

# Strategia diagnostyki osteoporozy 2006

## Osteoporosis diagnostics strategy 2006

### Summary

An analysis of available population and clinical studies indicated that a combination of risk factors increases the range of risk stratification and permits identification of individuals above the threshold risk. The intervention thresholds should be based on the assessment of absolute risk, since a combination of risk factors can be used to quantify risk in individuals. At any given age the presence of a single risk factor is associated with a doubling of the 10-year probability and increases markedly when these risks are combined. For this reason the use of multiple risk factors, such as BMD, biochemical indices of skeletal turnover, prior fragility fractures and corticosteroid therapy substantially increase the sensitivity of fracture risk detection without a trade-off with regard to specificity, and thus performs better than the use of BMD alone. Recommendations integrating clinical risk factors in a quantitative fracture risk assessment are under evaluation.

**Słowa kluczowe:** ryzyko złamań, BMD, markery obrotu kostnego.  
**Keywords:** fracture risk, BMD, bone turnover markers.

**Prof. dr hab. n. med. Roman S. Lorenc,  
dr n. przyr. Elżbieta Karczarewicz  
Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej  
Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”  
w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman S. Lorenc**

Sformułowane w uzgodnieniach *National Institutes of Health* (NIH) diagnostyczno-terapeutyczne zalecenia dotyczące osteoporozy kładą szczególny nacisk na dwa elementy dotyczące tkanki kostnej: aktualną ocenę mechanicznej jej masy i wytrzymałości kości oraz perspektywne oszacowanie ryzyka złamań (1-3).

Ogólnie czynniki ryzyka dzielimy na:

- behawioralne (dieta, ruch, używki)
- somatyczne, z rozróżnieniem na kostne i pozakostne

Dla integracji wielu czynników ryzyka złamań coraz szerzej wykorzystuje się pojęcie ryzyka bezwzględnego. Pojęcie to opiera się na bezwzględnej obecności badanego zjawiska w określonym horyzoncie czasowym (rocznym, pięcioletnim, dziesięcioletnim lub przyżyciowym). Zatem absolutne 10-letnie ryzyko złamań wynosi 15%, gdy u 100 pacjentów w okresie 10 lat wystąpiło 15 złamań, co umożliwia po uwzględnieniu śmiertelności i zachorowalności oszacowanie wpływu względnych czynników ryzyka na to zjawisko. Wybór dziesięcioletni to komplikacja 5-letniego okresu leczenia i 5-letniego okresu obserwacji po zaprzestaniu terapii, jako umowna faza całościowa (5 lat leczenia + 5 lat obserwacji). Strategia ta ma mniejszą przydatność u osób starszych, u których horyzont czasowy przeżycia bywa często krótszy od okresu dziesięcioletniego.

Materiał informacyjny, stanowiący podstawę rozważań diagnostycznych i pośrednio terapeutycznych, oparto

wstępnie na pochodzących z Ameryki Północnej materiałach NORA (5), a następnie na prowadzonej z udziałem WHO analizie ogólnosiwiatowych badań epidemiologicznych opublikowanych jako badania Rotterdam, EVOS/EPOS, CaMos, Rochester, Sheffield, Dubbo, EPIDOS, OFELY, Kuopio, Hiroshima, Gothenburg 1 i Gothenburg 2, w których uczestniczyło w sumie około pół miliona osób obojga płci. W badaniach tych przeanalizowano zarówno obecność czynników ryzyka złamań, jak i występowanie samych złamań (5-12).

Uzyskane informacje, po określeniu częstości zgonów, trendów umieralności i zachorowalności w analizowanych przedziałach wiekowych, umożliwiły określenie:

- bezwzględnego populacyjnego ryzyka złamań
- częstości występowania czynników ryzyka w analizowanych populacjach w odniesieniu do płci i wieku
- procentowego udziału ryzyka złamań w relacji do przedziału wiekowego

Prowadzone aktualnie pod patronatem WHO analizy starają się uściślić charakter badanych czynników ryzyka pod kątem ich:

- niezależności w stosunku do BMD
- występowania zarówno u kobiet, jak i mężczyzn
- występowania w regionach i grupach etnicznych
- oraz podatności na stosowane terapie

W ostatecznym efekcie analiza WHO zakłada stworzenie algorytmów diagnostyczno-leczniczych w oparciu o dwie strategie postępowania:

1. Oparcie decyzji diagnostycznej o uzupełnioną badaniem densytometrycznym całościową ocenę czynników ryzyka
2. Rozszerzenie diagnostyki densytometrycznej o inne, niezależne od BMD czynniki ryzyka złamań przy wykorzystaniu innych narzędzi diagnostycznych, takich jak markery obrotu kostnego, QUS oraz morfometrię.

