

DIAGNOSTYKA OSTEOPOROZY I OCENA RYZYKA ZŁAMANIA

DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS AND ASSESSMENT OF FRACTURE RISK

John A. Kanis
Lancet 2002, 359: 1929-36

*Przedruk i tłumaczenie za zgodą:
The Lancet Publishing Group. www.thelancet.com
Wyłącznie do prywatnego użytku
dla członków Polskiego Portalu Osteoporozy*

Diagnostyka osteoporozy koncentruje się na ocenie gęstości mineralnej kości (BMD). Osteoporoza jest definiowana jako BMD $-2,5$ lub poniżej średniej wartości dla kobiet po menopauzie (T score $<-2,5$ SD). Ciężką osteoporozę oznacza obecność jednego lub więcej złamańiskoenergetycznych. Ta sama wartość absolutną BMD może być używana u kobiet i mężczyzn. Zalecany miejscem pomiaru w diagnostyce osteoporozy jest bliższy koniec kości udowej, badany metodą DXA. Inne miejsca i zatwierdzone techniki mogą być warunkowo używane do przewidywania złamania, jednakże przewidywanie złamania biodra za pomocą BMD jest tak samo dobre jak pomiar ciśnienia tętniczego do przewidywania udaru. Prognostyczna wartość BMD może być zwiększona po uzupełnieniu o inne czynniki, jak biochemiczne wskaźniki resorpcji kości i kliniczne czynniki ryzyka. Do klinicznych czynników ryzyka przyczyniających się do wzrostu ryzyka złamania niezależnie od BMD należą: wiek, przebyte złamanie, przedwczesna menopauza, złamanie biodra w rodzinie i stosowanie doustnych glikokortykoidów. Przy braku wiarygodnych strategii skryningowych populacji zalecane jest indywidualne postępowanie oparte na poszukiwaniu czynników ryzyka. Leczenie powinno być rozważane indywidualnie u osób z wysokim ryzykiem złamania. Ponieważ dostępnych jest wiele metod oceny ryzyka złamania zalecane jest wykorzystanie 10-letniego prawdopodobieństwa złamania przy określaniu prognozy interwencji leczniczej. Wiele leków może być skutecznie stosowanych u kobiet i mężczyzn, jeżeli 10-letnie prawdopodobieństwo złamania wynosi od 2%-10%, w zależności od wieku.

Wprowadzenie

Ponieważ wzrasta powszechność i świadomość osteoporozy, a leczenie o udowodnionej skuteczności jest dostępne, wymagania właściwego prowadzenia pacjenta z osteoporozą będą wzrastać. Rosnące zadania wymagają upowszechnienia możliwości diagnozowania i oceny choroby. Pomiar BMD jest obecnie zasadniczym badaniem diagnostycznym. Wynika to z zatwierdzonej międzynarodowej definicji osteoporozy, która jest systemową chorobą szkieletu charakteryzującą się niską masą kostną i zaburzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej, prowadzącymi w konsekwencji do wzrostu kruchości kości i podatności na złamanie [1]. Podstawą diagnostyki osteoporozy jest badanie masy kostnej i jej jakości. Nie mamy skutecznych, klinicznie satysfakcjonujących metod, by badać jakość kości, dlatego diagnostyka osteoporozy opiera się głównie na badaniu masy szkieletu.

Kliniczne znaczenie osteoporozy polega na powstawaniu złamań, jako konsekwencji stanu kości i związanych z nimi śmiertelności i chorobowości. Niska masa kostna jest ważnym czynnikiem ryzyka złamań, lecz inne nieprawidłowości szkieletu przyczyniają się do jego zwiększonej łamliwości. Ponadto inne, pozaszkieletowe czynniki, jak skłonność do upadków nasilają ryzyko złamania. Dlatego idealna ocena ryzyka złamania powinna obejmować wszystkie te aspekty. Z tego wynika różnica między diagnostyką osteoporozy, a oceną ryzyka, która prowadzi do różnicy pomiędzy rozpoznaniem choroby, a decyzją o leczeniu.

Badanie zawartości mineralnej kości

Technika pojedynczej i podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej.

Pojedyncza i podwójna metoda absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) są używane do badania zawartości minerałów całego szkieletu lub wybranych miejsc, szczególnie narażonych na złamanie [1]. Zawartość mineralna kości jest to ilość minerałów w miejscu pomiaru, która podzielona przez pole powierzchni pomiaru daje wartość gęstości mineralnej kości (BMD). Obie techniki dostarczają obraz dwuwymiarowy, a nie przedstawiają prawdziwej gęstości mineralnej kości. Jednakże, rozmiary kości wpływają na gęstość kostną, jako że relacja pomiędzy powierzchnią i objętością nie jest liniowa.

Paradoksalnie ten błąd może podnosić wartość prognostyczną BMD w ocenie ryzyka złamania, ponieważ rozmiar kości determinuje wytrzymałość szkieletu. Precyzja metody DXA w badaniu biodra sięga 90%; [1] Błędy powstają z różnych powodów zależnych od samej techniki i sposobów jej stosowania. Zestawienie nr 1 pokazuje niektóre przykłady istotnych klinicznie błędów diagnostycznych [1].

BMD jest wskaźnikiem masy kostnej, jeśli kość jest całkowicie zmineralizowana. Obecność osteomalacji, częściej komplikacji występującej u źle odżywionych starszych osób, będzie prowadzić do niedoszacowania masy kostnej. Osteoartroza kręgosłupa lub biodra jest częsta w podeszłym wieku i przyczynia się do wzrostu gęstości mineralnej kości, ale niekoniecznie do wzrostu jej wytrzymałości. Niejednorodność pomiaru gęstości z powodu osteoartrozy lub przebytego złamania jest często widoczna na zdjęciach i w niektórych przypadkach może być przyczyną wyłączenia danego obrazu z analizy. W przypadku biodra można wybrać inne miejsca pomiaru, jak szyjka kości udowej, celem wyłączenia stawu.

