

Znaczenie densytometrii oraz zastosowania metody szacowania ryzyka złamania osteoporotycznego za pomocą algorytmu FRAX dla podejmowania decyzji terapeutycznych w osteoporozie na przykładzie pacjentek Poradni Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Efficacy of densitometry and fracture risk assessment tool FRAX in making therapeutic decisions in osteoporosis – a study on female patients of University of Medical Sciences Endocrinology Outpatient Clinic

Ignaszak-Szczepaniak Magdalena¹, Dytfeld Joanna¹, Michalak Michał², Gowin Ewelina¹, Horst-Sikorska Wanda¹

¹ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp: Współczesne rozumienie osteoporozy opiera się na ocenie ryzyka złamań niskoenergetycznych.

Ocena klinicznych czynników ryzyka bez/z uwzględnieniem densytometrii ma znaczenie w kwalifikacji pacjentek do terapii farmakologicznej.

Cel pracy: Celem pracy była ocena przydatności densytometrii w ocenie ryzyka złamania u kobiet powyżej 50 roku życia.

Materiał i metody: W grupie 296 wcześniej nieleczonych z powodu osteoporozy pacjentek Poradni Endokrynologicznej o średniej wieku $68,8 \pm 7,8$ lat obliczono 10-letnie indywidualne ryzyko złamań przy pomocy kalkulatora FRAX na podstawie klinicznych czynników ryzyka złamania (FRAX, FRAX hip) oraz pomiaru densytometrycznego (FRAX BMD, FRAXhip BMD). Uzyskane wartości porównano w 4 kategoriach wiekowych, odnosząc je do progów interwencji leczniczej uwzględniających wiek.

Wyniki: 10-letnie ryzyko złamania (FRAX) wzrastało wraz z wiekiem. Najczęstszymi czynnikami ryzyka były: przebyte złamanie niskoenergetyczne i złamanie bliższego końca kości udowej u matki. FRAX oraz FRAX BMD różniły się istotnie w grupie 50-59-latek ($p=0,0047$) oraz 60-69-latek ($p=0,0032$). Istotną różnicę między FRAX hip oraz FRAX hip BMD stwierdzono u 50-59-latek. FRAX oraz FRAX hip lepiej określały zagrożenie kolejnym złamaniem w porównaniu z FRAX BMD ($p=0,005$) u pacjentek >80 roku życia. W grupie 50-79lat FRAX BMD lepiej kwalifikował pacjentki do leczenia. Po 80 roku życia tyle samo pacjentek wymagało leczenia przed i po wykonaniu densytometrii.

Adres do korespondencji:

Joanna Dytfeld
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 39
tel. 606 833132
e-mail: dytfeld@poczta.onet.pl

Otrzymano: 15.02.2009

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009

Ignaszak-Szczepaniak M, et al.

Wnioski: Uwzględnienie wartości BMD ma zasadnicze znaczenie dla oceny 10-letniego ryzyka pierwszego złamania u pacjentek w wieku 50-69 lat, gdyż zwiększa odsetek osób wymagających terapii. U kobiet po 80 roku życia analiza klinicznych czynników ryzyka jest wystarczająca dla podjęcia decyzji o leczeniu. Densytometria w tej grupie wiekowej nie ma znaczenia dla przewidywania ryzyka kolejnego złamania, w tym złamania biodra. Badanie densytometryczne jest predyktorem kolejnego złamania u 60-69-letnich kobiet, które doznały wcześniej złamania niskoenergetycznego, ale pozostaje bez wpływu na moment podjęcia terapii.

Słowa kluczowe: **osteoporoza / złamanie kości / czynniki ryzyka / FRAX / densytometria / próg terapeutyczny /**

Abstract

Introduction: Contemporary understanding of osteoporosis is based on the assessment of fracture risk. Evaluation of clinical risk factors of fracture with or without densitometry (DEXA) allows to identify patients requiring pharmacological treatment.

Aim: The aim of the study was to estimate the usefulness of DEXA in assessment of fracture risk in women >50 years old.

Materials and methods: In 296 previously untreated for osteoporosis women of Endocrinology Outpatient Clinic aged 50 to 85 years (mean 68,8±7,8) 10-year fracture risk using FRAX tool was computed from clinical risk factors alone (FRAX, FRAX hip) and after measurement of BMD (FRAX BMD). Then FRAX parameters were compared in 4 age categories. Fracture risk was confronted with therapeutic thresholds proposed in Poland.

Results: 10-year fracture risk by FRAX increased with age. The most frequent risk factors were: previous fracture and family history of fractures. FRAX and FRAX BMD were significantly different in the 50-59 year-olds and 60-69 year-olds. Statistically significant difference was found for FRAX hip and FRAX hip BMD in 50-59 year old women. FRAX and FRAXhip were better predictors of fractures than FRAX BMD in patients >80 years old. In 50-79 year old women qualification for treatment was more effective when risk was assessed according to FRAX BMD. DEXA performance did not change the number of women over 80 who were eligible for treatment according to FRAX.

Conclusions: BMD is crucial for the 10-year risk assessment in 50-69 year-olds without previous fracture, as an increasing number of patients need therapy. In >80 year old women clinical risk factors alone are sufficient to make therapeutic decisions. DEXA in these women has no influence on the risk of future fractures, including hip fracture. In 60-69 women with previous fracture DEXA is a good predictor for future fractures but has no value as far as therapeutic decisions are concerned.

