. Medycyna po Dyplomie. Wydanie specjalne, Maj 2004: 5-9

5 Badurski J, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E, Tałałaj M, Konstantynowicz J. Osteoartrologia kliniczna. Red. Badurski J. Termedia Poznań. 2011: 101.

6 Cummings S.R., & Melton III, L. J. Osteoporosis I: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet, 2002;359(9319): 1761-1767.

7 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17: 1726 –1733

8 LJ Melton III, C Cooper. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. R Marcus, D Feldman, J Kelsey (Eds.), Osteoporosis (2nd edn), vol 1Academic Press, San Diego 2001: 557–567

9 Czerwiński E., Frańczuk B., Borowy P. Problemy złamań osteoporotycznych. Medycyna po Dyplomie, Wydanie specjalne, luty 2004: 42-49

10 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008, 9: 399-428

11 https://courses.washington.edu/bonephys/opbmdtz.html#convert

12 Black GM, Wahner HW, Fogelman I: The evaluation of osteoporosis: Dual Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound in Clinical Practice. Martin Dunitz Ltd, London 1999.

13 Siris, E. S., Chen, Y., Abbott, T. A., Barrett-Connor, E., Miller, P. D., Wehren, L. E., & Berger, M. L. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Archives of Internal Medicine, 2004; 164(10): 1108-1112.

14 McClung MR. The relationship between bone mineral density and fracture risk. Curr Osteoporos Rep.2005 Jun;3(2): 57-63.

15 Siris ES et. al, What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? Osteoporos Int. 2012: 23: 2093–2097

16 Czerwiński E., Badurski J.E, Marcinowska-Suchowierska E., Osiedleniec J.: Current understanding of osteoporosis according to the position of the World health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation (IOF). Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja, Medsportpress, 2007, 4(6), Vol.9,337-356.

17 Kanis J.A et all. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2013. DOI 10.1007/s00198-012-2074-y

18 Lorenc R., el all.: Zalecenia postępowania diagnostycznego I leczniczego w osteoporozie. Aktualizacje 2013. Medycyna Praktyczna. 2013. Wydanie specjalne Reumatologia 1/2013

19 Yung, C. K., Fook-Chong, S., & Chandran, M. The prevalence of recognized contributors to secondary osteoporosis in south east asian men and post-menopausal women. are Z score diagnostic thresholds useful predictors of their presence? Archives of Osteoporosis, 2012: 7(1-2), 49-56.

20 McKiernan F, Berg R, Linneman J. The utility of BMD Z-score diagnostic thresholds for secondary causes of osteoporosis. Osteoporosis International [serial online]. April 2011;22(4):1069-1077.

21 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Br Med J 1996; 312: 1254-1259

22 Leib, E. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. Journal of Clinical Densitometry, 2004: 7(1), 17-26.

23 Johnell, O., Kanis, J. A., Oden, A., Johansson, H., De Laet, C., Delmas, P., Tenenhouse, A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. Journal of Bone and Mineral Research, 2005: 20(7), 1185-1194.

24 Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts fractures in very elderly women. Osteoporos Int 1994; 4: 325–31

25 Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004

26 Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. Am J Med. 1991;90:107.

27 Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285: 785-794

28 Siris ES, et al, The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group, Osteoporos Int (2014) 25:1439–1443

29 Kanis JA, Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. 2002. Lancet 359:1929.

30 Cooper C, Campion G, Melton LJ., 3rd Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. Osteoporos Int. 1992;2:285–9.

