

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Współczesna diagnostyka osteoporozy

Novel diagnostics of osteoporosis

EDWARD CZERWIŃSKI^{1, 2, A, B, D, E}, JOLANTA OSIELENIEC^{2, A, B, D}, JANUSZ BADURSKI^{3, A, B, D-F},
EWA MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA^{4, A, B, D, F}, IWONA CZERWIŃSKA^{2, B, F}

¹ Zakład Chorób Kości i Stawów, WNoZ, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: dr hab. med. Edward Czerwiński

² Krakowskie Centrum Medyczne przy ul. Kopernika 32 w Krakowie
Kierownik: dr hab. med. Edward Czerwiński

³ Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz E. Badurski

⁴ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych
i Metabolicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz A. Wardyn

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Problemem klinicznym osteoporozy (OP) są złamania, zatem celem diagnostyki jest identyfikacja chorych zagrożonych złamaniami. Rozpoznanie osteoporozy według kategorii densytometrycznych WHO z 1994 r. nie spełnia tego wymogu, ponieważ 70% złamań dokonuje się w grupie osób ze wskaźnikiem T-score powyżej -2.5 . Współcześnie, zgodnie z opublikowanymi zaleceniami IOF-2007 i raportem WHO-2008 decyzja terapeutyczna powinna być podejmowana na podstawie obliczenia 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania. Ryzyko to dla danego chorego może być obliczone na podstawie znanego ryzyka populacyjnego, BMD i obecności niezależnych klinicznych czynników ryzyka, jak: niskie BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, obecność złamania bliższego końca kości udowej (bkku) u rodziców, przebyte złamania niskoenergetyczne po 50. r.ż., stosowanie glikokortykosteroidów, reumatoidalne zapalenie stawów, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu. Jako standard proponowane jest obliczanie 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania bliższego końca kości udowej (bkku), ponieważ złamanie to stanowi najpoważniejsze powikłanie osteoporotyczne pociągające za sobą najcięższe skutki kliniczne i ekonomiczne.

Słowa kluczowe: osteoporoza, diagnostyka, ryzyko złamania, czynniki ryzyka, FRAX.

Summary Fractures are the clinical problem of osteoporosis therefore identification of subjects who belong to risk groups is the aim of diagnosis. WHO from 1994 densitometry categories of diagnosis does not fulfill this requirement because 70% of fractures occurs in patients with T-Score value above -2.5 . Currently according to IOF-2007 Guidelines and WHO Report 2008, therapeutic decision should be based on calculation of 10 years absolute risk fracture. For particular patient this risk can be calculated using BMI or BMD and clinical risk factors such as: advanced age, prior fragility fracture, parental history of proximal femur fracture, low BMI, low bone mass, glucocorticosteroids treatment, rheumatoid arthritis, smoking, overuse of alcohol. 10 years absolute risk fracture of proximal femur is proposed as standard because of the most serious clinical and economical consequences.

Key words: osteoporosis, diagnostics, fracture risk, risk factors, FRAX.

Definicja osteoporozy

Pierwsza, powszechnie zaakceptowana definicja osteoporozy, stworzona przez ekspertów WHO w Hongkongu w 1993 r., określa osteoporozę jako: „chorobę układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, zaburzeniem mikroarchitektury i zwiększoną łamliwością” [1, 2]. W 2001 r. grupa ekspertów National Osteoporosis Foundation (NOF) i National Institutes of

Health USA (NIH) na podstawie analizy 2449 pozycji literatury z okresu 1995–1999 opracowała nową definicję, stwierdzającą, że osteoporoza jest: „chorobą szkieletu charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości, co powoduje zwiększone ryzyko złamania. Wytrzymałość kości przede wszystkim odzwierciedla gęstość mineralną w połączeniu z jakością kości” [3]. Na podstawie tych definicji określono następujące kategorie diagnostyczne osteoporozy utrzymane

jako nadal obowiązujące w raporcie WHO-2008 [1, 4, 5].

Kryteria diagnostyczne WHO

Rozpoznanie wartości wskaźnika T lub Z:

- norma (+1,0)–(–1,0),
- osteopenia –1,0 – –2,4,
- osteoporoza \leq –2,5,
- ciężka OP \leq –2,5 i jedno lub więcej złamań.