Key words: **osteoporosis / densitometry / bone fracture / risk factors FRAX / therapeutic threshold /**

Wstęp

Osteoporoza definiowana jest jako układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się niską masą kostną i obniżoną jakością tkanki kostnej, a w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamania, które występują po niewielkim urazie. Mimo, że związany z wiekiem spadek masy kostnej obserwuje się zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, to jego nasilenie jest większe u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Dowiedziono, że niedobór estrogenu prowadzi do wzrostu resorpcji kości, zaburzenia jej mikroarchitektury, nasila utratę wapnia oraz zwiększa wrażliwość kości na czynniki nasilające resorpcję [1, 2].

W przeszłości rozpoznanie osteoporozy opierało się na ilościowym pomiarze gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD). Obecnie najistotniejsze kliniczne znaczenie osteoporozy jako jednostki chorobowej wynika z jej najgroźniejszych powikłań – złamań. Do złamań niskoenergetycznych dochodzi najczęściej w obrębie przedramienia, kręgosłupa, biodra, kości ramiennej. U kobiet występują one częściej niż zawały serca, udary mózgu i rak piersi [3]. Biorąc pod uwagę fakt, że bezpośredni koszt złamań niskoenergetycznych w Europie wynosi 36 bilionów euro, wyzwania leżące przed lekarzami wszystkich specjalności w zakresie prewencji złamań

związanych z osteoporozą są ogromne [4]. Identyfikacja pacjentek o zwiększonym ryzyku złamania i wdrożenie u nich leczenia – stanowi współcześnie główny cel postępowania lekarskiego u chorych z osteoporozą.

Metaanalizy 12 badań obejmujących populację prawie 60 tys. kobiet wykazały, że na ryzyko złamania wpływa wiele innych czynników poza gęstością mineralną kości [5]. Ich całościowy kształt stał się nowym narzędziem w rękach lekarza praktyka – na ich podstawie powstał kalkulator FRAX. Umożliwia on obliczanie prawdopodobieństwa 10-letniego indywidualnego ryzyka złamań osteoporotycznych w „głównych” lokalizacjach: kręgosłupa, przedramienia, bliższego końca kości udowej (bkk), kości ramiennej i oddzielnie ryzyka złamania biodra (tożsame z bkk). Kalkulator został skonstruowany i jest dostępny dla populacji o znanej epidemiologii złamań – m.in. dla Wielkiej Brytanii, Japonii, Szwecji, USA. Wobec braku FRAX właściwego dla populacji polskiej, należy korzystać z kalkulatora kraju o zbliżonych danych epidemiologicznych. Kalkulator umożliwia ocenę zagrożenia złamaniem bez konieczności wykonywania badania densytometrycznego, wyłącznie na podstawie analizy klinicznych czynników ryzyka. Dodatkowe wykonanie densytometrii i uwzględnienie wartości BMD umożliwia oszacowanie tzw. FRAX BMD i dać, dokładniejszą ocenę prawdopodobieństwa złamania.

Znaczenie densytometrii oraz zastosowania metody szacowania ryzyka złamania osteoporotycznego...

W zależności od poziomu ryzyka złamania, lekarz, znając arbitralnie przyjęte przez ekspertów w danym kraju tzw. progi terapeutyczne (czyli takie 10-letnie ryzyko złamania dla którego interwencja terapeutyczna jest opłacalna) może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia. Rozpoznanie osteoporozy ściśle „densytometrycznej” (uwzględniające wyłącznie pomiar BMD) nie wyszło z użycia, ale należy mieć świadomość, że nie identyfikuje ona wszystkich osób zagrożonych złamaniem. Stąd logika WHO zmierzająca – m.in. dzięki kalkulatorowi FRAX – ku skupieniu uwagi lekarzy na całokształcie klinicznych czynników ryzyka i ocenie ryzyka złamania, a nie jedynie ocenie densytometrycznej – mineralnej gęstości kości. Istotą leczenia osteoporozy jest bowiem zapobieganie pierwszemu i kolejnym złamaniom osteoporotycznym, zwłaszcza u pacjentek najbardziej zagrożonych złamaniem.

Cel pracy

Celem badania była ocena przydatności badania densytometrycznego w ocenie 10-letniego ryzyka złamania niskoenergetycznego u kobiet powyżej 50 roku życia.

Materiały i metody

Grupę badaną stanowiło 296 pacjentek Poradni Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu w wieku od 50 do 85 lat (średnia wieku 68,8±7,8 lat), u których wcześniej nie rozpoznano i/lub nie leczono osteoporozy. Chore poddano badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu pod kątem klinicznych czynników ryzyka osteoporozy, współistniejących chorób i ich leczenia.

Oceniano: wzrost i masę ciała, na podstawie których obliczano BMI, analizowano: występowanie złamania biodra (bkk) u rodziców, przebyte złamanie osteoporotyczne, przewlekłą (tj. trwającą powyżej 3 m-cy) sterydoterapię, aktualne palenie papierosów, przyjmowanie więcej niż 3 jednostek alkoholu na dobę.

Zebrano wywiad w kierunku wtórnych przyczyn osteoporozy: reumatoidalnego zapalenia stawów, nadczynności tarczycy, POCHP, przewlekłej choroby wątroby, długotrwałego unieruchomienia, cukrzycy typu 1. Następnie dokonywano pomiaru gęstości mineralnej (BMD) w obrębie szyjki kości udowej metodą dwuwiązkowej absorbcjometrii rentgenowskiej (DEXA) za pomocą aparatu LUNAR.

Na podstawie zebranych danych klinicznych i obrazowych indywidualnie dla każdej kobiety obliczano 10-letnie prawdopodobieństwo złamania osteoporotycznego wg algorytmu FRAX, korzystając z kalkulatora dostępnego na stronie www.shef.ac.uk/FRAX.