W obu przypadkach na uwagę zasługuje kompleksowa analiza diagnostyczna zwiększająca w sposób istotny czułość oznaczeń przy zachowaniu wysokiej specyficzności.

### Kompleksowa ocena ryzyka złamań

Kompleksowa diagnostyka osteoporozy opiera się na identyfikacji szkieletowych czynników ryzyka złamań czterema dostępnymi metodami diagnostycznymi:

1. Metoda densytometryczna - określa parametry ilościowe masy kostnej, które są wypadkową szczytowej masy kostnej i tempa utraty masy kostnej.
2. Ocena metabolicznego obrotu kostnego za pomocą markerów obrotu kostnego - umożliwia wgląd w dynamikę metabolizmu tkanki kostnej, mówiąc o zmianach w mikroarchitekturze kości gąbczastej i korowej, a także strukturze kolagenu.

3. Metoda morfometryczna - umożliwia diagnostykę bezobjawowych deformacji kręgów dając wczesne informacje o istotnych zmianach mikroarchitektury.

4. Ilościowa metoda ultradźwiękowa - w zależności od techniki i lokalizacji informuje o gęstości kości, mikroarchitekturze i jakości macierzy kostnej.

Każda z tych metod ma swoje ograniczenia, gdyż pod różnym kątem ocenia tkankę kostną, przyczyniając się do analizy ich wytrzymałości mechanicznej i pośrednio podatności na złamania. Elementem, który umożliwia integrację wielometodycznej oceny ryzyka złamań na poziomie indywidualnego pacjenta, jest przeliczenie uzyskanych informacji na **bezwzględne ryzyko złamań**.

Strategia ta umożliwia całościowe uwzględnienie patologii wynikających zarówno ze zmian ilościowych (masa, gęstość, wielkość), jak i jakościowych (makro- i mikroarchitektura, metaboliczny obrót kostny, mineralizacja, mikrozmłamania, usieciowanie kolagenu) występujących w tkance kostnej (tabela 1). Dodatkową komplikację stanowi fakt uzależnienia wszystkich zmian kostnych zarówno od płci, jak i wieku. Przeprowadzona w ten sposób analiza uwzględnia fakt, że w miarę starzenia się organizmu dochodzi do gromadzenia w kości mikrouszkodzeń oraz obniżenia aktywności kościotwórczej osteoblastów. Na jakość kości wpływ wywierają również czynniki genetyczne, co w istotny sposób uzupełnia dane dotyczące analizy ryzyka złamań osteoporotycznych. Z jednej strony wartość szczytowej masy kostnej, podobnie jak predyspozycja do złamań Collesa i szyjki kości udowej, jest w 80% determinowana genetycznie (13-15). Z drugiej, obecność złamań w rodzinie informuje dodatkowo o tych potencjalnych zagrożeniach.

**Tabela 1. Czynniki szkieletowe warunkujące wytrzymałość mechaniczną kości**

**Parametry ilościowe**

- Masa
- Gęstość mineralu kostnego
- Wielkość

**Parametry jakościowe**

- Makroarchitektura (geometria)
- Mikroarchitektura (utkanie bełczkowe)
- Metaboliczny obrót kostny (resorpcja, kościotworzenie)

Własności materiałowe (mineralizacja, mikrouszkodzenia, usieciowanie kolagenu)

Celem kompleksowej diagnostyki szkieletowych czynników ryzyka złamań jest:

- trafna identyfikacja pacjentów zagrożonych złamaniem
- różnicowanie zagrożenia na podłożu przyspieszonego katabolizmu i zahamowania procesów kościotworzenia
- dobranie terapii do podłoża metabolicznego
- określenie progu terapeutycznego oraz lokalnych zasad kosztów i efektywności leczenia