Diagnostyka ultrasonograficzna kości

Pomiar kości może być wykonywany za pomocą metod ultrasonograficznych. Szeroko stosowaną metodą jest wykorzystanie pomiaru szerokopasmowego tłumienia ultradźwięków i prędkości ultradźwięków w badaniu pięty. Ponieważ technika ta nie wymaga promieniowania jonizującego i dodatkowo dostarcza informacje o strukturze okolicznych tkanek, jej zastosowanie budzi liczne zainteresowania. Z powodów opisanych poniżej technika ta nie może być wykorzystywana do rozpoznania osteoporozy, lecz badania [5-8] wskazują jej przydatność w ocenie ryzyka złamania u kobiet w podeszłym wieku.

Tomografia komputerowa (CT)

Jakościowa tomografia komputerowa jest stosowana do badania szkieletu obwodowego i kręgosłupa [9-11]. Skany konwencjonalnej tomografii komputerowej całego ciała wymagają kalibracji, by odnieść je do BMD. Jakościowa tomografia komputerowa jest użyteczna w badaniu kości gąbczastej, ponieważ mierzy rzeczywistą objętość kości, a nie szacunkową (jak DXA). Kość gąbczasta z wielu powodów jest bardziej niż korowa reprezentatywna dla różnych badań. Stąd też ilościowa tomografia komputerowa może być stosowana w monitorowaniu leczenia. Dodatkowo pozwala uniknąć błędów pomiarów wynikających z choroby zwyrodnieniowej, co jest wadą DXA w badaniu kręgosłupa. Największą wadą metody jest duża dawka promieniowania, trudności w utrzymaniu jakości pomiaru i wysoki koszt w stosunku do metody DXA.

Radiografia

Osteoporoza jest często diagnozowana na podstawie przeglądowych zdjęć rtg, aczkolwiek jest to metoda o niskiej czułości. Obecność charakterystycznych cech radiologicznych w przypadku złamania ma jednak istotne znaczenie w ich diagnostyce a także w diagnostyce różnicowej. Bezobjawowe złamania kręgosłupa jest silnym czynnikiem ryzyka następnych złamań, zarówno w kręgosłupie jak i innych miejscach typowych dla złamań osteoporotycznych. Dlatego radiologia ma istotne znaczenie w wykrywaniu złamań i zniekształceń kręgow na skutek osteoporozy, zwłaszcza, gdy nie ma klinicznych wskazówek ich wystąpienia.

Spośród wielu wymienionych technik stosowanych w ocenie masy kostnej, zawartości mineralnej kości, czy innych parametrów najbardziej rozwinięta jest DXA, która jest uważana za złoty standard w diagnostyce osteoporozy [12]. Uznanie DXA za standard odniesienia dostarcza metody, wobec której możemy porównywać efektywność innych mniej rozwiniętych metod w zakresie diagnostyki osteoporozy, oceny rokowania (prawdopodobieństwa złamań), monitorowania przebiegu choroby czy oceny odpowiedzi na leczenie.

Diagnostyka osteoporozy

Najłatwiejszym sposobem diagnozowania osteoporozy z wykorzystaniem pomiaru gęstości mineralnej kości jest zdefiniowanie progu gęstości, a mianowicie granicy BMD, która obejmuje większość pacjentów z złamaniami osteoporotycznymi. Pomiar gęstości mineralnej jest także wykorzystywany do oceny ryzyka złamania, tak więc nie tylko próg diagnostyczny jest potrzebny, ale także leczniczy.

Próg

Masa szkieletu i jego gęstość pozostają dosyć stałe od momentu zahamowania wzrostu, aż do ok. 50 roku życia [13]. Rozmieszczenie lub gęstość minerałów w kości u młodych dorosłych (osiągających szczytową masę kostną) jest w przybliżeniu rozkładem normalnym Gaussa bez względu na użytą technikę badania. Z tego powodu gęstość tą u poszczególnych osób można odnieść do średniej populacyjnej (odchylenie standardowe). Ta właściwość redukuje trudności wynikające z różnic w kalibracji pomiędzy urządzeniami. Jeśli SDs są używane w stosunku do populacji młodych dorosłych, to pomiar ten określamy jako T-score.

Dla kobiet badanych metodą DXA, proponowane są 4 kategorie wyników, zalecane przez WHO i zmodyfikowane przez IOF [3,12].

Norma – BMD bliższego końca kości udowej jest większe lub równe $-1SD$ w stosunku do BMD młodych kobiet (T-score $\geq -1SD$).

Niska masa kostna (osteopenia) – BMD bliższego końca kości udowej jest niższe niż -1 , ale większe niż $-2,5 SD$ (T-score < -1 i $> -2,5$)

Osteoporoza – BMD bliższego końca kości udowej niższe niż $-2,5SD$ młodych kobiet (T-score $\leq -2,5 SD$).

Ciężka osteoporozy - BMD bliższego końca kości udowej niższe niż $-2,5SD$ młodych kobiet (T-score $\leq -2,5 SD$) i obecność jednego lub więcej złamań.