Analizowano wartości ryzyka bez (FRAX) oraz z uwzględnieniem pomiaru BMD (FRAX BMD) określające łączne prawdopodobieństwo tzw. głównych złamań osteoporotycznych (biodra, kręgu, nadgarstka, kości ramiennej). Oddzielnie oceniano zagrożenie złamaniem biodra na podstawie analizy czynników ryzyka (FRAX hip) zebranych wyłącznie drogą wywiadu oraz przy uwzględnieniu densytometrii (FRAX hip BMD). Wykonano symulację dla populacji francuskiej o najbardziej zbliżonej do polskiej częstości złamań bliższego końca kości udowej (bkk) [6, 7].

Analizę rozkładu ryzyka w badanej grupie przeprowadzono w 4 kategoriach wiekowych: 50-59 lat, 60-69 lat, 70-79 lat oraz powyżej 80 roku życia.

Następnie porównano poszczególne wartości FRAX między pacjentkami, które nie przeżyły złamania oraz kobietami z wcześniejszym złamaniem osteoporotycznym, odnosząc je do progów terapeutycznych proponowanych w Polsce, odpowiednio dla każdej kategorii wiekowej: 10%, 15%, 20%, 25% [8].

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu Statistica 8.0 firmy StatSoft. Testy statystyczne analizowano na poziomie istotności p<0,05. Zgodność rozkładu analizowanych grup z rozkładem normalnym analizowano testem Shapiro-Wilka. Ponieważ analizowane zmienne są powiązane, do analizy statystycznej wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych powiązanych. Z powodu niezgodności danych z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny Wilcoxon. W celu zbadania zależności między badanymi cechami wykorzystano współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Estymacji modeli nieliniowych dokonano metodą iteracyjną quasi-Newtona z wykorzystaniem kwadratowej funkcji straty w celu oceny jakości dopasowania modeli oraz sprawdzono istotność uzyskanych współczynników stosując statystykę opartą na teście t-Studenta.

Tabela I. Odsetek (%) kobiet z danym czynnikiem ryzyka w poszczególnych kategoriach wiekowych.

| kategoria wiekowa | przebyte złamanie niskoenergetyczne po 50 r.ż. | złamanie bkk u rodziców | aktualne palenie papierosów | BMI<19 kg/m ² | menopauza przed 45 r.ż. |
|-------------------|--|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 50 – 59 | 26,6 | 38,6 | 15,9 | 2,2 | 13,6 |
| 60 – 69 | 32,2 | 26,6 | 6,6 | 1,1 | 12,2 |
| 70 – 79 | 44,6 | 36,4 | 10,0 | 0,7 | 14,2 |
| >80 | 41,6 | 13,6 | 4,5 | 0 | 9,0 |

bkk – bliższy koniec kości udowej

Wyniki

Kliniczne czynniki ryzyka

W analizowanej grupie pacjentek stwierdzono występowanie następujących czynników ryzyka złamań osteoporotycznych: uprzednio przebytego złamania niskourazowego (najczęściej nadgarstka), złamania biodra u rodziców (w 99% u matki), aktualnego palenia papierosów, niskiego ($<19\text{kg/m}^2$) BMI. Przedwczesna menopauza wystąpiła u 39 (13,1%) pacjentek. Żadna z chorych nie spożywała powyżej 3 jednostek alkoholu dziennie, nie stosowała glikokortykosteroidów (obecnie lub w przeszłości). Nie występowały przypadki reumatoidalnego zapalenia stawów, cukrzycy typu 1, nadciśnienia tętniczego, przewlekłych chorób wątroby, POChP.

Zestawienie klinicznych czynników ryzyka z ich udziałem odsetkowym w poszczególnych kategoriach wiekowych przedstawia tabela I.

Parametry densytometryczne

U wszystkich pacjentek wartości *T-score* były niższe niż $-0,5\text{SD}$ i wyniosły maksymalnie $-4,0\text{SD}$. *T-score* poniżej $-2,5\text{SD}$ stwierdzono u 46 (41%) pacjentek z przebyłym złamaniem niskoenergetycznym. Średnie wartości *T-score* i BMD w poszczególnych podgrupach wiekowych nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentkami, które nie doznały złamania niskoenergetycznego a chorymi z przebyłym złamaniem ($p>0,05$).

Średnie BMD oraz *T-score* w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawiono na wykresie 1 oraz w tabelach II i III.