Należy podkreślić, że osoby z osteoporozą według tych kryteriów mają podwyższone ryzyko złamania, ale stwierdzenie przeciwne, tj. wykluczenie osteoporozy, nie oznacza mniejszego ryzyka złamania, gdyż na ryzyko to składają się też inne, oprócz obniżonej gęstości mineralnej kości (BMD), czynniki.

Metoda pomiaru BMD

Standardem diagnostyki OP jest badanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA – *dual energy x-ray absorptiometry*). W wyniku pomiaru otrzymuje się bezwzględną wartość gęstości mineralnej wyrażoną według masy (BMC – *bone mineral content*). Podzielenie tej liczby przez powierzchnię pomiaru daje gęstość mineralną kości w g/cm^2 (BMD – *bone mineral density*) [4, 6, 7]. Pomiar gęstości mineralnej kości metodą ilościowej tomografii komputerowej (QCT – *quantitative computed tomography*) ma wielką wartość naukową, ale nie jest uznany za badanie standardowe [8]. Badanie z zastosowaniem ilościowej ultrasonografii QUS (*quantitative ultrasonography*) nie określa gęstości mineralnej kości i nie może być stosowane w diagnostyce osteoporozy. Metoda ta może być wykorzystywana do oceny ryzyka złamania [9, 10].

Bezwzględny wynik pomiaru w jednostkach masy – BMD uzupełnia jego porównanie do grupy kontrolnej w postaci wskaźników „T” i „Z”. Wskaźnik T jest liczbą odchyień standardowych od szczytowej masy kostnej w 20.–29. roku życia zdrowych kobiet, której ujemna wartość jest tym większa, im jesteśmy starsi. Zgodnie z rozkładem krzywej Gaussa, tylko 65–70% z nich mieści się w granicach T-score \pm 1,0 odchylenia standardowego od normy, 15% wykazuje BMD w granicach od –1,0 do –2,5, a 0,6% nawet poniżej T-score –2,5, nie wykazując żadnej patologii, może co najwyżej cechą genetyczną [2].

Wskaźnik Z oznacza wielokrotność odchyień standardowych pomiaru danego pacjenta w porównaniu z odpowiadającą mu wiekowo grupą kontrolną, czyli niejako różnicuje normę wieku od choroby. Z-score \leq –1,0 w każdym wieku oznacza niższą od normy wieku masę kostną

i świadczy albo o wadzie genetycznej (bardzo rzadko), albo (najczęściej) o skutkach oddziaływania jakiegoś czynnika (czynnik ryzyka złamania), który doprowadził do utraty masy kostnej i zwiększył ryzyko złamania.

Miejsce pomiaru

Według stanowiska WHO [4], podstawowym miejscem pomiaru BMD jest bkk, ale można też stosować pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Wskaźniki te wykonane metodą DXA w innych lokalizacjach, jak i wykonane innymi metodami, nie są równoważne i nie mogą być stosowane wymiennie. Przyjęto również, że u mężczyzn należy stosować takie same kryteria diagnostyczne. Zalety pomiarów w bkk [11, 12]:

- najlepiej określają ryzyko złamania bkk,
- spadek BMD w tej okolicy ma najwyższy gradient – zatem ma największą wartość diagnostyczną (2,6!; tab. 3),
- jest obecnie standardowym pomiarem do obliczeń 10-letniego absolutnego ryzyka złamania,
- pomiary te są wiarygodne w każdym wieku. Wady pomiaru w bkk [6]:
- zmiany osteoporotyczne pojawiają się znacznie później niż w kręgosłupie,
- trudności we właściwym ustawieniu kończyn w zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych stawu biodrowego.

Pomiar BMD w bliższym końcu kości udowej bkk (szyjce kości udowej)

Panuje powszechna zgodność, że jest to najbardziej wartościowe miejsce pomiaru. Znamienna większość autorów przyjmuje pomiar w regionie szyjki (*neck*) oraz total (obejmujący szyjkę, krętarz i trójkąt Warda). Niektórzy zalecają również badanie w krętarzu (*trochanter*). Istnieje też zgodność, że pomiar w trójkącie Warda nie ma wartości diagnostycznej. W celu rozpoznania przyjmuje się najniższą wartość BMD w jednym z miejsc pomiaru. Pomiary w bkk stosowane są w badaniach klinicznych. Badanie w tym regionie pozwala najdokładniej określić ryzyko złamania i pomiar ten jest konieczny, jeżeli planujemy obliczać bezwzględne ryzyko złamania [6, 11, 13].

