

# Izazovi u dijagnostici osteoporoze: s kojim se ograničenjima susrećemo?

## *Challenges in Diagnosing Osteoporosis: What Limitations Do We Face?*

IVANA KRALJEVIĆ<sup>1,2</sup>, TANJA ŠKORIĆ POLOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za endokrinologiju i dijabetes, KBC Zagreb; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Osteoporotični prijelomi kuka i kralježaka povezani su s povećanjem mortaliteta od 10 do 20 % u žena i muškaraca. Mnoga su ispitivanja pokazala da je nizak BMD povezan s visokim rizikom prijeloma. Međutim, kako se veliki broj prijeloma događa kod osoba s T-scoreom boljim od -2,5, liječenje koje bi se temeljilo samo na BMD-u izostavilo bi mnoge bolesnike koji imaju visok rizik prijeloma i profitirali bi od liječenja. Stoga je evaluacija kliničkih čimbenika rizika prijeloma važna u odluci o liječenju. U kliničkom radu najčešće koristimo FRAX (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) kalkulator rizika za procjenu rizika prijeloma. Međutim, potrebno je uvijek uzeti u obzir ograničenja FRAX-a. Isto tako kliničari trebaju biti svjesni potencijalnih pogrešaka u snimanju i interpretaciji denzitometrijskog nalaza kako bi se izbjegle greške u dijagnosticiranju i praćenju bolesnika s osteoporozom. U dijagnosticiranju i odluci o terapiji također je potrebno uzeti u obzir dob i spol bolesnika te lijekove koji utječu na metabolizam kosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** denzitometrija, FRAX, vertebralni prijelomi, glukokortikoidi, muška osteoporoz, premenopauzalna osteoporoz

**SUMMARY** \_\_\_\_ Osteoporotic hip and vertebral fractures are associated with a 10 to 20% higher mortality rate in both women and men. Many studies have shown that low BMD is associated with increased fracture risk. However, as many fractures occur in individuals with a T-score better than -2.5, treatment based on BMD alone would miss many patients at high fracture risk who would benefit from treatment. Therefore, evaluating clinical fracture risk factors is essential in the treatment decision. We often use the FRAX risk calculator in clinical work to assess fracture risk. However, the limitations of FRAX should always be considered. Likewise, clinicians should be aware of potential errors in recording and interpreting densitometry to avoid mistakes in diagnosing and monitoring patients with osteoporosis. When analyzing and deciding on therapy, it is also necessary to consider the patient's age and gender and medications that affect bone metabolism.

**KEY WORDS:** densitometry, FRAX, vertebral fractures, glucocorticoids, male osteoporosis, premenopausal osteoporosis



Osteoporotični prijelomi kuka i kralježaka povezani su s povećanjem mortaliteta od 10 do 20 % u žena i muškaraca (1, 2). Prijelomi također rezultiraju sa smanjenjem pokretljivosti, depresijom, gubitkom neovisnosti i kroničnom boli. Stoga je u dijagnostici i liječenju osteoporoze najvažnije identificirati bolesnike s visokim rizikom prijeloma te liječiti navedene bolesnike, a ne samo nisku koštanu mineralnu gustoću kosti (BMD, engl. *bone mineral density*) prema nalazu denzitometrije. Utvrđivanje rizika prijeloma temelji se na evaluaciji BMD-a i kliničkih čimbenika rizika. Mnoga su ispitivanja pokazala da je nizak BMD povezan s visokim rizikom prijeloma (3). Osobe s T-scoreom ispod -2,5 imaju najveći rizik prijeloma. Međutim, kako se veliki broj prijeloma događa kod osoba s T-scoreom boljim od -2,5, liječenje koje bi se temeljilo samo na BMD-u izostavilo bi mnoge bolesnike koji imaju visok rizik prijeloma i profitirali bi od liječenja. Stoga je evaluacija kliničkih čimbenika rizika prijeloma važna u odluci o liječenju (4). Čimbenici koji doprinose riziku prijeloma su visoka životna dob, niska tjelesna masa (indeks tjelesne mase – ITM < 20 kg/m<sup>2</sup>), prethodni