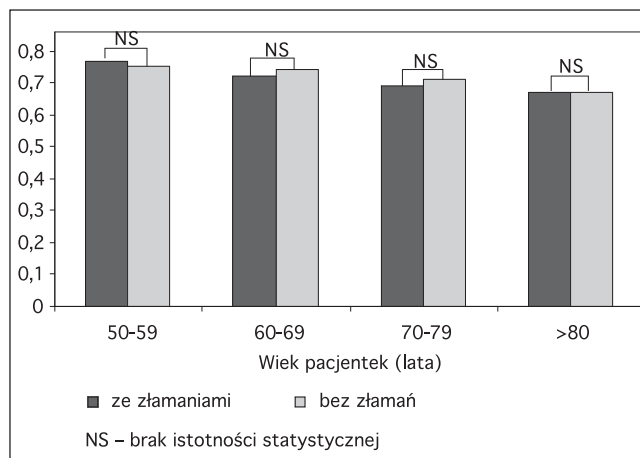
Ocena ryzyka złamań niskoenergetycznych

W grupie kobiet bez wcześniejszego złamania, 10-letnie ryzyko złamań osteoporotycznych wzrastało wraz z wiekiem: od 2,3% do 39% w przypadku FRAX oraz od 2,1% do 53% dla FRAX BMD. Prawdopodobieństwo złamania obliczone wyłącznie w oparciu o czynniki ryzyka (FRAX) było niższe niż po uwzględnieniu BMD w 2 pierwszych kategoriach wiekowych. U kobiet powyżej 70 roku życia włączenie do obliczeń wartości *T-score* pozostawało bez wpływu na poziom ryzyka (pacjentki 70-79-letnie) lub zmniejszało jego wartość (pacjentki >80 -letnie), zależność ta nie uzyskała jednak znamienności statystycznej. Oba parametry: FRAX oraz FRAX BMD różniły się istotnie tylko w grupie 50-59-latek ($p=0,0047$) oraz 60-69-latek ($p=0,0032$). Analizowane parametry densytometryczne oraz 10-letnie ryzyko złamań w poszczególnych kategoriach wiekowych przedstawia tabela II.

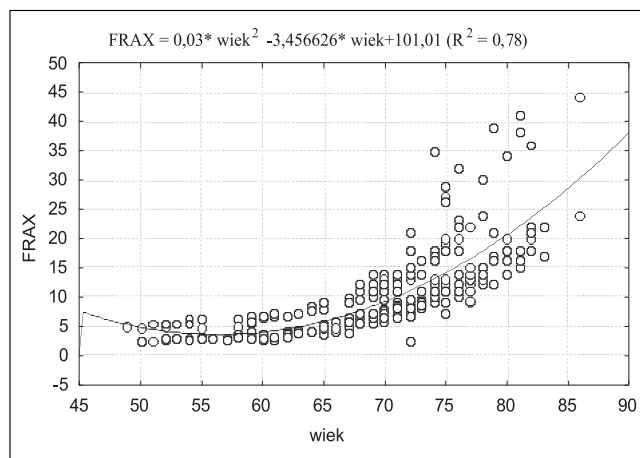
Wartości FRAX i FRAX BMD silnie korelowały z wiekiem pacjentek: $r_s = 0,81$ ($p<0,0001$) i $r_s = 0,73$ ($p<0,0001$). Zależności pomiędzy FRAX i FRAX BMD mają charakter nieliniowy. (Wykres 2 i wykres 3).

Oceniając jakość dopasowanych modeli do danych przy pomocy współczynnika R^2 ustalono, że najlepiej te zależności opisuje model kwadratowy – $R^2 = 0,78$ dla FRAX i $R^2 = 0,59$ dla FRAX BMD. Wartości R^2 potwierdzają, że wiek jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia osteoporozy.

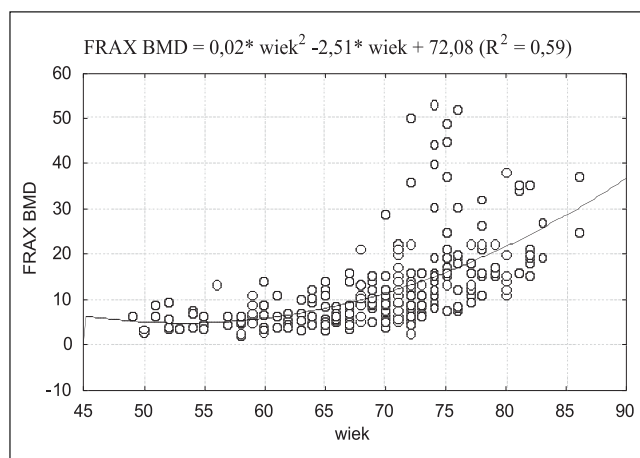
Prawdopodobieństwo złamania biodra (FRAX hip) w grupie kobiet, które nie doznały wcześniejszego złamania było najwyższe w najstarszej grupie wiekowej, osiągając średnią wartość 11%.



Wykres 1. Porównanie średnich wartości BMD u pacjentek w poszczególnych grupach wiekowych.



Wykres 2. Kwadratowy model zależności FRAX od wieku pacjentek bez wcześniejszego złamania.



Wykres 3. Kwadratowy model zależności FRAX BMD od wieku pacjentek bez wcześniejszego złamania.

Znaczenie densytometrii oraz zastosowania metody szacowania ryzyka złamania osteoporotycznego...

Włączenie do analizy badania densytometrycznego miało istotne znaczenie dla oceny prawdopodobieństwa złamania bku tylko u kobiet w wieku 50-59 lat. W pozostałych grupach wykonanie densytometrii nie zmieniało istotnie prawdopodobieństwa złamania. (Tabela II).

Średnie wszystkich analizowanych wartości FRAX w grupie pacjentek ze złamaniami były wyższe w porównaniu z kobietami bez wcześniejszych złamań. (Tabela III).

Podobnie jak w przypadku kobiet bez złamań ryzyko wzrastało wraz z wiekiem. Wpływ pomiaru gęstości kości na wartość ryzyka był zależny od wieku. Istotna statystycznie różnica pomiędzy FRAX i FRAX BMD dotyczyła kobiet w wieku 60-69 lat oraz powyżej 80 roku życia.

W grupie 60-69 lat densytometria miała zasadnicze znaczenie dla oceny prawdopodobieństwa złamania w porównaniu z oceną samych czynników ryzyka. Z kolei u kobiet najstarszych, które wcześniej doznały złamania, FRAX oraz FRAX hip lepiej określały zagrożenie kolejnym złamaniem w porównaniu z FRAX uwzględniającym *T-score*, co przedstawiono w tabeli III.