Pomiar BMD w kręgosłupie

Powszechnie przyjmuje się średnią wartość pomiaru dla kręgów L₁–L₄ w projekcji PA. Obecnie odstąpiono od oceny kręgów w odcinku L₂–L₄, co uprzednio zalecano z racji częstszych złamań kręgu L₁. Zaletą pomiarów BMD w kręgosłupie jest to, że z racji dużej zawartości kości be-

leczkowej tutaj najwcześniej pojawią się zmiany osteoporotyczne oraz z tego samego powodu – najwcześniej uwidoczną się efekty lecznicze. Pomiar BMD kręgosłupa pozwala najdokładniej przewidzieć złamanie w tej lokalizacji. Pomiar ten stosowane są jako kryterium w badaniach klinicznych. Wadą pomiarów w kręgosłupie są pojawiające się z wiekiem zmiany zwyrodnieniowe, które przez generowanie osteofitów podnoszą wartość pomiaru BMD [6, 11].

Pomiary obwodowe przedramienia

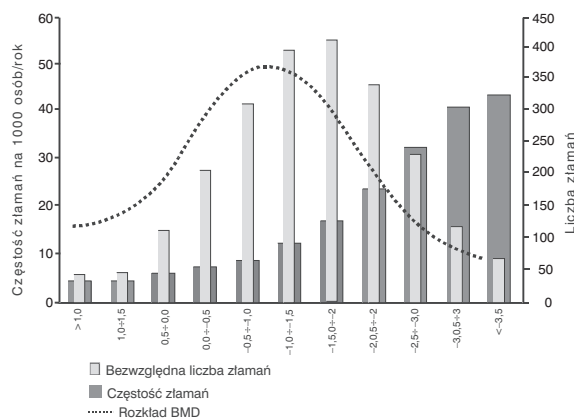
W Polsce największa liczba badań gęstości mineralnej kości dotyczy przedramienia. W większości dane te pochodzą z akcji firm farmaceutycznych promujących leki na osteoporozę. Wbrew obowiązującym zasadom przyjmuje się otrzymany w tych badaniach wskaźnik T jako kryterium rozpoznania osteoporozy i na tej podstawie jest wdrażane leczenie farmakologiczne. Należy podkreślić zasadniczą różnicę w pomiarach przedramienia wykonywanych za pomocą aparatów całego ciała (Hologic, Lunar, Norland) i aparatów obwodowych skonstruowanych wyłącznie do pomiarów przedramienia (DTX-Osteometer-Hologic, PIXI-Lunar, Norland i inne). Interpretacja wyników pomiaru przedramienia jest ściśle uzależniona od okolicy pomiaru i rodzaju aparatu. Z racji różnorodności aparatów w wyborze miejsca należy stosować się do zaleceń producenta.

Osteoporoza a ryzyko złamania

Wyniki wielu badań w ostatnich 8 latach jednoznacznie wykazały, że 50–70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami wskaźnika T, tj. wyższymi niż legendarne $-2,5$. Ilustruje to wykres Siris z 2004 r. (ryc. 1). Na osi poziomej określono poziomy wskaźników T, a częstość i liczbę złamań na osiach pionowych. Częstość złamań wzrasta z obniżeniem się wskaźnika T (oznacza to również wzrost z wiekiem), ale bezwzględna liczba złamań jest największa w przedziale T-score od $-0,5$ do $-1,5$ [14].

Zatem rozpoznanie oparte na podstawie wskaźnika T-score nie tylko nie identyfikuje chorych narażonych na złamanie, ale fałszywie informuje o nieistniejącym ryzyku o osób z prawidłową wartością BMD.

Skoro problemem osteoporozy są złamania, a badanie densytometryczne nie pozwala na odróżnienie osób obciążonych ryzykiem i bez ryzyka, niezbędne jest wprowadzenie innej metody określenia ryzyka złamania. Publikacje z 2000 r.,



Rycina 1. Częstość i liczebność złamań w zależności od rozkładu BMD (wg [14])

podsumowujące doświadczenia ze stosowania kryteriów diagnostycznych WHO z 1994 r., zapoczątkowały odwrót od T-score $-2,5$ jako celu diagnostycznego i wskazania do leczenia [10, 15, 16].