Przykładami praktycznego wdrożenia nowego sposobu postępowania są:

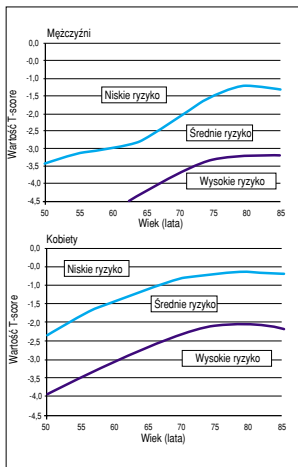
- próby kanadyjskie, w efekcie których opracowano algo-

rytm oparty na dziesięcioletnim ryzyku złamań, w których zintegrowano dane densytometryczne z innymi czynnikami ryzyka złamań (rycina 1) (16)

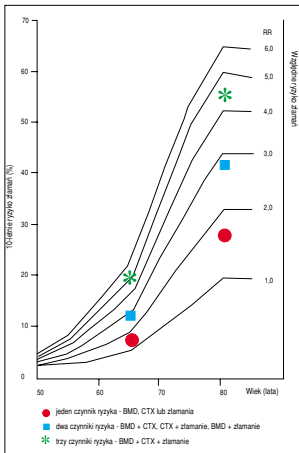
- próby zintegrowanego zastosowania danych dotyczących markerów obrotu kostnego, badań densytometrycznych i informacji o przebyłym złamaniu (rycina 2) (17).

Przedstawiony w roku 2005 algorytm stanowi rozszerzenie interpretacyjne zaleceń WHO w badaniach densytometrycznych (rycina 1). Zawiera wartości 10-letniego ryzyka złamań dla kobiet i mężczyzn w zależności od wieku i wartości T-score BMD w lokalizacji biodra. Na podstawie tych algorytmów określa się przynależność pacjenta do grupy małego (<10%), średniego (10-20%) lub dużego ryzyka złamania (>20%). Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych zaleca się w nim „jakościowe” uwzględnianie innych czynników ryzyka, takich jak steroidoterapia, przebyte złamania (u kobiet i mężczyzn) oraz podwyższony metaboliczny obrót kostny (u kobiet).

- próby zintegrowanego zastosowania danych dotyczących markerów obrotu kostnego, badań densytometrycznych i informacji o przebyłym złamaniu (rycina 2) (17).



**Rycina 1. Określenie 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamań w kategoriach niskie (<10%), średnie (10-20%) i wysokie (>20%) na podstawie danych densytometrycznych BMD w lokalizacji szyjki kości udowej w zależności od wieku pacjenta (16). Obecność dodatkowego czynnika ryzyka, takiego jak leczenie steroidami lub przebyte złamania po 40. roku życia przesuwają zagrożenie pacjenta złamaniem o kategorię wyżej**



**Rycina 2. Absolutne 10-letnie bezwzględne ryzyko wystąpienia złamań w obrębie bliższej części kości udowej w relacji do wieku i liczby czynników ryzyka (RR) w populacji kobiet szwedzkich (17)**

Jest to kompilacja danych epidemiologicznych szwedzkich i francuskich w postaci algorytmu oceny 10-letniego ryzyka złamań u kobiet 65 i 80-letnich w oparciu o badania densytometryczne, poziomy markerów resorpcji i wywiad dotyczący złamań (rycina 2).

### Metoda densytometryczna

W interpretacji wyników oznaczeń densytometrycznych ciągle dominują stare zalecenia WHO, w których dane densytometryczne, uzyskane przy zastosowaniu metody DXA, wyrażone w postaci wskaźników T-score i Z-score. T-score określa liczbę odchyłań standardowych różnych od wartości szczytowych gęstości lub masy kości dla danej płci, natomiast w przypadku Z-score punktem odniesienia jest średnia gęstość lub masa kostna właściwa dla analizowanego wieku i płci. Uzyskane wyniki są interpretowane w zależności od uzyskanych wartości jako **norma** w przedziale od ( $\pm 1SD$ ), jako **osteopenia** (do  $-2,5 SD$ ) lub też **osteoporoza** (poniżej  $-2,5 SD$ ). Zasadniczym walorem takiej interpretacji jest prostota oraz jednorodność oceny niezależnie od stosowanego aparatu. Niemniej walor ten przekształcił się w mankament, gdy okazało się, że wartości T-score określające próg złamań są różne w różnych lokalizacjach pomiarowych, a bazy danych, opracowane pierwotnie dla populacji kobiet po menopauzie mają ogra-

niczoną przydatność w przypadkach innych rodzajów aparatury i miejsc pomiarowych.