U kobiet utrata masy kostnej pojawia się w przeważającej mierze po menopauzie. W populacji zdrowych, młodych osób, 15% kobiet ma T-score < -1 , tzn. ma niską masę kostną (osteopenia) (rysunek 1) [14,15]. Z powodu rozkładu normalnego BMD około 0,5% kobiet znajduje się w grupie z T-score $-2,5$ lub mniej [14]. Ponadto liczba kobiet dotkniętych osteoporozą w jakimkolwiek miejscu wzrasta z wiekiem, tak samo jak ryzyko złamań (rysunek 2) [14]. Istotnie, wzrost powszechności osteoporozy jest gwałtowny i odpowiada znanemu wzrostowi częstości złamań osteoporotycznych z wiekiem. Jeśli badanie jest wykonywane w jednym miejscu szkieletu, np. biodrze, powszechność osteoporozy biodra u białych kobiet po 50r. życia wynosi około 1/6, co dopowiada życiowemu ryzyku złamań biodra [16].

Miejsce i technika badania

T-score nie może być używany zamiennie w stosunku do różnych technik, czy innych miejsc pomiaru, ponieważ ten sam T-score uzyskany z różnych miejsc lub za pomocą różnych metod podaje różne informacje o ryzyku złamań. Przyczyna tych różnic w ocenie ryzyka złamań jest wynika z różnej „siły” pozwalającej prognozować złamań w zależności od techniki pomiaru, niejednorodności w odchyleniach standardowych obserwowanej w populacjach oraz różnic w rzeczywistych tempach utraty masy kostnej z wiekiem [12,17]. Kolejną trudnością jest korelacja pomiędzy różnymi miejscami pomiaru, jakkolwiek zazwyczaj nieznaczająca, która jest nieadekwatna do prognozowania, co powoduje błędy niewłaściwej klasyfikacji z powodu różnorodności biologicznej w zakresie BMD i z powodu błędów dokładności zależnych od techniki badania. Te same zasady odnoszą się do innych schorzeń o złożonej etiologii. Na przykład w nadczynności tarczycy pomiar wykonany na nodze może znacznie się różnić od pomiaru w zakresie ramienia. Specjalnie w nadczynności tarczycy wybranie standardowego miejsca pomiaru jest konieczne, chociaż standaryzacja nie może wykluczać innych miejsc, czy technik do oceny ryzyka.

Dla diagnostyki osteoporozy pomiar w zakresie bliższego końca kości udowej jest złotym standardem w kategoriach miejsca pomiaru [20], ponieważ ma najwyższą wartość prognostyczną w przewidywaniu złamań biodra, które jest najpoważniejszym złamaniem w osteoporozie, a w przewidywaniu ryzyka wszystkich innych złamań ma tak dobrą wartość jak inne metody. Te rozważania nie powinny jednak prowadzić do wrażenia, że inne metody czy pomiary DXA w innych lokalizacjach nie są użyteczne. Jednakże służą one raczej do oceny ryzyka wystąpienia złamań, a nie diagnozowania osteoporozy.

Diagnostyka u mężczyzn

Właściwa wartość graniczna jest gorzej zdefiniowana dla mężczyzn niż dla kobiet. Wiele badań [21-25] oceniających ryzyko złamań u kobiet i mężczyzn prowadziło do kilku wniosków, że ryzyko złamań rośnie wraz ze spadkiem BMD, czy że próg złamań jest identyczny lub różny dla obu płci. Jest kilka przyczyn tych rozbieżności. Po pierwsze, relacja pomiędzy BMD, a ryzykiem złamań zmienia się z wiekiem [26,27], tak więc uwzględnienie wieku jest wymagane. Po drugie, różnica w poziomie ryzyka złamań u obu płci może być efektem różnicy pomiaru w odchyleniach standardowych SD (ocena ryzyka względnego na każde SD wzrostu BMD). Po trzecie, dane uzyskane z badanych populacji mogą być stroniczne. Te różnice mogą być przewyżnione poprzez losowy wybór populacji i wyrażenie ryzyka jako funkcji BMD lub T-score zgodny z wiekiem. Nieliczne prace wykazują [28,29], że ryzyko złamań biodra jest podobne u kobiet i mężczyzn, niezależnie od pomiaru BMD. Kilka badań wskazuje, że ta sama graniczna wartość BMD może być stosowana w diagnostyce osteoporozy u kobiet i mężczyzn, a mianowicie $-2,5 SD$ lub mniej u kobiet [23].

Zakresy odniesienia

Szczególny nacisk jest wymagany przy doborze grup referencyjnych, które powinny być właściwie wybrane. Niewielkie różnice między grupami mają duże znaczenie w ustaleniu indywidualnego progu diagnostycznego. Aktualne rekomendacje IOF i WHO zalecają użycie jako bazy referencyjne bazy kobiet w wieku 20-29 lat z badania NHANES [12].

Ocena ryzyka złamania

DXA i ilościowa ultrasonografia

Konsekwencją kliniczną osteoporozy jest występowanie złamań. Dlatego bardzo wiele zainteresowania budzi wykorzystanie pomiaru gęstości mineralnej do oszacowania prawdopodobieństwa złamania. W tym znaczeniu precyzja tych technik nie dotyczy pomiaru BMD, ale ich czułości i swoistości w przewidywaniu złamań. Wiele dobrze zaplanowanych, prospektywnych badań z wykorzystaniem DXA, szczególnie u starszych kobiet, wykazało, że ryzyko złamania wzrasta dwukrotnie na każdy spadek SD w BMD (tabela 1) [20].

Gradient ryzyka (wzrost ryzyka złamania w wskutek specyficznych zmian BMD) zależy od zastosowanej techniki, miejsca pomiaru, czy interesującego nas rodzaju złamania. Ogólnie, pomiar w danym miejscu obrazuje wyższy gradient złamania w tym miejscu. Np. pomiar biodra prognozuje złamanie biodra z większą siłą, niż pomiar kręgosłupa lub przedramienia. Gradient ryzyka waha się od 1,5 do 3,0 na każdy spadek BMD o 1SD (tabela 1). Gradient ryzyka dla innych miejsc jest niezależny od wieku. Wyniki metod ultrasonograficznych mają takie same prognostyczne znaczenie. Wyniki wielu badań sugerują, że szerokopasmowe tłumienie ultradźwięków i prędkość dźwięku są skojarzone z 1,5 do 2,0 krotnym wzrostem ryzyka złamania na każdy spadek BMD o 1 SD [5]. Niektóre wyniki, nie wszystkie, wskazują, że ultradźwięki mogą mierzyć niektóre parametry szkieletu, które nie są dostępne dla technik densytometrycznych [7,30,31].