W Polsce badania te były również intensywnie popularyzowane i wartość innych czynników ryzyka niż pomiar BMD wykazał Badurski [17–20]. W bezobjawowej osteoporozie (OP) „nic się nie dzieje, aż do wystąpienia złamania”. Podobnie jak w przypadku zawału mięśnia sercowego, rozpoznanie możliwe jest dopiero po jego dokonaniu. Badania epidemiologiczne jednakże zidentyfikowały czynniki ryzyka przyspieszające wystąpienie złamania lub zawału. Umiejętne wykorzystanie tej wiedzy precyzuje rozmiary zagrożenia i daje lepsze szanse w leczeniu/zapobieganiu. Kiedyś diagnostyka kardiologiczna zagrożenia zawałem opierała się jedynie na podawanych przez chorych w wywiadzie bólach wieńcowych, poziomie cholesterolu i obrazie załamek T w EKG. Obecnie ocenia się całkowite ryzyko zawału, wyrażając je w procentach prawdopodobieństwa w najbliższych 5 latach. Stało się to możliwe po włączeniu do tej oceny wielu czynników ryzyka, jak: palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia itd., z których każdy może stanowić samodzielną przyczynę zawału.

Podobne podejście metodologiczne zastosowano również w osteoporozie, która z natury rzeczy jest wynikiem działania wielu czynników. W tym genetycznych, starzenia się, zmian hormonalnych, diety, jak i oddziaływania na masę kostną zaburzeń w innych narządach. Do tego samo złamanie jest wynikiem nie tylko obniżonej wytrzymałości mechanicznej kości, ale i działającej siły. Pojawia się ono wskutek upadków w prawie 100% złamań obwodowych, a w wypadku złamań kręgosłupa wystarczającą jest siła ciężenia [21].

Stało się zatem oczywiste, że na ryzyko zła-

mania składają się czynniki szkieletowe i pozaszkieletowe. Jeżeli uznamy, że osteoporoza jest „chorobą prowadzącą do złamań”, to nie sposób ograniczyć jej tylko do czynników szkieletowych.

Czynniki ryzyka złamania

Istnieje wiele czynników ryzyka złamania udokumentowanych w pracach naukowych, które niezależnie od wieku i BMD samodzielnie określają wzrost ryzyka złamania (ryzyko względne – RW). Decyzja, które z nich przyjąć do obliczeń ryzyka złamania, jest trudna. Zasadniczym przełomem było ogłoszenie wyników pracy grupy roboczej WHO pod kierunkiem Kanisa, która przeanalizowała występowanie złamań w populacyjnych badaniach prospektywnych (Epidos, Ofely, CaMoS, EVOS/EPOS, Hiroshima, Rochester, Sheffield, Rotterdam, Kupio, Gothenburg I, Gothenburg II, DOES [4]). W sumie zebrano dane dla 59 232 pacjentów, u których wystąpiło 5444 złamań, w tym 3495 złamań osteoporotycznych i 957 złamań bkku.

Na tej podstawie określono wysoką znamienność statystyczną dla następujących klinicznych czynników ryzyka złamania: wiek, płeć, BMD bkku, przebyte złamanie po 50. r.ż., niska masa ciała (BMI – *body mass index*), reumatoidalne zapalenie stawów, złamanie bkku u rodziców, przewlekłe zażywanie glikokortykosteroidów, aktualne palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu (więcej niż 2 jednostki dziennie). Obecność każdego z tych czynników, niezależnie od BMD, zwiększa ryzyko złamania o określony współczynnik zwany ryzykiem względnym (RW – *relative risk RR*). Zestawienie tych czynników wraz z odpowiadającymi im wartościami RW przedstawia tabela 1.

Wartość ryzyka względnego (RW) wskazuje, jak dalece rośnie zagrożenie złamaniem u osoby obciążonej danym czynnikiem ryzyka w porównaniu z ryzykiem w populacji nieobciążonej danym czynnikiem. Zrozumiałe, że tym większe jest ryzyko złamania, im więcej takich czynników jednocześnie oddziałuje u danej osoby.

Za schorzenia będące wtórną przyczyną osteoporozy i w istotny sposób zwiększające ryzyko złamania, ale w sposób zależny od BMD, uznano nieleczony hipogonadyzm u mężczyzn i kobiet, nieswoiste choroby zapalne jelit, przedłużone unieruchomienie (po urazach rdzenia kręgowego, choroba Parkinsona, dystrofia mięśni), cukrzyca typu 1, choroby tarczycy (głównie nieleczona nadczynność tarczycy).