prijelomi, česti padovi, terapija glukokortikoidima, obiteljska anamneza prijeloma kuka, pušenje i ekscesivno pijenje alkohola. Navedeni čimbenici povećavaju osjetljivost određivanja rizika prijeloma, stoga poboljšavaju strategiju intervencije kod bolesnika (4). Dosadašnje analize naglašavaju važnost prethodnih prijeloma i BMD-a kao najjačih prediktivnih čimbenika za rizik prijeloma.

U dijagnostici osteoporoze koristi se i FRAX (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) kalkulator rizika pri procjeni rizika prijeloma te prema kojem se, u slučaju povećanog rizika prijeloma, također može postaviti dijagnoza osteoporoze. Povećan rizik prijeloma smatra se desetogodišnji rizik za prijelom kuka  $\geq 3\%$  ili veći osteoporotični prijelom  $\geq 20\%$  (5).

### **Izazovi u interpretaciji denzitometrije kosti**

Postoje značajne razlike u tehnologiji koju koriste uređaji za denzitometriju raznih proizvođača, a ponekad i različiti modeli istog proizvođača (primjerice, različite metode stvaranja fotonskih zraka, različiti detektori i algoritmi detekcije foto-

na, različiti algoritmi detekcije rubova kosti, različite procjene veličine i sastava tijela te kalibracije, različite koštane regije koje se mjere). Zbog svega navedenog nije moguće kvantitativno uspoređivati BMD izmjeren na različitim aparatima, posebno ako se radi o raznim proizvođačima, osim ako nisu međusobno kalibrirani. Ako već uspoređujemo denzitometrije učinjene na različitim aparatima, onda je potrebno koristiti BMD u  $g/cm^2$ , a ne T-score da bi smanjili pogrešku (6). Svjetska zdravstvena organizacija i Međunarodno društvo za kliničku denzitometriju (engl. *International Society for Clinical Densitometry*, ISCD) preporučuju korištenje referentnih, uniformnih i standardiziranih baza podataka za izračunavanje T-scorea za odrasle pojedinih rasa i etničkih grupa (7, 8). Nepravilnosti pri radu denzitometrije nastaju ako neadekvatno educirane osobe rade i interpretiraju denzitometriju (9). Najčešće su pogreške:

- u pozicioniranju bolesnika i regije koju ispitujeemo,
- neadekvatno znanje kako eliminirati frakturirani kralježak ili kralješke s jače izraženim osteoartritisom ili izvanzglobnim kalcifikacijama u polju iz analize,
- nepridržavanje smjernica objavljenih od strane ISCD-a koje preporučuje mjerenje barem dva uzastopna kralješka,
- uključivanje artefakata u analizu,
- nekorištenje podatkovnih baza specifičnih za pojedinu rasu ili spol,
- neadekvatan izvještaj (primjerice, bolesnik je izgubio 30 % BMD-a),
- uspoređivanje rezultata iz raznih aparata ili operativnih sustava bez odgovarajuće kalibracije.

Kliničari trebaju biti svjesni navedenih potencijalnih pogrešaka u interpretaciji denzitometrijskog nalaza kako bi se izbjegle greške u dijagnosticiranju i praćenju bolesnika s osteoporozom.

## Problemi u detekciji vertebralnih prijeloma

Vertebralni prijelom najčešći je osteoporotični prijelom i ukazuje na visoki rizik budućeg prijeloma iako nalaz T-scorea na denzitometriji ne mora ukazivati na osteoporozu. Prema tome, vertebralni prijelom mijenja dijagnostičku klasifikaciju, procijenjeni rizik prijeloma i klinički pristup. Međutim, većina vertebralnih prijeloma ostaje neprepoznata osim ako se specifično za njima ne traga, stoga je kod sumnje potrebno učiniti RTG snimku kralježnice. Vertebralni prijelomi mogu se detektirati i upotrebom posebne tehnike na denzitometriji kosti (tzv. *vertebral fracture assessment* – VFA) (10, 11).