31 Population Division United Nations. Word population ageing. New York 1950-2050. United Nations, New York 2001.

32 Raport NOF's Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. Aktualizacja z 01.04.2014 za http://nof.org/hcp/resources/913

33 Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles's or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med 1989; 149: 2445–48

34 Badurski JE, Dobreńko A, Nowak N z wsp. The characteristic of osteoporotic fracture in the region of Bialystok (BOS-2). The application of the WHO algorithm, FRAX/BMI and FRAX/BMD assessment tool to determinate patients for intervention. Endokrynol Pol 2011; 62/4: 290-298

35 Kukiełka RT, Czerwiński E, Wójcik b. Ocena występowania osteoporozy w populacji kobiet mieszkających w Krakowie na podstawie badania densytometrycznego przedramienia. Przegląd lekarski. 1997. 54; 4. 257-259

36 Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B i wsp. The incidence and risk of hip fracture in Poland. Osteoporosis int 2009; 20: 1363-7

37 Forwood MR. Growing a healthy skeleton. The importance of mechanical loading. In Skeletal physiology. Ed. Seeman E. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Eighth edition. ASBMR Wiley-Blackwell. 2013; 8/II: 149-156

38 Rizzoli, R., Bonjour, J., Ferrari, S. L. Osteoporosis, genetics and hormones. Journal of Molecular Endocrinology, 201. 26(2), 79-94. doi:10.1677/jme.0.0260079

39 Seeman E., Delmas P.D. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. N. Engl. J. Med. 2006. 354.: 2250-2261.

40 Empana J.P., Dargent-Molina P. Breart G. Effect of hip fracture on mortality in erderly woment: The EPIDOS prospective study. J.Am. Geriatr. Soc. 2004; 52: 685-690.

41 Adler R.A. Epidemiology and pathophysiology of osteoporosis in men. Curr. Osteoporos. Rep. 2006; 4: 110-115.

42 US Departament of Healt and Human Services. Bone health and osteoporosis: A report of the surgeon general. http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/

43 Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M et all. Prior fracture are common in patients with subsequent hip fracture. Clin Orthop Relat Res. 2007, 461: 226-230

44 Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King AB, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Min Res. 2007;22(3):465-475.

45 Czerwiński E, Lorenc R, Marcinowska-Suchowierska, et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. Medycyna po Dyplomie 2006; 4(06): 1-10

46 Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008

47 M. Younes, H. Hachfi, S. et all. Discordance between spine and hip Bone Mineral Density measurement using DXA in osteoporosis diagnosis: prevalence and risk factors. Tunis Med. 2014 Jan;92(1):1-5

48 Lorenc RS. Diagnostyka osteoporozy. 2000. Wydawnictwo Osteoforum. Wyd 2.

49 Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, et al. Prediction of hip fracture risk by quantitative ultrasound in more than 7000 Swiss women > or=70 years of age: comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study. J Bone Miner Res. 2006 Sep;21(9):1457-63

50 Marin F, Gonzalez-Macias J, Diez-Perez A, et al. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. J Bone Miner Res (2006) 21:1126-1135

51 2010 Official IOF-ISCD Positions on FRAX http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/Official%20Positions%20ISCD-IOF%20FRAX.pdf (uzyskane 20.05.2011).

52 Engelke K., Hahn M, Takada M, et al. Structural analysis of high resolution in vitro MR Images Compared to stained grindings. Calcif Tissue Int 2001, 68; 163-171.

53 Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis, Rheumatology 2008;47:iv9–iv16.

54 Crawford RP, Rosenberg WS, Keaveny TM. Quantitative computed tomography based finite element models of the human lumbar vertebral body: effect of element size on stiffness, damage, and fracture strength predictions. J Biomech Eng. 2003;125:434–8

55 Macneil JA, Boyd SK. Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. Med Eng Phys. 2007;29:1096

56 Muller R, Koller B, Hildebrand T, et al. Resolution dependency of microstructural properties of cancellous bone based on three-dimensional-tomography. Technol Health Care. 1996;4:113–9

57 Showalter C, Clymer BD, Richmond B, et al. Three-dimensional texture analysis of cancellous bone cores evaluated at clinical CT resolutions. Osteoporos Int. 2006;17:259–66.

58 Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. Journal of Bone and Mineral Research : The official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2014;29(4):787-795. doi:10.1002/jbmr.2106.