Po wielu dyskusjach przyjęto, że najlepiej ryzyko złamania określa bezwzględne ryzyko złamania (RB – *absolute risk* – AR), na które składają się wartości ryzyka populacyjnego (RP) i wartości ryzyka względnego poszczególnych czynników ryzyka złamania (RW). Uznano, że najbardziej wiarygodną jest ocena ryzyka złamania w perspektywie 10-letniej (RB-10). Za standardowe miejsce złamania, dla którego oblicza się RB-10, przyjęto złamanie bkku, ponieważ złamanie w tym miejscu jest najcięższym powikłaniem osteoporozy w aspekcie klinicznym i ekonomicznym, a zarazem jest najdokładniej ewidencjonowane w lecznictwie [22, 23]. Niemniej jednak nie można ignorować ryzyka złamania kręgosłupa ani innych poważniejszych złamań pozakręgowych, jak: dalszego końca przedramienia, bliższego końca ramienia, miednicy, żeber, bliższego końca piszczeli.

Daną wyjściową do obliczenia bezwzględnego ryzyka złamania (RB) jest ryzyko populacyjne (RP). Podlegamy mu wszyscy, a jego wielkość nieuchronnie zwiększa się z wiekiem. Równoległe z obniżaniem aktywności fizycznej masa mięśniowa i sprawność ruchowa maleją, zaś podatność na upadki wzrasta, a ryzyko i częstość złamań rośnie. Jednocześnie skutkiem tych i innych czynników obniża się masa kostna. Te dwa czynniki, kostny i pozakostny, determinują rozmiary zagrożenia złamaniem. Ryzyko to określa się dla danej populacji na podstawie występowania złamań w badaniach prospektywnych.

Do czasu publikacji badań z innych krajów za wzór do obliczeń przyjęto dane z prospektywnego badania epidemiologicznego dotyczącego złamań przeprowadzonego w Szwecji [22], wskazującego na rosnące osobnicze prawdopodobieństwo złamania w perspektywie najbliższych 10 lat

Tabela 1. Niezależne, kliniczne czynniki ryzyka złamania i odpowiadające im wartości ryzyka względnego złamania bkku (RW) – (wg WHO [4])

Czynniki ryzyka	RW
Uprzednio przebyte złamanie po 50. r.ż. po niewielkim urazie	1,85
Złamania biodra u rodziców	2,27
Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami	2,31
Niski wskaźnik masy ciała (BMI)	przy BMI = 20; RW = 1,95
Reumatoidalne zapalenie stawów	1,95
Aktualne palenie tytoniu	1,84
Nadużywanie alkoholu (> 2 jednostki/dobę)	1,68

Tabela 2. 10-letnie ryzyko złamania boku w populacji kobiet i mężczyzn w różnym wieku (RP-10) (wg [22])

Kobiety/wiek	45	50	55	60	65	70	75	80	85
Ryzyko (RP-10)	0,4	0,6	1,2	2,3	3,9	7,3	11,7	15,5	16,1
Mężczyźni/wiek	45	50	55	60	65	70	75	80	85
Ryzyko (RP-10)	0,5	0,8	0,8	1,2	2,1	3,4	5,9	7,6	7,1

i mówiące o tzw. ryzyku populacyjnym złamania (RP-10), co przedstawione zostało w tabeli 2.

Krzywa wzrostu RP-10 oznacza, że w wieku 50–59 lat jedna na 333 kobiet dozna złamania boku, w wieku 60–69 lat jedna na 42, 10 lat później jedna na 13, a powyżej 80. roku życia już co szósta. Taka jest częstość złamań. Liczebność natomiast, np. w tej samej, dziewiątej dekadzie życia kobiet, jest kilkakrotnie mniejsza niż pań sześćdziesięcioletnich i siedemdziesięcioletnich, zatem bezwzględna liczba złamań w populacji kobiet po menopauzie największa jest w młodszej i liczniejszej populacji [24].

Na podstawie powyższych danych dotyczących czynników ryzyka złamania został opracowany przez WHO [4] algorytm obliczania 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania – FRAX™ (WHO Fracture Risk Assessment Tool) zarówno dla wystąpienia złamania boku, jak i jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego, dostępny na stronie <http://shef.ac.uk/FRAX>.