Szacowanie ryzyka złamania na podstawie pomiaru BMD jest podobne do oceny ryzyka udaru poprzez mierzenie ciśnienia tętniczego krwi (CTK). Ciśnienie tętnicze krwi ma taki sam rozkład w populacji jak BMD. Z tego powodu pacjent z graniczną wartością ciśnienia tętniczego krwi ma rozpoznane nadciśnienie, tak jak pacjent z niskim BMD ma rozpoznaną osteoporozę. Jednak tak jak przypadku nadciśnienia tak i w przypadku BMD nie ma wyraźnej granicy, powyżej której wystąpią lub nie, objawy kliniczne. Zdolność do prognozowania ryzyka złamania poprzez pomiar BMD jest więc tak samo dobra jak pomiar ciśnienia tętniczego krwi w ocenie ryzyka udaru i znacznie lepsza niż użycie poziomu cholesterolu do prognozowania ryzyka choroby niedokrwiennej serca [3,32]. Pomimo to prawidłowa wartość BMD nie jest gwarancją, że złamanie nie wystąpi, informuje nas tylko, że jego ryzyko jest mniejsze. Odwrotnie, jeżeli BMD jest niższe (granice osteoporozy), prawdopodobieństwo złamania jest większe. U kobiet w 50 rż, z rozpoznaną osteoporozą ryzyko złamania kręgosłupa, bliższego końca kości udowej, przedramienia czy bliższego końca kości ramiennej w ciągu 10 lat wynosi ok. 45%. Współczynnik wykrywania tych złamań (czułość) jest niski i ok. 96% z tych złamań pojawi się u kobiet bez osteoporozy [33]. Niska czułość tych metod jest jedną z przyczyn, dla których nie zaleca się wykonywania szerokich badań skryningowych u kobiet w okresie menopauzy [3].

Biochemiczne markery oceny ryzyka złamania

Wskaźniki biochemiczne obrotu kostnego można podzielić na 2 grupy: markery resorpcji i kościotworzenia [34]. Głównymi markerami kościotworzenia są: fosfataza alkaliczna całkowita i jej izoenzym kostny, osteokalcyna, propeptyd prokolagenu I. Najszerszej stosowanymi markerami resorpcji są hydroksyprolina i pirydynowe skrzyżowane fragment kolagenu.

Poziom markerów kostnych wzrasta po menopauzie, a wyniki kilku badań wskazują, że utrata kości koresponduje z wartościami poziomów markerów. Jest to potencjalne wskazanie do wykorzystania wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego w ocenie ryzyka złamań. Wnioski badań prospektywnych wskazują korelację pomiędzy wystąpieniem złamań osteoporotycznych a wskaźnikami obrotu kostnego, niezależnie od gęstości mineralnej kości u kobiet w okresie menopauzy [35,36] i starszych kobiet [37]. U starszych kobiet, których markery resorpcji przekraczają znacznie normy referencyjne dla kobiet przed menopauzą, ryzyko złamania jest 2-krotnie większe po skorygowaniu do BMD. Badania te wskazują, że połączenie BMD i markerów obrotu kostnego może podnieść przewidywanie ryzyka złamań u kobiet po menopauzie [38].

Czynniki kliniczne złamań

Wiele czynników ryzyka jest już zidentyfikowanych (zestawienie 2). Ogólnie ich wartość prognostyczna w przewidywaniu złamań ma niską specyficzność i czułość [39-42]. Poza tym, niektóre z nich są ściśle związane z wiekiem. Np. ryzyko upadków, pogorszenie wzroku, upośledzenie chodu, stosowanie leków sedatywnych – są znacznie poważniejszymi czynnikami złamania u starszych niż młodszych osób [43].

Niedoczynność gonad jest ważnym czynnikiem ryzyka u obu płci. U młodych kobiet hypogonadyzm może być pierwotny lub wtórny, na skutek anoreksji, wzmożonego wysiłku fizycznego, przewlekłych schorzeń, hyperprolaktynemii czy schorzeń ginekologicznych. Przedwczesna menopauza, spontaniczna, albo wywołana chirurgicznie, chemioterapią lub radioterapią jest skojarzona z wzrostem ryzyka osteoporozy. U mężczyzn przyczyną hipogonadyzmu jest wiele

schorzeń, jak zespół Klinefeltera, niedoczynność przysadki, hiperprolaktynemia i kasteracja, np. w schorzeniach prostaty leczonych chirurgicznie.

Glukokortykoidy są często ważną przyczyną osteoporozy. Utrata kości po ich stosowaniu jest najszybsza w pierwszych kilku miesiącach leczenia. Efekt dotyczy szkieletu osiowego i obwodowego i jest najwyraźniejszy w kręgosłupie, gdzie dominuje kość gąbczasta. Można zapobiegać utracie kości stosując glukokortykoidy wziewne [44]. Odpowiedź szkieletu na sterydy zależy od ich dawki – większe dawki są skojarzone z większym wpływem na kość. Dawki prednisonu poniżej 7,5mg/dzień prawdopodobnie słabiej i wolniej wpływają na utratę kości i wystąpienie złamań [45].