Rendgen kralježnice ili VFA indicirani su kada je T-score manji od  $-1,0$ , odnosno kada je T-score veći od  $-1,0$  te je prisutan jedan ili više sljedećih čimbenika rizika:

- žene  $\geq 70$  godina ili muškarci  $\geq 80$  godina
- gubitak na tjelesnoj visini veći od 4 cm ili bolovi u kraljež-

nici ili kifoza

- anamneza ranijeg prijeloma kralješka koja nije bila dokumentirana
- uzimanje glukokortikoidne terapije ekvivalentno dozi  $\geq 5$  mg prednizona na dan kroz  $\geq 3$  mjeseca (<https://iscd.app.box.com/OP-ISCD-2015-Adult>) (9).

## Ograničenja FRAX kalkulatora rizika

Potrebno je naglasiti da FRAX predviđa samo rizik prijeloma kuka ili veći osteoporotični prijelom, ali ne i ostale prijelome koji predstavljaju oko pola svih osteoporotičnih prijeloma. FRAX također podcjenjuje rizik prijeloma u bolesnika s multiplim osteoporotičnim prijelomima, nedavnim prijelomima, niskim BMD-om lumbalne kralježnice, u bolesnika sa sekundarnom osteoporozom, kao i u onih s povećanim rizikom pada (11 – 15).

Padovi nisu direktno uključeni u FRAX, a povećavaju rizik i glavni su uzrok većine prijeloma u starijih osoba. Za pojedince s anamnezom padova Garvanov se kalkulator može koristiti radi boljeg uvida u rizik prijeloma iako se temelji na puno manje podataka nego FRAX. Čimbenici koji povećavaju rizik od pada i posljedičnog prijeloma su: neurološki poremećaji (Parkinsonova bolest, periferna neuropatija, ranije preboljeli moždani udar, demencija, poremećena ravnoteža hoda, autonomna disfunkcija s ortostatskom hipotenzijom), oslabljen vid i sluh, proksimalna miopatija, sarkopenija, lijekovi (sedativi i hipnotici, antihipertenzivi, narkotici), čimbenici okoline (slabo osvijetljenje, stepenice, mokri, klizavi podovi...) (16).

Nadalje, FRAX podcjenjuje rizik prijeloma u bolesnika sa šećernom bolesti (17). Analize prospektivnih kohortnih studija utvrdile su da za isti T-score, dob i FRAX-score bolesnici sa šećernom bolesti imaju veći rizik prijeloma u usporedbi s bolesnicima koji nemaju šećernu bolest. Navedeno može biti posljedica brojnih patofizioloških procesa koji se javljaju u šećernoj bolesti, a može biti uvjetovano i lijekovima (tiazolidindioni, kanagliflozin). U algoritam FRAX izračuna može se unijeti reumatoidni artritis kao surogat za rizik od prijeloma povezan s tipom 2 šećerne bolesti (18). Dodatno, prilagodba FRAX-scorea korištenjem TBS-a (engl. *Trabecular Bone Score*) preporuča se za ovu populaciju bolesnika (19). FRAX izračun je također potrebno prilagoditi u bolesnika koje uzimaju inhibitore aromataze i GnRh agoniste u liječenju raka dojke. U algoritam je i kod ove populacije bolesnika potrebno unijeti reumatoidni artritis kao surogat povećanog rizika prijeloma (20).