Można skorzystać z algorytmu w postaci elektronicznego kalkulatora, gdzie po wpisaniu podstawowych danych pacjenta (wiek, płeć, masa cia-

ła, wzrost) oraz zaznaczeniu istniejących czynników ryzyka złamania uzyskuje się wynik RB-10 zarówno złamania boku oraz jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego. Uproszczoną wersję obliczania RB-10 stanowią tabele uwzględniające liczbę czynników ryzyka, wiek i płeć oraz BMD (T-score), a przy jego braku BMI (*body mass index*).

Poniżej przykłady tabel dla obliczenia RB-10 wystąpienia złamania boku u kobiet po 65. r.ż. przy znanej wartości BMD szyjki kości udowej (tab. 4) oraz przy znanym BMI (bez BMD) (tab. 5). Tabele dla pozostałych grup wiekowych dostępne są na wspomnianej stronie FRAX.

Inne czynniki ryzyka złamania

Chociaż nie wykazano w stopniu statystycznie znamionym niezależnego wpływu na zwiększenie ryzyka złamań, czynnikami niekorzystnie oddziałującymi na metabolizm kości są:

- mała aktywność fizyczna, szczególnie z zaburzeniem koordynacji mięśniowo-nerwowej i ze skłonnością do upadków;

Tabela 3. Wzrost RW wystąpienia złamania w lokalizacji, w której przeprowadzono badanie BMD u kobiet, w miarę spadku BMD o każde T-score –1,0 (tzn. o 1,0 SD, odchylenia standardowego, spadku BMD poniżej średniej wieku) (wg [25])

Miejsce pomiaru	Złamanie przedramienia	Złamanie sz.k.u.	Złamanie kręgu	Złamania wszystkie
Przedramię (część dystalna)	1,7	1,8	1,7	1,4
Szyjka kości udowej (sz.k.u.)	1,4	2,6	1,8	1,6
Kręgosłup	1,5	1,6	2,3	1,5

Tabela 4. 10-letnie bezwzględne ryzyko wystąpienia złamania boku (%) przy znanym BMD T-score w zakresie szyjki kości udowej u kobiet po 65. r.ż. w populacji UK

Liczba klinicznych czynników ryzyka złamania	BMD T-score (szyjka kości udowej)					
	-4,0	-3,0	-2,0	-1,0	0	1,0
0	14	5,1	1,7	0,6	0,2	0,1
1	21	7,7	2,7	0,9	0,3	0,1
2	30	11	4,0	1,4	0,5	0,2
3	41	17	6,1	2,2	0,8	0,3
4	54	24	9,0	3,2	1,2	0,4
5	67	33	13	4,8	1,8	0,6
6	79	45	19	7,0	2,6	1,0

Źródło: <http://shef.ac.uk/FRAX>.

Tabela 5. 10-letnie bezwzględne ryzyko wystąpienia złamania bkku (%) przy znanym BMI (bez BMD) u kobiet powyżej 65. r.ż. w populacji UK

Liczba klinicznych czynników ryzyka złamania	BMI (kg/m ²)					
	15	20	25	30	35	40
0	4,1	2,3	1,3	1,0	0,8	0,6
1	7,2	4,1	2,3	1,8	1,4	1,1
2	12	7,1	4,0	3,1	2,4	1,9
3	20	12	6,9	5,4	4,2	3,3
4	31	19	12	9,1	7,1	5,5
5	45	31	19	15	12	9,3
6	62	46	30	24	19	15

Źródło: <http://shef.ac.uk/FRAX>.

- zły ogólny stan zdrowia ze współdziałaniem chorób przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka), pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc, przewlekłej niewydolności nerek; niedożywienie, szczególnie z niedoborami białka, wapnia i witaminy D (w tym długotrwały brak ekspozycji skóry na światło słoneczne).

Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej

Zebranie wywiadu i badanie fizykalne zazwyczaj pozwala na identyfikację pacjentów zagrożonych złamaniem (screening selektywny) wskutek osteoporozy pierwotnej (niedobór estrogenów, starzenie się ustroju) lub osteoporozy wtórnej (inne znane przyczyny) już przez lekarza opieki podstawowej. Podejrzenie osteoporozy wtórnej jest podstawą do bezpośredniego kierowania tych osób do dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego – w zależności od choroby podstawowej.