Analiza tzw. progów złamań sygnalizuje poważne ograniczenia interpretacyjne wynikające z faktu, że densytometria tylko w ograniczonym zakresie informuje o jakości tkanki kostnej i jej budowie przestrzennej. Powoduje to istotne obniżenie „czułości” tej metody diagnostycznej przy wysokiej jej specyficzności. Jak ujawniono, znacząca liczba złamań występuje u pacjentów, u których gęstość kości jest powyżej densytometrycznego progu złamań.

Spostrzeżenia te wymusiły konieczność, aby dla zwiększenia czułości identyfikacji pacjentów zagrożonych złamaniami, badanie densytometryczne gęstości minerału kostnego uzupełnić o dodatkowe pomiary i informacje kliniczne (18-11). Spostrzeżenia te z drugiej strony nie zmieniły przekonania, że BMD mierzony metodą densytometryczną, pozostaje parametrem umożliwiającym ocenę ryzyka złamań, o czym świadczą:

- badania biomechaniki, które wykazały silną zależność między odpornością mechaniczną kości i BMD mierzonym metodą densytometryczną (23)
- badania epidemiologiczne, które ujawniły zależność między ryzykiem złamań i BMD mierzonym densytometrycznie (24)
- badania kliniczne, wykazujące efektywność terapii tylko u pacjentów kwalifikowanych na podstawie obniżonego BMD (25)
- związek między obniżeniem ryzyka złamań i wzrostem BMD pod wpływem skutecznego leczenia (26)

Nieinwazyjność densytometrii (niska dawka promieniowania) przy wysokiej precyzji i odtwarzalności (27,28), umożliwia podjęcie próby oparcia strategii oceny ryzyka złamań o dane BMD z użyciem metody wyliczeń 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamań.

Stwierdzono istotne znaczenie budowy przestrzennej kości, w przypadku złamań bliższego odcinka kości udowej, w którym wydłużenie osi szyjki kości udowej do 11,6 cm (norma  $10,5 \pm 0,62$  cm) 4-krotnie zwiększa ryzyko złamań bliższego odcinka kości udowej (9). Analiza komputerowa badań densytometrycznych w rejonie bliższej części kości udowej (HSA - *hip structure analysis*) ujawniła także zmiany wytrzymałości mechanicznej kości oraz zmiany grubości i szerokości warstwy korowej (parametry geometryczne kości w rejonie szyjki kości udowej i krętarza) pod wpływem zwiększenia aktywności udowej i siły mięśniowej (29).

### Markery obrotu kostnego

W celu poprawy identyfikacji pacjentów zagrożonych osteoporozą ocenę densytometryczną rozszerza się często o ocenę jakości kości. Ocenia się wówczas poziomy biochemicznych markerów obrotu kostnego.

Udowodniono, że podwyższony metaboliczny obrót kostny jest czynnikiem ryzyka złamań niezależnym od BMD, wynikającym z niszczącego wpływu podwyższonego obrotu kostnego na mikroarchitekturę tkanki kostnej (17,30-32). Wykazano ponadto, że obniżenie poziomu markerów w wyniku terapii bisfosfonianami już po 3-6 miesiącach leczenia jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym obniżenia ryzyka złamań w perspektywie 2-3 lat.

Zmiany struktury beleczek są główną przyczyną osłabienia wytrzymałości mechanicznej kości u pacjentów z podwyższonym poziomem markerów obrotu kostnego. Zwiększenie stężenia markerów resorpcji (powyżej średniej  $\pm 2$  SD, T-score  $>2$  dla drugiej populacji kobiet w wieku premenopauzalnym) prowadzi do dwukrotnie większego ryzyka wystąpienia złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku 65 i 80 lat. Dla podniesienia jakości oznaczeń do oceny metabolicznego obrotu kostnego zaleca się stosowanie markerów oznaczanych w surowicy metodą automatyczną, takich jak: C-końcowy usiesiocowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX), N-końcowy usiesiocowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (NTX) oraz N-końcowy propeptyd kolagenu typu I (P1NP).