## Uloga Trabecular Bone Score (TBS)

TBS je indeks koji indirektno mjeri indeks trabekularne mikroarhitekture u lumbalnoj kralježnici i može se izmjeriti prilikom denzitometrije. Visoki TBS govori za homogenu građu kosti što je normalno, dok niske vrijednosti TBS-a go-

vore za varijabilnost sadržaja kosti, odnosno manje čvrstu kost. Brojne su studije potvrdile da TBS predviđa prijelom neovisno o BMD-u i da poboljšava procjenu rizika prijeloma kada se nadoda u FRAX kalkulator. Nizak TBS povećava rizik prijeloma prema izračunu FRAX-a što je potvrđeno u brojnim studijama (9, 21). Prilagodba izračuna FRAX-a prema TBS-u ima veće kliničko značenje u bolesnika čiji je rizik prijeloma blizu granice za uvođenje terapije. TBS je posebno koristan u kliničkim situacijama kao što su tip 2 šećerne bolesti i primarni hiperparatireoidizam gdje FRAX podcjenjuje rizik prijeloma. Značajno niži TBS, odnosno značajno veći TBS-om korigiran izračun FRAX-a nađen je u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 s vertebralnim prijelomima u usporedbi s bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 bez vertebralnih prijeloma, uz napomenu da nije bilo razlike u BMD-u između ovih dviju grupa bolesnika (18).

## Izazovi u dijagnostici osteoporoze u muškaraca

Dijagnoza osteoporoze u muškaraca temelji se na istim pravilima kao i u postmenopauzalnih žena, ipak, postoje neke razlike. Muškarci postižu najveću koštanu masu otprilike u isto vrijeme kao i žene (20 – 29 godina); međutim, muškarci imaju veće kosti (~ 30 % veću površinu kostiju) i veću vršnu koštanu masu (~ 20 %) (22). Osim toga, muškarci nemaju ubrzani gubitak koštane mase kao žene nakon menopauze. Zbog navedenog dobno specifična prevalencija osteoporoze i stopa prijeloma u muškaraca zaostaju za ženama za oko 10 godina (23). Kako muškarci pretrpe prijelome u starijoj dobi, navedeno doprinosi i višoj smrtnosti uočenoj kod muškaraca u usporedbi sa ženama. Kod muškaraca u dobi od 50 godina, osteoporoza se dijagnosticira ili po prisutnosti osteoporotičnog prijeloma ili niskog BMD-a. U literaturi je nejasno treba li u dijagnosticiranju koristiti mušku ili žensku referentnu bazu podataka. Većina objavljenih studija o osteoporozi kod muškaraca koristila je referencu specifičnu za muškarce. S druge strane, ISCD preporučuje korištenje uniformne ženske reference za muškarce i žene jer se muškarci i žene lome pri sličnom apsolutnom BMD-u (7). Također, ne postoji konsenzus o dobi muškaraca u kojoj je potrebno učiniti probir gustoće kostiju. Međunarodna zaklada za osteoporozu (engl. *International Osteoporosis Foundation*, IOF), *Endocrine Society* i ISCD preporučuju probir BMD-a kod muškaraca u dobi od 70 godina, a između 50. i 70. godine BMD se preporučuje ako su prisutni čimbenici rizika za osteoporozu. Ovi čimbenici rizika uključuju bolesti i stanja kao što su prijelomi nakon 50. godine života, gubitak više od 4 cm visine, niska tjelesna masa, hipogonadizam, hipertireoza, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), nefrolitijaza, prethodne barijatrijske operacije, dijabetes melitus, lijekovi koji utječu na metabolizam kostiju (glukokortikoidi, triciklički antidepresivi, GnRH agonisti) ili pretjerano kon-

zumiranje alkohola ili pušenje. Budući da se DXA obično izvodi u starijoj dobi kod muškaraca, osteoartritis ili degenerativne promjene posebno su izražene kod muškaraca i mogu lažno povisiti BMD. Kalkulatori rizika prijeloma, kao što je FRAX, obično se koriste jednako u muškaraca kao i kod žena. Čimbenici rizika mogu se identificirati u oko 60 % muškaraca s osteoporozom (24). Pažljiva anamneza i fizički pregled važni su za utvrđivanje takvih čimbenika rizika, a rutinska laboratorijska obrada je ista kao i u žena, osim određivanja koncentracije testosterona i globulina koji veže spolne hormone (SHBG) u bolesnika koji imaju znakove hipogonadizma.