Progi terapeutyczne

Przy założonych progach terapeutycznych, FRAX obliczony na podstawie czynników ryzyka nie kwalifikował do leczenia żadnej pacjentki w przedziale wiekowym 50-69 lat oraz wskazał konieczność podjęcia terapii u 9% chorych w wieku

Tabela II. Średnie wartości *T-score*, BMD, FRAX, FRAX BMD, FRAX hip i FRAX hip BMD oraz różnice statystyczne między parametrami FRAX dla grupy kobiet bez wcześniejszego złamania niskoenergetycznego. Objasnienia skrótów w tekście.

| Kategoria wiekowa | N | BMD ±SD | <i>T-score</i> ±SD | FRAX [%] (przedział) | FRAX BMD [%] (przedział) | p | FRAX Hip [%] (przedział) | FRAXhip BMD [%] (przedział) | p |
|-------------------|----|-------------|--------------------|----------------------|--------------------------|-------|--------------------------|-----------------------------|--------|
| 50-59 | 32 | 0,75 ± 0,9 | -2,1 ± 0,55 | 3,8 (2,3-6,2) | 5,2 (2,1-9,5) | 0,005 | 0,5 (0,2-1,2) | 1,2 (0,1-3,4) | <0,001 |
| 60-69 | 61 | 0,74 ± 0,08 | -1,95 ± 0,69 | 5,7 (2,4 -14) | 6,8 (2,6-16) | 0,003 | 1,4 (0,3-7,4) | 1,8 (0,3-9,9) | NS |
| 70-79 | 68 | 0,71 ± 0,09 | -2,2 ± 0,7 | 12,4 (3,3-39) | 13,8 (2,2-53) | NS | 6,5 (1,2-33) | 7,4 (3-49) | NS |
| >80 | 13 | 0,67± 0,06 | -2,5 ± 1,3 | 19,8 (14-34) | 18,6 (11-38) | NS | 11 (6-26) | 9,3 (3,2-30) | NS |

NS - brak istotności statystycznej

Tabela III. Średnie wartości *T-score*, BMD, FRAX, FRAX BMD, FRAX hip i FRAX hip BMD oraz różnice statystyczne między parametrami FRAX dla grupy kobiet, które doznały złamania niskoenergetycznego. Objasnienia skrótów w tekście.

| Kategoria wiekowa | N | BMD ±SD | <i>T-score</i> ±SD | FRAX [%] (przedział) | FRAX BMD [%] (przedział) | p | FRAX Hip [%] (przedział) | FRAX hip BMD [%] (przedział) | P |
|-------------------|----|-------------|--------------------|----------------------|--------------------------|-------|--------------------------|------------------------------|-------|
| 50-59 | 12 | 0,77 ± 0,1 | -1,5 ± 1,5 | 8,9 (5,9-13) | 11 (4,4-23) | NS | 1,8 (1,3-3,1) | 3,1 (1,2-16) | NS |
| 60-69 | 29 | 0,72 ± 0,07 | -2,2 ± 0,67 | 12,6 (6,4-23) | 14,1 (6,2-23) | 0,016 | 3,5 (1,1-11) | 4 (0,5-11) | NS |
| 70-79 | 72 | 0,69 ± 0,09 | -2,4 ± 0,78 | 21,3 (2,7-48) | 21,6 (2,8-74) | NS | 11,6 (1,7-41) | 11,9 (0,6-56) | NS |
| >80 | 10 | 0,67 ± 0,05 | -2,5 ± 0,39 | 35,1 (24-50) | 32,1 (9-36) | 0,006 | 21,7 (9,5-41) | 19,2 (9-36) | 0,005 |

NS - brak istotności statystycznej

Ignaszak-Szczepaniak M, et al.

70-79 lat oraz u 23% powyżej 80 roku życia. Wynik wykonanej densytometrii nakazywał podjęcie leczenia u 6,3% pacjentek w wieku 50-59 lat, 3,3% w wieku 60-69 lat oraz dodatkowo u: 8% w wieku 70-79 lat. Pomiar BMD pozostawał bez wpływu na odsetek pacjentek >80 roku życia zakwalifikowanych do leczenia.

Informacja o przebyłym złamaniu osteoporotycznym jako wskazaniu do natychmiastowego podjęcia terapii dotyczyła odpowiednio: 26,6%, 32,5%, 44,6% oraz 41,6% kobiet w kolejnych podgrupach wiekowych. Postępując według założonego algorytmu, leczenia wymagało od 32,9% (grupa 50-59-latek) do ponad 64% (w grupie >80-latek) pacjentek. Zestawienie wyników przedstawiają wykresy 4 i 5 oraz tabela IV.

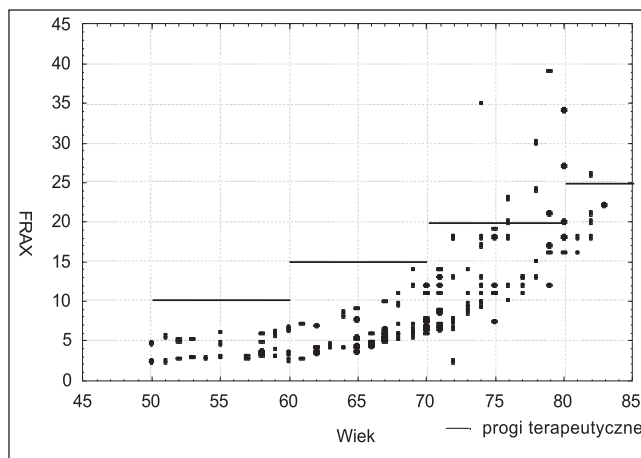
Dyskusja

Wzrastająca częstość rozpoznawania osteoporozy i świadomość płynących z niej zagrożeń, równoległe z pojawieniem się leków o udowodnionej skuteczności wymaga prawidłowego kwalifikowania chorych do leczenia.