Ponadto obecność już jednego złamania jest silnym czynnikiem ryzyka kolejnego złamania, np. ryzyko następnego złamania biodra jest ponad 2-krotnie większe po uprzednim złamaniu biodra lub kręgosłupa. To ryzyko jest mniejsze, chociaż ciągle obecne, jeżeli miejscem poprzedniego złamania było przedramię – 1,9), a kość ramienna – 2,0. Ryzyko złamania kręgosłupa po złamaniu biodra wynosi 2,5, po złamaniu kręgosłupa wynosi 4,4 a przedramienia 1,7, a proksymalnej części kości ramiennej 1,9 [46]. Obecność 2 lub więcej złamań kręgosłupa jest skojarzona z 12-krotnym wzrostem ryzyka kolejnego złamania, w jakimkolwiek miejscu, niezależnie od BMD [47].

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych ze złamaniami biodra u kobiet i mężczyzn pokazały wzrost ryzyka złamania towarzyszący wystąpieniu chorobą prowadzącym do osteoporozy wtórnej – jak wcześniejsza nadczynność tarczycy, operacja żołądka, hypogonadyzm [39,48-50]. Udowodniono duży wpływ czynników prowadzących do upadków na wystąpienie złamania biodra, na przykład porażenia, choroby Parkinsona, demencji, zawrotów głowy i ślepoty [24,48].

Spośród czynników wymienionych w zestawieniu 2, alkohol i niskie spożycie wapnia mają niewielki wpływ na ryzyko wystąpienia złamania. Całkowite unieruchomienie prowadzi do szybkiej utraty kości, ale słabo udokumentowany jest wpływ niskiej aktywności fizycznej na wystąpienie osteoporozy. Niska masa ciała jest istotnym czynnikiem ryzyka osteoporozy i złamań, prawdopodobnie poprzez związek z rozmiarami kości. W końcu, rodzinne występowanie złamań jest niezależnym czynnikiem złamań. Niezależnie od BMD ryzyko złamania biodra u tak obciążonych osób wzrasta około 2-krotnie [40].

Identyfikacja osób wymagających leczenia

Obecnie nie istnieje wspólny, zaakceptowany standard badań skryningowych dla identyfikacji osób z wysokim ryzykiem złamania. Badania używane w diagnostyce osteoporozy (densytometria) mają niską czułość (wskaźnik wykrywania) i akceptowalną swoistość. Dlatego ryzyko złamania jest wysokie u osób z osteoporozą, lecz nie do oceny jeśli BMD jest prawidłowe (rysunek 3). Ponieważ inne czynniki ryzyka, oprócz BMD mogą być mierzone i są samodzielnymi czynnikami ryzyka wystąpienia złamania, możliwe jest opracowanie w przyszłości technik skryningowych, także w oparciu o te czynniki. Prawdopodobnie taka strategia będzie kierowana do starszych ludzi, u których prawdopodobieństwo złamania jest wyższe i u których istnieje więcej czynników ryzyka niż u kobiet w okresie menopauzy. Z powodu braku obowiązującej strategii postępowania, rekomendowane jest indywidualne podejście u pacjentów, u których wystąpiły niskoenergetyczne złamania, u których istnieje duże nasilenie czynników złamań i wykonanie pomiaru BMD. Taki schemat, oparty na indywidualnej ocenie jest szeroko stosowany w Europie i USA [4,51,52].

W Europie leczenie jest zalecane tylko dla osób z rozpoznaną osteoporozą, a w USA są stosowane mniej restrykcyjne kryteria. Nie wszyscy pacjenci, którzy mają ryzyko złamania wymagają diagnostyki, by podjąć leczenie. Np. chory ze stwierdzonym, co najmniej jednym złamaniem powinien być leczony, niezależnie od gęstości kostnej. Niemniej jednak pomiar gęstości kości może być przydatny w monitorowaniu efektów leczenia.

Ocena czynników ryzyka złamania uzupełnia naszą wiedzę, niezależnie od BMD (zestawienie 2), podnosząc czułość badania [33,53]. Takie czynniki mogą być używane do poprawy wykrywalności przypadków wymagających leczenia, lecz konieczna jest ostrożność przy zastosowaniu takich niezależnych od gęstości kostnej czynników ryzyka przy wskazywaniu osób do leczenia lekami wpływającymi na aktywność metaboliczną kości. Np. leki antyresorpcyjne mogą nie być skuteczne w grupie osób z dużym ryzykiem upadków. Z tym zastrzeżeniem niezależne czynniki ryzyka złamań powinny być stosowane do podniesienia wartości predykcyjnej BMD.

Przykładem użycia niezależnych czynników ryzyka jest analiza z użyciem markerów obrotu kostnego i BMD. Wyniki badania EPIDOS [54] pokazały niezależny wpływ BMD i markerów resorpcji kości oznaczanych w moczu na ryzyko złamania biodra u osób obu płci w podeszłym wieku (średnio 81 lat). W tym wieku średnie, życiowe 10-letnie ryzyko złamania biodra wynosi 15%. W tej grupie, wybranych kobiet z osteoporozą, 10-letnie ryzyko złamania biodra wzrasta do 25%. U kobiet z wyższym poziomem markerów resorpcji kości w porównaniu do wartości u kobiet przedmenopauzalnych ryzyko złamania wzrasta do 33%. Po połączeniu niskiego BMD i wysokich

wartości markerów resorpcji 10-letnie ryzyko złamania rośnie do 49% [38]. Rozważania te prowadzą do stwierdzenia, że próg leczenia powinien być raczej oparty na ryzyku złamania, niż jakimkolwiek poziomie BMD.