## Izazovi u dijagnostici glukokortikoidima uzrokovane osteoporoze

DXA se obično koristi za procjenu rizika prijeloma u postmenopauzalnih žena, ali ima slab diskriminatorni kapacitet pri predviđanju prijeloma u glukokortikoidima uzrokovanoj osteoporozi. Gotovo polovica premenopauzalnih žena s prijelomima uzrokovanim glukokortikoidima ima normalan BMD (25, 26). Pojedinci s glukokortikoidima uzrokovanom osteoporozom također imaju prijelome pri višem BMD-u od onih s postmenopauzalnom osteoporozom zbog učinaka glukokortikoida na mikroarhitekturu kosti. Istraživanje Van Staa i suradnika (27) pokazalo je da je relativni rizik prijeloma bio 1,85 (95 % CI: 1,06 – 3,21) za svako smanjenje T-scorea od 1 boda u području BMD-a lumbalne kralježnice. Gubitak BMD-a ovisi o dozi i trajanju uzimanja glukokortikoida, kao i karakteristikama osnovne bolesti zbog koje je započeta terapija glukokortikoidima (27). Istraživanja temeljena na određivanju rizika prijeloma u glukokortikoidima uzrokovanoj osteoporozi temeljena na korištenju *high-resolution peripheral computed tomography* (HRpQCT) analiza pokazuju da trabekularni BMD (28) i TBS (29, 30) bolje predviđaju prijelom nego DXA. Korištenje FRAX-a validirano je za procjenu rizika od prijeloma kod žena u postmenopauzi i starijih muškaraca. U glukokortikoidima uzrokovanoj osteoporozi zajedničko službeno stajalište ISCD-a i IOF-a preporučuje korištenje FRAX-a i uključivanje smjernica koje su dali Kanis i suradnici (13) za FRAX prilagodbu rizika pri procjeni odraslih osoba izloženih 2,5 – 7,5 mg/dan glukokortikoida tijekom ≥ 3 mjeseca (31). Međutim, korištenje FRAX-a nije validirano u odraslih osoba mlađih od 40 godina izloženih glukokortikoidima.

## Izazovi u dijagnostici osteoporoze u mlađih osoba

BMD kriteriji za dijagnozu osteoporoze u mlađih odraslih su nejasni. ISCD i IOF preporučuju dijagnozu niskog BMD-a ili osteoporoze na temelju Z-scorea, odnosno T-scorea, u mlađih s jasnim sekundarnim uzrocima (7, 32). Drugi su protiv dijagnosticiranja osteoporoze u odsutnosti osteoporotičnog

prijeloma, tj. prijeloma pri minimalnoj traumi (34). S druge strane, istraživanja o riziku prijeloma uslijed niskog BMD-a mjerena sa  $Z\text{-scoreom} \leq 2$  vrlo su ograničena. Također, važno je znati da odrasli s kroničnom bolešću mogu pretrpjeti osteoporotične prijelome bez obzira na razinu BMD-a na DXA-i (34, 35). Isto tako korištenje FRAX kalkulatora nije validirano za mlađe od 40 godina, a korištenje Garvan kalkulatora rizika za prijelom u mladima od 50 godina (36), što je značajno

ograničenje trenutnih alata za procjenu rizika prijeloma. Zaključno, u postavljanju dijagnoze osteoporozе uvijek treba voditi računa o dobi bolesnika, lijekovima koje bolesnik uzima, pridruženim bolestima, riziku prijeloma i ranijim prijelomima kako bi postavili pravovremenu dijagnozu i liječenjem osigurali najveću korist za bolesnike.