### Metoda morfometryczna

Pierwsze bezobjawowe złamanie kręgu 4-krotnie zwiększa ryzyko kolejnego złamania kręgu oraz ryzyko innych złamań. **Jest to niezwykle ważna pośrednia informacja o zaawansowanym upośledzeniu mikroarchitektury kości beleczkowej jako niezależnego od masy kostnej czynnika determinującego jej wytrzymałość (10).** Dlatego też coraz większą wagę przywiązuje się do identyfikacji zniekształceń kręgow przy wykorzystaniu badań morfometrycznych (DXA) oraz analizy klasycznych zdjęć rtg odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa w projekcji bocznej.

Złamania kręgow są najpowszechniejszym i najwcześniejszym występującym następstwem osteoporozy, dotyczącym dużą grupę kobiet po menopauzie. Większość złamań nie daje żadnych objawów, ale ich konsekwencje mogą być poważne. Następtwami złamań kręgow są:

- bóle pleców i upośledzenie sprawności ruchowej
- zniekształcenie sylwetki (kifoza, wystający brzuch, obniżenie wzrostu)
- pogorszenie jakości życia i zwiększenie częstości hospitalizacji
- ryzyko dalszych złamań, prowadzących nawet do zgonu

Osteoporotyczne złamanie kręgow są zwykle klasyfikowane jako kompresyjne, klinowate, dwuwklęsłe oraz mieszane.

Konwencjonalne zdjęcia radiologiczne odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa w projekcji bocznej oraz badania morfometryczne przy użyciu densytometrii dwuwiązkowej (DXA) są coraz częściej analizowane jakościowo pod kątem złamań kręgow. Najczęściej stosowane kryteria identyfikacji złamań kręgow określają procentowe zmniejszenie stosunków pomiędzy przednią, środkową i tylną wysokością trzonu kręgu w odniesieniu do wartości prawidłowych dla danego kręgu. Łagodne złamanie określane jest jako zmniejszenie przedniej, środkowej i/lub tylnej wysokości kręgu o około 20-25% oraz powierzchni o 10-20% lub jako obniżenie stosunku wysokości przedniej do tylnej danego kręgu o więcej niż 3 SD w stosunku do wartości średniej dla tego kręgu w określonej populacji. Zmniejszenie wymiennych uprzednio wysokości o 25-40% świadczy o wystąpieniu złamania umiarkowanego, zaś redukcja wysokości o ponad 40% - złamania ciężkiego (33,34).

Dla 70-letniej kobiety rasy kaukaskiej przeciętne ryzyko doznania złamania szyjki kości udowej w ciągu całego życia wynosi 16%. Ryzyko to ulega podwojeniu, jeśli wystąpi u niej złamanie kręgu. Wskaźnik śmiertelności po przebytym złamaniu w obrębie kręgosłupa wynosi 67,5/1000 osobolat, dla porównania - wartość tego wskaźnika dla okresu bez złamań wynosi 4,5/1000 osobolat.

### Ilościowa metoda ultradźwiękowa

Badania kobiet po menopauzie oraz po 65. roku życia wykazały, że parametry takie jak BUA i SOS mierzone ilościową metodą ultradźwiękową w lokalizacji kości piętowej są niezależnym od BMD czynnikiem ryzyka złamań. Stawiana jest hipoteza, że wartości parametrów QUS odzwierciedlają zmiany mikroarchitektury kości beleczkowej jako niezależnego czynnika wytrzymałości mechanicznej kości. Badania żywieniowe nie wykluczają również, że BUA i SOS mogą odzwierciedlać patologie struktury kolagenu jako ważnego czynnika wytrzymałości mechanicznej kości. Dane dotyczące zmian parametrów QUS i ryzyka złamań, w zależności od wieku i płci, są obecnie w trakcie badań i mogą w przyszłości być cennym, niezależnym od BMD ilościowym parametrem oceny parametrów mikroarchitektury i macierzy kostnej (35-37).