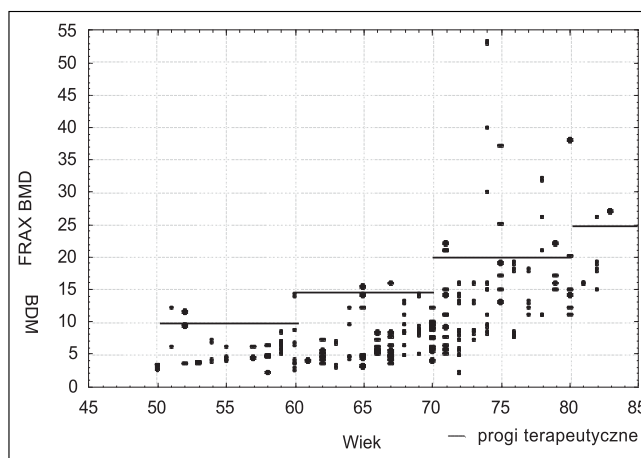
Zasadnicze znaczenie ma utrwalenie w świadomości lekarzy istotnego rozróżnienia: między rozpoznaniem osteoporozy a oceną ryzyka złamania, co z kolei pociąga za sobą różnicę w pojęciach prognozy diagnostycznej a prognozy terapeutycznej. Mimo wielopłaszczyznowego traktowania osteoporozy jako jednostki chorobowej, w Europie nie ma powszechnie akceptowanej jednorodnej polityki populacyjnych badań przesiewowych mających na celu wykrywanie osteoporozy lub identyfikowanie osób o zwiększonym ryzyku złamania.

Niewątpliwie ogromne znaczenie w obu omawianych kontekstach ma gęstość mineralna kości. Znaczenie wartości BMD w predykcji złamania jest porównywalne z tym, jakie ma wysokość ciśnienia tętniczego w zapobieganiu udaru. Jest ono z kolei większe niż poziom cholesterolu jako czynnik ryzyka zawału serca [9]. Wiele badań populacyjnych i przekrojowych udowodniło, że każde zmniejszenie BMD o odchylenie standardowe średnio podwaja ryzyko złamania szyjki kości udowej [10]. Należy jednak pamiętać, że fakt prawidłowej wartości BMD nie wyklucza złamania, a jedynie, że jego prawdopodobieństwo jest niższe. Kanis i wsp. szacują, że jeśliby opierać się wyłącznie na ocenie BMD, ryzyko złamania szyjki kości udowej związane z wiekiem byłoby siedmiokrotnie niższe od rzeczywistego [11]. Ta obserwacja jest podstawą głośzonego od kilku lat stwierdzenia o istotnej roli klinicznych czynników ryzyka. Ich użycie pozwala na wyodrębnienie pewnych wartości dyskryminacyjnych w kategoryzacji ryzyka.

Dużą wagę ma także wiek. Ten sam wynik *T-score* z danego miejsca szkieletu ma inne znaczenia u 50 i u 80-latk; jak się można domyślić uwzględniając tą samą wartość *T-score* w kalkulacji ryzyka u osoby starszej jest ono znacznie wyższe niż u młodszej [12]. Dzieje się tak dlatego, że wiek przyczynia się do wzrostu ryzyka niezależnie od BMD. W omawianej pracy, 10-letnie ryzyko obliczone za pomocą FRAX na podstawie samego wywiadu wzrastało wraz z wiekiem, zarówno w grupie kobiet u których wystąpiło złamanie, jak i u tych bez złamania niskoenergetycznego w wywiadzie. Wartość ta była niższa w porównaniu z ryzykiem uwzględniającym wartość BMD (FRAX BMD) w grupach wiekowych od 50 do 69 roku życia.



Wykres 4. Zależność FRAX od wieku pacjentek bez wcześniejszego złamania.



Wykres 5. Zależność FRAX BMD od wieku pacjentek bez wcześniejszego złamania.

Obserwacja powyższa nie dotyczyła najstarszej grupy wiekowej. W 9-tej dekadzie życia wykonanie densytometrii pozostawało bez wpływu na poziom zagrożenia złamaniem, a wywiad dotyczący klinicznych czynników ryzyka był wystarczający dla oceny prawdopodobieństwa złamania.

Można zatem zaryzykować twierdzenie, że u większości kobiet w wieku 50-69 lat należy wykonać badanie densytometryczne. Jego uwzględnienie w szacowaniu ryzyka wnosi nową informację i daje pełniejszą wiedzę o prawdopodobieństwie złamania oraz wyłania dodatkowy odsetek pacjentek, które mogą odnieść potencjalną korzyść z leczenia. Spostrzeżenie to jest zgodne z obserwacjami z piśmiennictwa. Johnell i wsp. w metaanalizie 12 prospektywnych badań także stwierdzili, że wartość predycyjna badania densytometrycznego w przewidywaniu złamania jest największa w grupie kobiet do 80 roku życia [13]. Wynika to z faktu, że u kobiet w starszych grupach wiekowych liczba klinicznych czynników zwiększających ryzyko złamania (poza obniżoną BMD), które należy wziąć pod uwagę jest z reguły większa niż u kobiet młodszych.

Znaczenie densytometrii oraz zastosowania metody szacowania ryzyka złamania osteoporotycznego...