## LITERATURA

- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):1001-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116756.
- Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM i sur. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*. 2009 Sep 1;181(5):265-71. doi: 10.1503/cmaj.081720.
- Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):327-34. doi: 10.1056/NEJMoa022464.
- 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*. 2002 Jan;30(1):251-8. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00653-6.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5.
- Binkley N, Kiebzak GM, Lewiecki EM i sur. Recalculation of the NHANES database SD improves T-score agreement and reduces osteoporosis prevalence. *J Bone Miner Res*. 2005 Feb;20(2):195-201. doi: 10.1359/JBMR.041115.
- Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA i sur. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):453-471. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
- Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM; AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*. 2021 Apr;27(4):379-380. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.001.
- Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4215-22. doi: 10.1210/jc.2006-1178.
- van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep*. 2010 Sep;8(3):131-7. doi: 10.1007/s11914-010-0022-3.
- Kreidieh OI, El-Hajj Fuleihan G. Impact of changes in mortality on FRAX-derived fracture probabilities. *Bone*. 2014 May;62:43-50. doi: 10.1016/j.bone.2014.01.014.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
- Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):839-47. doi: 10.1007/s00198-010-1461-5.
- Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*. 2012 Jun;27(6):1243-51. doi: 10.1002/jbmr.1582. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2319.
- Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS i sur. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int*. 2007 May;18(5):603-10. doi: 10.1007/s00198-006-0290-z.
- Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM i sur. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):301-8. doi: 10.1002/jbmr.556. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2319.
- Schacter GI, Leslie WD. DXA-Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcif Tissue Int*. 2017 Feb;100(2):150-164. doi: 10.1007/s00223-016-0191-x.
- Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool are Potential Supple-

- mentary Tools for the Discrimination of Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *J Clin Densitom.* 2016 Oct;19(4):507-514. doi: 10.1016/j.jocd.2016.04.001.
20. Lester JE, Dodwell D, Horsman JM, Mori S, Coleman RE. Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2006 Jan 16;94(1):30-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6602892.
  21. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC i sur. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734.
  22. Riggs BL, Melton Iii LJ 3rd, Robb RA i sur. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 2004 Dec;19(12):1945-54. doi: 10.1359/JBMR.040916.
  23. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE i sur. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004 Jan;34(1):195-202. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.001. Erratum in: *Bone.* 2006 Apr;38(4):603.
  24. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2013 Jan-Feb;19(1):120-8. doi: 10.4158/EP12059.RA.
  25. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T i sur. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2005 May;32(5):863-9. Erratum in: *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1414. Kanai, Yoshiki [corrected to Kanai, Yoshinori].
  26. Hayashi K, Yamamoto M, Murakawa Y i sur. Bone fragility in male glucocorticoid-induced osteoporosis is not defined by bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2009 Nov;20(11):1889-94. doi: 10.1007/s00198-009-0901-6.
  27. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM.* 2005 Mar;98(3):191-8. doi: 10.1093/qjmed/hci029.
  28. Graeff C, Marin F, Petto H i sur. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2013 Feb;52(2):568-77. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.036.
  29. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A i sur. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1574-1580. doi: 10.1093/rheumatology/kez464.
  30. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):39-48. doi: 10.1007/s00198-015-3211-1.
  31. Leib ES, Saag KG, Adachi JD i sur; FRAX(®) Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). *J Clin Densitom.* 2011 Jul-Sep;14(3):212-9. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.014.
  32. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA i sur; IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2735-48. doi: 10.1007/s00198-012-2030-x.
  33. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK i sur. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1888-96. doi: 10.1210/jc.2004-1629.
  34. Lai EL, Huang WN, Chen HH i sur. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus.* 2019 Jul;28(8):945-953. doi: 10.1177/0961203319855122.
  35. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N i sur. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2018 Jun 13;13(6):e0196113. doi: 10.1371/journal.pone.0196113.
  36. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1431-44. doi: 10.1007/s00198-008-0588-0.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

dr. sc. Ivana Kraljević, dr. med.  
Zavod za endokrinologiju i dijabetes, KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: ivana.kraljevic@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

15. rujna 2022./September 15, 2022

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. rujna 2022./September 20, 2022