Użycie takich ważnych parametrów oceny ryzyka złamania poprzez analizę różnych czynników ryzyka powoduje nie tylko zwiększoną liczbę rozpoznanych osób zagrożonych, ale zwiększa też liczebność grupy, która może być wyodrębniona z danym poziomem ryzyka. Na przykład, w sytuacji, gdy chcemy zidentyfikować osoby z 3 razy większym ryzykiem wystąpienia złamania w odniesieniu do populacji ogólnej, zastosowanie testu z gradientem ryzyka 2 odchyłeń standardowych pozwoli zidentyfikować 2,7% populacji, a z gradientem 3 odchyłeń standardowych 6,1% populacji [55].

Próg interwencji

Ryzyko absolutne zależy od wieku i spodziewanej długości życia jak również od ryzyka względnego [56]. Szacowanie ryzyka życiowego ma wartość w szacowaniu obciążeń społeczeństw wynikających z osteoporozy i opracowywaniu strategii leczniczych. Z kilku powodów są one mniej znaczące dla oceny ryzyka u osób, u których leczenie może być zalecane. Po pierwsze, leczenie nie jest przepisywane na długie lata z powodu efektów ubocznych leków (np. HTZ) lub słabej współpracy pacjenta. Ponadto nie ma badań oceniających efekty długotrwałej terapii [52]. Po drugie – wartość predykcyjna niskiego BMD i innych czynników ryzyka słabnie z czasem [57]. Podsumowując, szacunkowe prognozy nie są pewne z uwagi na niepewność, jak w przyszłości układać się będzie śmiertelność. Z tych powodów IOF i WHO zaleca wyrażanie ryzyka złamania jako ryzyka absolutnego, np. jako prawdopodobieństwo 10-letniego ryzyka złamania [12]. Ten okres pokrywa się okresem leczenia i korzyści, jakie mogą się utrzymywać po zakończeniu terapii.

Tabela 2 prezentuje 10-letnie prawdopodobieństwo jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego, zgodnie z względnym ryzykiem populacyjnym [33]. Proszę zauważyć, że prawdopodobieństwo oceniano wśród populacji szwedzkiej, w której obserwowano dużo złamań i powinno być zmodyfikowane w krajach gdzie ryzyko wystąpienia złamania zależne od wieku jest niskie. Prawdopodobieństwo to może być uzyskane z badań BMD i ocenie T-score (rysunek 4) [26,59].

Od kiedy celem oceny ryzyka złamania jest ustalenie zasad leczenia zgodnego z oszacowanym ryzykiem i uniknięcia leczenia osób z niskim ryzykiem złamania, najważniejszym pytaniem pozostaje, jaka jest wartość graniczna ryzyka względnego, BMD czy 10-letniego ryzyka, która wyznacza próg interwencji terapeutycznej. Kwestia ta jest złożona i zależy od doświadczenia, skuteczności leczenia (współpracy pacjenta, efektywności leku), działań niepożądanych, spodziewanych złamań i kosztów leczenia. Główne instytucje medyczne w USA i Europie opracowały oparte na faktach medycznych praktyczne zalecenia, w których próg interwencji wyliczono na podstawie analizy ekonomicznej [4,51,52]. Pomimo jednak istotnych różnic, w instytucjach tych panuje zgoda, co do tego, że chory z osteoporozą powinien otrzymać leczenie, gdyż jest to uzasadnione z perspektywy farmakoekonomicznej [60].

Kiedy rozważane jest tylko ryzyko złamania biodra, leczenie jest ekonomicznie uzasadnione u szwedzkich kobiet z 10-letnim prawdopodobieństwem złamania równym 10% i więcej [61]. Jednakże wiele złamań poza złamaniem biodra wpływa na chorobowość, szczególnie u młodych osób, u których ryzyko złamania biodra jest niskie. W przypadku tych złamań oparte na analizie kosztów próg interwencji maleje. (rysunek 4) [59]. Należy zauważyć, że leczenie oparte na analizie koszty-efekty mogą być stosowane u większości kobiet z osteoporozą.

Wnioski

Diagnostyka osteoporozy jest oparta na pomiarze BMD za pomocą metody DXA bliższego końca kości udowej. Odwrotnie, próg interwencji powinien być oparty na prawdopodobieństwie złamania. Kilka czynników ryzyka złamania razem z BMD lub osobno pozwala dokładniej ocenić ryzyko złamania niż stosowanie tylko BMD. Z powodu braku zatwierdzonej strategii skryningowej zalecane jest indywidualne podejście, oparte na ocenie istotnych czynników ryzyka i badaniu BMD. Leczenie powinno być podjęte u osób z ryzykiem powyżej określonego progu wyznaczonego na podstawie analizy kosztów i efektywności.

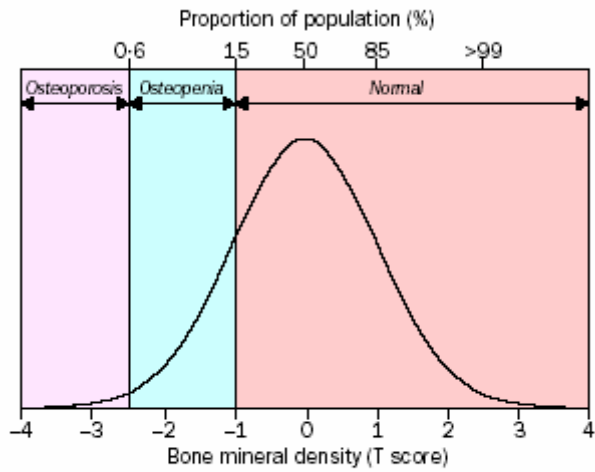


Figure 1: Distribution of bone mineral density in healthy women aged 30–40 years

Rysunek 1. Rozkład gęstości mineralnej kości w populacji zdrowych kobiet w wieku 30-40 lat.