W analizowanej grupie wpływ każdego kolejnego czynnika ryzyka na zagrożenie złamaniem był najbardziej widoczny w grupie wiekowej 70-79 lat, gdzie przedział wartości FRAX był bardzo duży: od niskich wartości przy jednym czynniku ryzyka do bardzo wysokich przy obecności wielu czynników i uwzględnieniu pomiaru gęstości mineralnej kości. Autorzy brytyjskich wytycznych sugerują, aby badanie densytometryczne zalecać zasadniczo kobietom z pośrednim ryzykiem złamań ocenianym na podstawie klinicznych czynników ryzyka przy użyciu tablic podobnych do kart SCORE używanych w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych [14].

Pacjentki, które doznały w przeszłości złamania w jednej z typowych lokalizacji (przedramię, kręgi, biodro, kość ramienna) miały dwu- i trzykrotnie wyższe ryzyko kolejnego złamania w porównaniu z kobietami, które dotychczas nie uległy złamaniu, niezależnie od wieku. Zależność ta dotyczyła wszystkich 4 analizowanych wartości FRAX. Wiele dotychczas przeprowadzonych badań wskazuje, że wystąpienie złamania jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia kolejnego, a wzrost ryzyka jest największy w odniesieniu do złamań kręgow [15]. Warto podkreślić, że wykonywanie badania densytometrycznego u tych chorych nie służyło identyfikacji kobiet do farmakoterapii. Fakt przebytego złamania niskourazowego jest bowiem wystarczający dla podjęcia decyzji o leczeniu. Należy zauważyć, że u wielu kobiet, które przebyły złamanie niskoenergetyczne nie rozpoznano osteoporozy. U pacjentek wypisywanych z oddziałów chirurgicznych i ortopedycznych rzadko uwzględnia się osteoporozę jako czynnik etiologiczny złamania, czego konsekwencją jest brak odpowiedniego leczenia mającego na celu prewencję kolejnego złamania.

Porównanie wartości BMD i *T-score* w poszczególnych grupach wiekowych wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami z i bez przebytego złamania. Stosunkowo niskie wartości *T-score* stwierdzone w niniejszej pracy we wszystkich badanych podgrupach wynikają z przeprowadzenia badania na wyselekcjonowanej kohorcie pacjentek Poradni Specjalistycznej, do której kierowano chore

z podejrzeniem osteoporozy celem pogłębienia diagnostyki i kwalifikacji do leczenia. Warto podkreślić, że osteoporozę w rozumieniu wyłącznie kryterium densytometrycznego, tj. *T-score* < -2,5SD, wykazano zaledwie u 41% pacjentek, które wcześniej doznały złamania osteoporotycznego w jednej z typowych lokalizacji. Jest to spostrzeżenie zgodne z badaniami ostatnich lat, w których stwierdzono znacznie częstsze występowanie złamań niskoenergetycznych u kobiet z *T-score* pomiędzy: -2,5SD a -1,0SD [16, 17]. W pracy Siris i wsp. 82% kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których wystąpiło złamanie, miało *T-score* wyższy niż -2,5SD [16]. Wainwright i wsp. także wykazali, że złamania szyjki kości udowej wystąpiły z przewagą, tj. u 54% kobiet, które nie spełniły densytometrycznego kryterium rozpoznania osteoporozy [18].

Praktyczne znaczenie obliczania 10-letniego ryzyka złamania wynika z możliwości podjęcia na jego podstawie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych. W tym celu opracowano tzw. progi diagnostyczne – wskazujące kogo należy kierować na badania densytometryczne oraz progi terapeutyczne – kogo leczyć. Ustalenie progów interwencji leczniczej w danym kraju zależy nie tylko od ryzyka złamania (populacyjnego i bezwzględnego 10-letniego), ale też od wielu lokalnych uwarunkowań społeczno-ekonomicznych, dostępności densytometrii, lokalnej praktyki. Są one ustalane w różnych krajach na różnym poziomie.

W naszej pracy zastosowaliśmy progi terapeutyczne uwzględniające wiek, zaproponowane przez Polską Fundację Osteoporozy: odpowiednio 10, 15, 20 i 25% dla kolejnej dekadzie życia licząc od 50 roku życia, zgodnie z założeniem, że ryzyko życiowe jest tym większe im młodszej osoby dotyczy i odwrotnie – tym mniejsze, im krótsza perspektywa życiowa [8, 11]. Nie przyjęto zatem jednakowego progu terapeutycznego 20% ujętego w polskich zaleceniach dotyczących postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie, co spowodowałoby, że w młodszych grupach wiekowych jeszcze mniej chorych kwalifikowałoby się do leczenia [19].

Tabela IV. Odsetek (%) kobiet kwalifikujących się do leczenia na podstawie obliczonego ryzyka oraz przebytego złamania niskoenergetycznego.

| kategoria wiekowa | próg terapeutyczny (%) w zależności od wieku | N | pacjentki powyżej progu – w oparciu o FRAX* | | pacjentki powyżej progu – w oparciu o FRAX BMD* | | przebyte złamanie | | odsetek pacjentek łącznie kwalifikujących się do leczenia |
|-------------------|--|-----|---|----|---|-----|-------------------|------|---|
| | | | n** | % | n** | % | n | % | |
| 50-59 | 10 | 44 | 0 | 0 | 2 | 6,3 | 12 | 26,6 | 32,9 |
| 60-69 | 15 | 90 | 0 | 0 | 2 | 3,3 | 29 | 32,5 | 35,8 |
| 70-79 | 20 | 140 | 7 | 9 | 13 | 17 | 62 | 44,6 | 61,6 |
| >80 | 25 | 22 | 3 | 23 | 3 | 23 | 9 | 41,6 | 64,6 |