### Somatyczne pozakostne czynniki ryzyka złamań

Do somatycznych pozakostnych czynników ryzyka złamań należą:

- upośledzenie funkcji układu nerwowego
- upośledzenie funkcji układu mięśniowego

Ich występowanie związane jest ze zwiększeniem częstości upadków, a przez to zwiększeniem ryzyka złamań kostnych. W wielu przypadkach są to czynniki podlegające modyfikacji. U osób starszych dysfunkcje układu nerwowo-mięśniowego są często wynikiem niedoborów żywieniowych, zwłaszcza witaminy D i białka.

### Pozaszkieletowe czynniki ryzyka złamań

Do pozaszkieletowych czynników ryzyka złamań, niezależnych od ryzyka związanego z opisanymi powyżej szkieletowymi czynnikami ryzyka złamań, należą:

- złamania osteoporotyczne występujące w rodzinie
- wskaźnik masy ciała (BMI)
- potencjalne zagrożenia środowiskowe i żywieniowe
- niektóre schorzenia

Pozaszkieletowe czynniki ryzyka złamań zależą od płci pacjenta i zmieniają się wraz z jego wiekiem.

Wiele czynników ryzyka zmienia swą wartość predykcyjną złamań wraz z wiekiem pacjenta. Pozorny paradoks obrazuje fakt, że ryzyko względne maleje wraz z wiekiem (ze względu na wzrost umieralności), natomiast częstość złamań z wiekiem rośnie. **Wynika z tego, że ocena ryzyka złamań za pomocą ryzyka względnego jest często nie tylko niewłaściwa, ale wręcz myląca.**

Aktualnie próby mają na celu zbioektywizowanie oceny czynników ryzyka złamań przez opisanie ich w sposób ilościowy, a nie jakościowy. **Słuszność tego założenia czeka na pełną realizację w świetle ciągłe gromadzonych danych ilościowych.**

## Podsumowanie

Wiek jest najważniejszym czynnikiem ryzyka złamań, który zmienia wartość predykcijną każdego innego czynnika ryzyka. Dlatego każdy czynnik ryzyka złamań powinien być normalizowany ze względu na wiek.

Współczesne dane kliniczne i epidemiologiczne nie pozwalają na ilościową ocenę ryzyka złamań danego pacjenta w przedziale dziesięcioletnim. Nie ogranicza to jednak możliwości sukcesywnej analizy poszczególnych czynników ryzyka, jak również oceny ich wzajemnych współzależności (3).

**Najistotniejsze jest to, że rozpoznanie osteoporozy według arbitralnie przyjętych kryteriów diagnostycznych nie jest równocześnie z pojęciem prognozy interwencji leczniczej. Definiując próg interwencji leczniczej dla danego pacjenta, musimy bowiem uwzględnić nie tylko zagrożenia złamaniami, korzyści płynące z terapii, jej efekty uboczne, ale także koszty w połączeniu z zagrożeniem złamaniami.**

Arbitralnie przyjmuje się średni próg 10% zagrożenia złamaniami w perspektywie 10 lat za wymagający interwencji leczniczej. Uwzględniając zmiany zagrożenia złamaniami z wiekiem stosowany jest także próg 5% u osób młodych, jak również próg 15% u osób powyżej 70.-75. roku życia. Prowadzone badania mają na celu stworzenie algorytmu interwencji leczniczej, który oprócz ryzyka złamania uwzględni także tak istotne parametry, jak utrzymanie jak najwyższego poziomu jakości życia, redukcję

działań ubocznych leczenia oraz koszty związane z leczeniem złamań przy uwzględnieniu ich ryzyka.

Procedury te oczekując wciąż na ostateczne opracowanie.

## Piśmiennictwo:

1. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel 2000 Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH consensus statement online March 27-29, 2000; Available at: [Http://consensus.nih.gov](http://consensus.nih.gov). Accessed August 11.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva 1994.
3. Delmas P.D.: Do we need to change the WHO definition of Osteoporosis? *Osteoporosis Int.* 2000, 3: 189-192.
4. Sirs E.S., Brennen S.K., Connor E. i wsp.: The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int.* 2006, 1: 1-10.
5. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. i wsp.: Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 7: 1185-94.
6. De Laet C., Kanis J.A., Oden A. i wsp.: Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2005, 11: 1330-8.
7. Kanis J.A., Johnell O., De Laet D. i wsp.: A meta-an-

lysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004, 2: 375-82.

8. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. i wsp.: Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2005, 2: 155-62.

9. Kanis J.A., Johnell O., Oden S. i wsp.: A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004, 5: 1029-37.

10. Pongchaiyakul C., Nguyen N.D., Jones G. i wsp.: Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 8: 1349-55.

11. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. i wsp.: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.* 2004, 6: 893-9.

12. Adachi J.D., Ioannidis G., Pickard L. i wsp.: The association between osteoporosis fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis Int.* 2003, 11: 895-904.

13. Deng H.W., Chen W.M., Recker S. i wsp.: Genetic determination of Colles' fracture and differential bone mass in women with and without Colles' fracture. *J. Bone Miner. Res.* 2000, 15: 1243-1252.

14. Deng H.W., Chen W.M., Conway T. i wsp.: Determination of bone mineral density of the hip and in human pedigrees by genetic and life-style factors. *Genet. Epidemiol.* 2000, 19: 160-177.

15. Abbott T.A., Ross P.D.: A simple clinical tool for estimating lifetime fracture risk from age, bone density and other risk factors. *Calcif. Tissue Int.* 1999, 64: S1-S42.

16. Simoniski K., Leslie W.D., Frame H. i wsp.: Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *JACR* 2005, 3: 178-188.

17. Johnell O., Oden A., De Laet C. i wsp.: Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporosis Int.* 2002, 13: 523-526.

18. Kanis J.A., Glüer C.: An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000, 11: 192-202.

19. Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C. i wsp.: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J. Bone Miner. Res.* 1997, 12: 1761-1768.

20. Looker A.C., Wahner H.W., Dunn W.L. i wsp.: Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporosis Int.* 1998, 8: 468-89.

21. National Osteoporosis Foundation, Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. NOF, Washington, DC 1998.

22. Gamero P., Hausherr E., Chapuy M.C. i wsp.: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS Prospective Study. *J. Bone Miner. Res.* 1996, 11: 1531-1538.

23. Lotz J.C., Cheal E.J., Hayes W.C. i wsp.: Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part I-Linear analysis. *J. Biomechan. Eng.* 1991, 113: 353-360.

24. 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.

25. Cranney A., Tugwell P., Wells G. i wsp.: Systematic reviews of randomized trials in osteoporosis: Introduction and methodology. *Endocr. Rev.* 2002, 23: 497-507.

26. Wasnich R.D., Miller P.D.: Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85: 231-236.

27. Mazess R., Chesnut C.H. III, McClung M. i wsp.: Enhanced precision with dual-energy x-ray absorptiometry. *Calcif. Tissue Int.* 1992, 51: 14-17.

28. Njeh C.F., Fuerst T., Hans D. i wsp.: Radiation exposure in bone mineral density assessment [Review]. *Applied Radiation & Isotopes* 1999, 50: 215-236.

29. Beck T.J., Oreskovic T.L. i wsp.: Structural adaptation, to changing skeletal load in the progression toward hip fragility: the study of osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2001, 6: 1108-1119.

30. Meier C., Nguyen T.V., Center J.R. i wsp.: Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 4: 579-587.

31. Sornay-Rendu E., Munoz F. i wsp.: Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 11: 1929-1935.

32. Sornay-Rendu E., Menoz F., Garnero P. i wsp.: Identification of osteoporotic women at high risk of fracture the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 10: 1813-1819.

33. Haczyński J., Jakimiuk A.J.: Zlamania kręgow: pomijany problem w osteoporozie. *Med. Sci. Monit.* 2001, 7: 1108-1117.

34. Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S. i wsp.: Preexisting fractures and bone mass vertebral fracture incidence in women. *Ann. Intern. Med.* 1991, 114: 919-923.

35. Khaw K.T., Reeve J., Luben R. i wsp.: Prediction of total and hip fracture risk in men and women by QUS of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004, 363: 197-202.

36. Van Meurs J.B., Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M. i wsp.: Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350: 2033-2041.

37. Fujiwara S., Sone T., Yamazaki K. i wsp.: Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Ost. Int.* 2005, 16: 2107-2112.