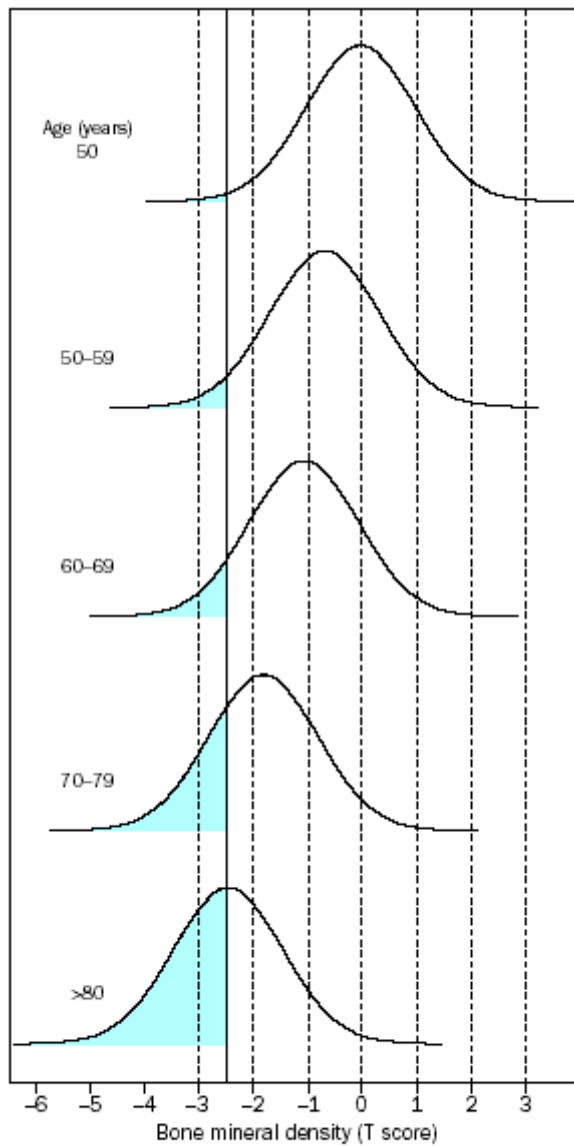


Figure 2: Distribution of bone mineral density in women of different ages, and the prevalence of osteoporosis (blue)¹⁴
 T score below -2.5=osteoporosis. Reproduced from reference 14 by permission of the American Society for Bone and Mineral Research.

Rysunek 2. Rozmieszczenie gęstości mineralnej kości u kobiet w różnym wieku i rozpowszechnienie osteoporozy (na niebiesko).

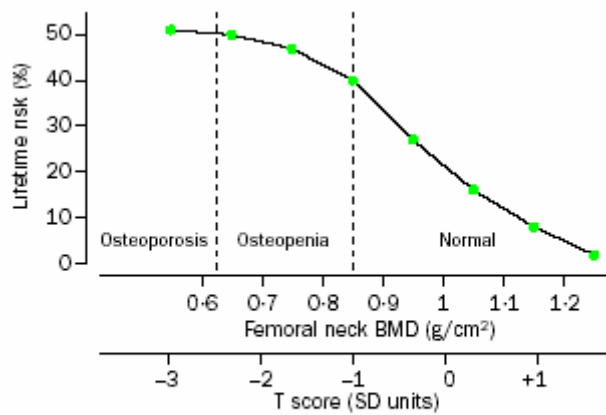


Figure 3: Remaining lifetime risk of hip fracture in women aged 50 years, according to bone mineral density (BMD) or T score at the hip

Rysunek 3. Pozostałe życiowe ryzyko złamania biodra u kobiet w wieku 50 lat, zależnie od BMD lub T-score biodra

	Age (years)			
	50	60	70	80
Relative risk				
Hip fracture				
Men				
1	0.84	1.26	3.68	9.53
2	1.68	2.50	7.21	17.89
3	2.51	3.73	10.59	25.26
4	3.33	4.94	13.83	31.75
Women				
1	0.57	2.40	7.87	18.0
2	1.14	4.75	15.1	32.0
3	1.71	7.04	21.7	42.9
4	2.27	9.27	27.7	51.6
Hip, clinical spine, humeral, or Colles' fracture				
Men				
1	3.3	4.7	7.0	12.6
2	6.5	9.1	13.5	23.1
3	9.6	13.3	19.4	33.9
4	12.6	17.3	24.9	39.3
Women				
1	5.8	9.6	16.1	21.5
2	11.3	18.2	29.4	37.4
3	16.5	26.0	40.0	49.2
4	21.4	33.1	49.5	58.1

Reproduced from reference 33 by permission of Elsevier Science.

Table 2: 10-year probability of fracture (%) in men and women from Sweden, according to age and risk relative to the average population²³

Tabela 2. 10-letnie prawdopodobieństwo złamań u kobiet i mężczyzn w populacji szwedzkiej zależne od wieku i czynników ryzyka w stosunku do średniej populacji

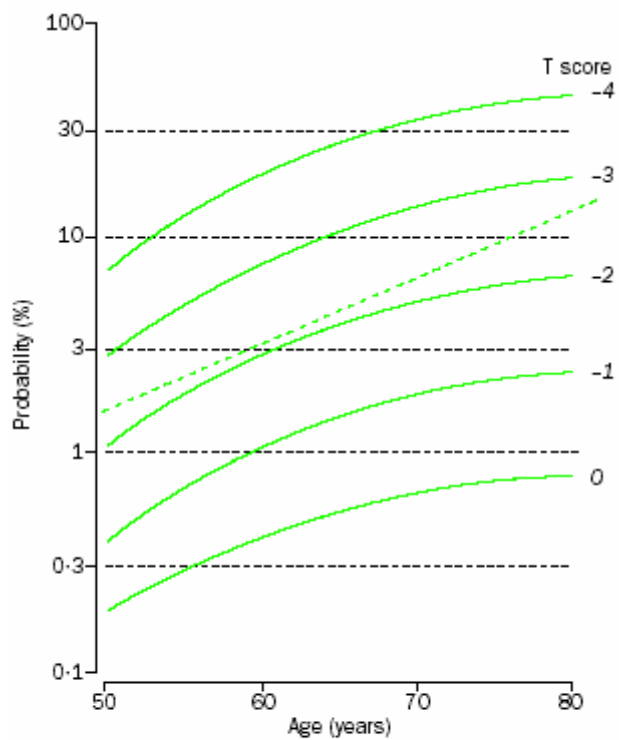


Figure 4: 10-year probability of hip fracture in Swedish men and women, according to T scores assessed at the femoral neck by dual X-ray absorptiometry