N - liczba pacjentek ogółem , * - dotyczy pacjentek bez wcześniejszego złamania, n** - liczba pacjentek powyżej progu terapeutycznego w danej kategorii wiekowej

Założono również, że poszukiwanie chorych przekraczających próg interwencji ma sens tylko w grupie kobiet dotychczas bez złamania niskoenergetycznego, gdyż samo w sobie jest ono automatycznie uznawane za wskazanie do leczenia. Udało nam się pokazać, że liczba kobiet z przebyłym złamaniem była większa niż innych pacjentek kwalifikujących się do leczenia z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka. Ponadto zaobserwowaliśmy, że w grupie wiekowej 50-59 i 60-69 lat żadna z badanych kobiet nie kwalifikowała się do leczenia, jeśli ryzyko obliczone było tylko na podstawie wywiadu (FRAX). Odsetek ten wzrastał jeśli uwzględniono wartość *T-score*. W podgrupie kobiet w 8 dekadzie życia FRAX wskazywał na konieczność interwencji u 9% kobiet, a liczba ta wzrastała prawie dwukrotnie po ponownej kalkulacji FRAX z uwzględnieniem BMD. Wykonanie densytometrii nie zmieniło natomiast odsetka kobiet powyżej 80 roku życia zakwalifikowanych do terapii na podstawie samego wywiadu.

Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują, że zgodnie z oczekiwaniami wraz ze starzeniem się populacji rośnie odsetek kobiet wymagających terapii antyresorbcyjnej, nawet mimo bardziej restrykcyjnego progno upoważniającego do interwencji leczniczej. Potwierdzają to dane literaturowe.

Analiza danych źródłowych populacji będących podstawą opracowania algorytmu FRAX przeprowadzona przez jego autorów pokazała, że w Wielkiej Brytanii progi terapeutyczne tam obowiązujące przekracza ogółem średnio 26% kobiet w wieku 50-59 lat oraz 46,5% po 80 roku życia [20].

Warto podkreślić, że także zgodnie z najnowszymi europejskimi rekomendacjami wykonanie badania densytometrycznego nie jest konieczne u wszystkich chorych przed podjęciem decyzji o leczeniu osteoporozy [14].

Wnioski

Indywidualne 10-letnie ryzyko pierwszego i kolejnego złamania osteoprotycznego oraz liczba złamań niskoenergetycznych rosną wraz z wiekiem. Ryzyko kolejnego złamania osteoprotycznego u pacjentek, które przebyły złamanie jest znacznie większe w porównaniu z kobietami bez wcześniejszego złamania. Wartości BMD i *T-score* nie różnią się istotnie między kobietami, które doznały złamania niskoenergetycznego a pacjentkami bez wcześniejszego złamania. Uwzględnienie wartości BMD ma zasadnicze znaczenie dla oceny 10-letniego ryzyka pierwszego złamania u pacjentek w wieku 50-69 lat, gdyż zwiększa odsetek osób wymagających terapii. U kobiet po 80 roku życia analiza klinicznych czynników ryzyka jest wystarczająca dla podjęcia decyzji o leczeniu.

Densytometria w tej grupie wiekowej nie ma także znaczenia dla przewidywania ryzyka kolejnego złamania osteoprotycznego, w tym złamania biodra. Badanie densytometryczne jest istotne dla oceny prawdopodobieństwa kolejnego złamania u 60-69-letnich kobiet, które doznały wcześniej złamania niskourazowego, ale pozostaje bez wpływu na moment podjęcia u nich terapii.

Piśmiennictwo

- Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, [et al.]. Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas*. 2006, 55, 317-324.
- Riggs B, Khosla S, Atkinson E, [et al.]. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. *Osteoporos Int*. 2003, 14, 728-733.
- www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html
- Kanis J, Johnell O, on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005, 16, 229-238.
- Kanis J, Oden A, Johnell O, [et al.]. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007, 18(10), 1033-1046.
- Dargent-Molina P. Épidémiologie et facteurs de risque d'ostéoporose. *Rev Med Interne*. 2004, 25, Suppl 5, S17-S25.
- Czerwiński E, Kanis J, Trybulec B, [et al.]. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int*. 2008, w druku.
- Badurski J, Dobrenko A, Nowak N, [i wsp.]. Zespół Badań Epidemiologicznych Polskiej Fundacji Osteoporozy. Znaczenie i udział badania masy kostnej w ocenie 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamań i w wyznaczaniu progno interwencji leczniczej. www.pfo.pl
- Cooper C, Aihie A. Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment. *Q J Med*. 1994, 87, 203-209.
- 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.
- Kanis J, Borgstrom F, De Laet C, [et al.]. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005, 16, 581-589.
- Hui S, Slemenda C, Johnston C Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*. 1988, 81, 1804-1809.
- Johnell O, Kanis J, Oden A, [et al.]. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005, 20, 1185-1194.
- Kanis J, Burlet N, Cooper C, [et al.], on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008, 19, 399-428.
- Klotzbuecher C, Ross P, Landsman P, [et al.]. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000, 15, 721-739.
- Siris E, Chen Y, Abbott T, [et al.]. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004, 164, 1108-1112.
- Miller P, Barlas S, Brenneman S, [et al.]. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2004, 164, 1113-1120.
- Wainwright S, Marshall L, Ensrud K, [et al.]. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90, 2787-2793
- Lorenc S, Glusko P, Karczmarewicz E, [i wsp.]. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia*. 2007, 9, 8-26.
- Kanis J, McCloskey E, Johansson H, [et al.]. National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX - assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008, 19, 1395-1408.