59 WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 14 –17 April 2016. Malaga, Spain. Osteoporosis int 2016.Volume 27.Sup. 1

60 Diez Perez A et al. Microindentation Methodology. J Bone Miner Res. 2010;25(8):1877-85.

61 Wendlová, J. T-plus Z-score in the assessment of relative fracture risk. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2007. 157(23-24), 611-617

62 http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm

63 Czerwiński E., Boczoń K., Kumorek A. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. Postępy Nauk Medycznych 3/2012(XXV); 206-212

64 Song, S. W. Using the receiver operating characteristic curve to measure sensitivity and specificity. Korean Journal of Family Medicine. 2009. 30, 841-842.

65 Yeoum SG, Lee JH. Usefulness of estimated height loss for detection of osteoporosis in women. J Korean Acad Nurs. 2011. 41:758–767

66 Felsenberg, D., Silman, A. J., Lunt, M., Armbrecht, G., Ismail, A. A., Finn, J. D, O'Neill, T. W. Incidence of vertebral fracture in europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Journal of Bone and Mineral Research.2002, 17(4), 716-724.

67 Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res. 2011;26:2762–2769.

68 De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Weel AE, Pols H. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. J Bone Miner Res. 1998;13:1587–1593. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.10.1587

69 Fitzpatrick, L.A. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clinic Proceedings, 2002. 77(5), 453-468.

70 Painter, SE., Kleerekoper, M., Camacho, PM. Secondary osteoporosis: A review of the recent evidence. Endocrine Practice, 2006. 12(4), 436-445.

71 Delmas, PD., Marin F., Marcus R. et al, Beyond hip: importance of other nonspinal fractures. The American Journal of Medicine. 2007; 120:381–387.

72 Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporosis Int 1999; 10:259

73 Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int 1999; 10:259.

74 Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the north american menopause society. Menopause, 2010. 17(1), 25-54.

75 Fraser, L., Langsetmo L., Berger C., Ioannidis G., Goltzman D., Adachi J. D.,Leslie, WD. Fracture prediction and calibration of a canadian FRAX® tool: A population-based report from CaMos. Osteoporosis International, 2011. 22(3), 829-837.

76 Leslie, WD., Lix, LM. Comparison between various fracture risk assessment tools. Osteoporosis International, 2014. 25(1), 1-21.

77 RECEPTARIUSZ - wskazania pozarejestracyjne obowiązuje od 1 listopad 2015. http://www.leksykon.com.pl/download/farmaceuta/Receptariusz_wg_Nazw_Handlowych.pdf

78 Gómez Alonso C., Díaz Curiel M., Hawkins Carranza F., Pérez Cano R., Díez Pérez A. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Osteoporosis International, 2000. 11 (8), pp. 714-720

79 Bouxsein M.L et al. Prediction of the strength of the elderly proximal femur by bone mineral density and quantitative ultrasound measurements of the heel and tibia. Bone , Volume 25 , Issue 1 , 49 - 54

80 Cheng X.G., Lowet G., Boonen S., Nicholson P.H.F., Brys P., Nijs J., Dequeker J. Assessment of the strength of proximal femur in vitro: Relationship to femoral bone mineral density and femoral geometry. Bone, 1997. 20 (3), pp. 213-218

81 Lochmüller E.-M., Miller, P., Bürklein D., Wehr U., Rambeck W., Eckstein F. In situ femoral dual-energy X-ray absorptiometry related to ash weight, bone size and density, and its relationship with mechanical failure loads of the proximal femur. Osteoporosis International, 2000. 11 (4), pp. 361-367

82 Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Dawson, A., De Laet, C., & Jonsson, B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporosis International, 2001.12(12), 989-995. doi:10.1007/s001980170006

83 Dequeker J. Osteoporotic fractures, ageing, and the bone density T-score. Clin Rheumatol, 2000. 19:171–173

84 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. Ann Intern Med, 1989. 111:355–361.

85 Marshall D, Johnell O, Wedel H Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ, 1996. 312:1254–1259

86 Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. J Bone Miner Res 1993. 8:1227–1233

87 K.L. Stone, D.G. Seeley, L.Y. Lui, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res, 18. 2003, pp. 1947–1954

88 Wendlová, J. T-plus Z-score in the assessment of relative fracture risk. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2007. 157(23-24), 611-617.