Probability scale is logarithmic. Green dotted line=probability at which interventions are cost effective.^{26,27} Reproduced from reference 26 by permission of Osteoporosis International.

rysunek 4. 10-letnie prawdopodobieństwo złamania biodra w populacji szwedzkich kobiet i mężczyzn według wyników T-score bliższego końca kości udowej metodą DXA.

Tłumaczył
Przemysław Borowy

Literatura

- 1 Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646–50.
- 2 Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; **11**: 707–30.
- 3 WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
- 4 Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; **7**: 390–406.
- 5 Glüer CC, for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 1280–88.
- 6 Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int* 1997; **7**: 89–99.
- 7 Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; **348**: 511–14.
- 8 Porter RW, Miller CG, Granger D, Palmer SB. Prediction of hip fractures in elderly women; a prospective study. *BMJ* 1990; **301**: 638–41.
- 9 Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Qualitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; **97**: 699–705.
- 10 Lang T, Augat P, Majumdar S, Ouyang X, Genant HK. Non-invasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone* 1998; **2** (suppl): 149–53.
- 11 Ruegsegger P, Elsasser U, Anliker M, Gnehm H, Kind H, Prader A. Quantification of bone mineralisation using computed tomography. *Radiology* 1976; **121**: 93–97.
- 12 Kanis JA, Glüer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 192–202.
- 13 Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 1996: 465–76.
- 14 Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; **9**: 1137–41.
- 15 Kanis JA, McCloskey EV, de Takats D, Pande K. Clinical assessment of low bone mass, quality and architecture. *Osteoporos Int* 1999; **9** (suppl 1): 24–28.
- 16 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 669–74.
- 17 Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitometry* 1999; **2**: 343–50.
- 18 Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 683–90.
- 19 Grampp S, Genant HK, Mathur A, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age related loss,

- fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 697–711.
- 20 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; **312**: 1254–59.
- 21 Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 1867–70.
- 22 Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 153–57.
- 23 Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J. Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European Centres: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 1883–94.
- 24 Nguyen T, Sambrook SP, Kelly P, Jones G, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993; **307**: 1111–15.
- 25 Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; **13**: 1915–23.
- 26 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 989–95.
- 27 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; **81**: 1804–09.
- 28 De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Weel AEAM, Pols HAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998; **13**: 1587–93.
- 29 Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int* 2001; **69**: 218–21.
- 30 Heaney RP, Kanis JA. The interpretation and utility of ultrasound measurements of bone. *Bone* 1996; **18**: 491–92.
- 31 Ross P, Huang C, Davis J, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneous ultrasound. *Bone* 1995; **16**: 325–32.
- 32 Cooper C, Aihie A. Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment. *Q J Med* 1994; **87**: 203–09.
- 33 Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2001; **30**: 251–58.
- 34 Delmas PD, ed. The use of biochemical markers of bone turnover in the management of post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; **11** (suppl 6): S1–76.
- 35 Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 1526–36.
- 36 Hansen M, Overgaard K, Riis B, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; **303**: 961–64.
- 37 Garnero P, Hauser E, Chapuy MC, et al. Markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women. *J Bone Min Res* 1996; **11**: 1531–38.
- 38 Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical markers and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* (in press).
- 39 Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in

- European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995; **10**: 1802–15.
- 40 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; **332**: 767–73.
- 41 Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1992; **36**: 223–24.
- 42 Ribot C, Pouilles JM, Bonneau M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical risk factors. *Clin Endocrinol* 1992; **36**: 225–28.
- 43 Kanis JA, McCloskey EV. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone* 1996; **18** (suppl 3): 127–32.
- 44 Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; **16**: 581–88.
- 45 Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; **15**: 993–1000.
- 46 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 721–27.
- THE LANCET • Vol 359 • June 1, 2002 • www.thelancet.com 1935
- 47 Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non black, osteoporotic women. *Osteoporos Int* 1993; **3**: 120–26.
- 48 Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 1995; **10**: 1900–07.
- 49 Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**: 766–71.
- 50 Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in European men. *Osteoporos Int* 1999; **9**: 45–54.
- 51 National Osteoporosis Foundation. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. *Osteoporos Int* 1998; **8** (suppl 4): 1–88.
- 52 Royal College of Physicians. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. London: RCP, 1999.
- 53 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture in Sweden according to relative risk: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 120–27.
- 54 Garnerio P, Dargent-Molina P, Hans D, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? *Osteoporos Int* 1998; **8**: 563–69.
- 55 De Laet CED, Oden A, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Case-finding and opportunistic screening: a mathematical approach. *J Bone Miner Res* 2001; **16** (suppl 1): S414.
- 56 Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporos Int* 1999; **8**: 599–603.
- 57 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, DeLaet C, Dawson A. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 2000; **26**: 387–91.
- 58 Jonsson B, Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999; **10**: 193–99.
- 59 Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Oglesby A, Jonsson B.

Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* (in press).

60 Kanis JA, Torgerson D, Cooper C. Comparison of the European and US practice guidelines for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; **11**: 28–32.

61 Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 356–61.

62 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 417–27.

OSTEOPOROSIS III