Przy braku konsensusu co do rodzaju i zakresu diagnostyki laboratoryjnej niskiej masy kostnej u osób bez wywiadu i cech klinicznych, wskazujących na jej przyczynę (asymptomatyczni), pozostają do wykorzystania doświadczenia klinicystów w ustalaniu przyczyn niskiej masy kostnej (różnicowanie najczęstszych uogólnionych osteopatii, tj. osteoporozy pierwotnej z osteomalacją, pierwotną i wtórną nadczynnością przytarczyc, szpiczakiem mnogim) [26–28].

W świetle danych z literatury i doświadczeń własnych, uwzględniając dostępność i koszt badań dodatkowych u każdego chorego ze zmniejszoną gęstością mineralną kości, należy wykonać badania laboratoryjne. Rozpocząć należy od badań podstawowych krwi oraz tradycyjnych badań biochemicznych oceniających gospodarkę wapniową (pierwszego rzutu), a w uzasadnionych przypadkach prowadzić dalszą diagnostykę, wy-

korzystując badania laboratoryjne specjalistyczne (drugiego rzutu).

Badania podstawowe (1. rzutu):

- OB, morfologia,
- fosfataza zasadowa, kreatynina,
- kalcemia, fosfatemia,
- dobowe wydalanie wapnia z moczem.

Badania specjalistyczne (2. rzutu):

- PTH,
- 25(OH)D,
- białko monoklonalne.

Wysokie wartości odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) nakazują prowadzenie badań w kierunku szpiczaka mnogiego (tab. 6). Hiperkalcemia sugeruje przede wszystkim pierwotną nadczynność przytarczyc lub chorobę nowotworową, często o przebiegu skąpo- lub bezobjawowym. Hipokalcemia u osoby z obniżoną masą kostną przemawia za osteomalacją. Hipofosfatemię stwierdza się najczęściej w osteomalacji i pierwotnej nadczynności przytarczyc. Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy krwi u chorego z prawidłową czynnością wątroby może występować w osteomalacji, przy zaawansowanych zmianach kostnych – w pierwotnej nadczynności przytarczyc i szpiczaku mnogim. Zwiększone wydalanie wapnia z moczem (UCa/24 godz.) towarzyszy chorobom przebiegającym z hiperkalcemią, tj. pierwotnej nadczynności przytarczyc i szpiczakowi mnogiemu. Hiperkalciuria przy prawidłowym stężeniu Ca w surowicy krwi wskazuje na hiperkalciurię samoistną. Hipokalciuria może występować u osób z osteomalacją wskutek niedoboru witaminy D. Oznaczenie aminotransferaz i kreatyniny jest pomocne w ujawnieniu przewlekłej patologii wątroby i nerek, skutkujących rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc i zmianami kostnymi; ułatwiają one też dobór właściwego leczenia i dawkowanie leków) [29–32].

Jeśli u osób z obniżonym BMD badania podstawowe są nieprawidłowe, to należy wykonać dodatkowe badanie specjalistyczne (2. rzutu)

Tabela 6. Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej

Rozpoznanie	Osteoporoza	Osteomalacja	Pierwotna nadczynność przytarczyc	Wtórna nadczynność przytarczyc	Szpiczak mnogi
OB	N	N	N	N	↑↑
Kalcemia	N	↓N	↑	↓N	↑N
Fosfatemia	N	↓↓	↓	↑N	↑N
Fosfataza zasadowa	N	↑	↑	↑N	↑N
UCa/24 godz.	N	↓N	↑	↓N	↑N
PTH	N	↑	↑	↑	↓N
25 (OH)D	N	↓N	↓N	↓N	N
Białko monoklonalne	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

ukierunkowane na rozpoznanie konkretnej choroby (PTH – nadczynność przytarczyc, białko monoklonalne – szpiczak mnogi, 25 (OH)D – osteomalacja z niedoboru witaminy D) [26, 32–34].

Strategia diagnostyki ryzyka złamania

Podstawą strategii diagnostyki ryzyka złamania jest identyfikacja chorych z czynnikami ryzyka złamania, szczególnie tymi najbardziej istotnymi podanymi przez WHO [4], wymienionymi w tabeli 1, następnie przypisanie badanej osobie odpowiedniego poziomu ryzyka, tj. obliczenie RB-10 wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej lub innych poważnych złamań osteoporotycznych. Pozwala to na zakwalifikowanie pacjenta do jednego z trzech poziomów zagrożenia (bliższy koniec kości udowej) (ryc. 2):

- **wysokiego** – powyżej 14%, wymagającego leczenia niezależnie od poziomu masy kostnej (ale BMD może być mierzona, w przypad-

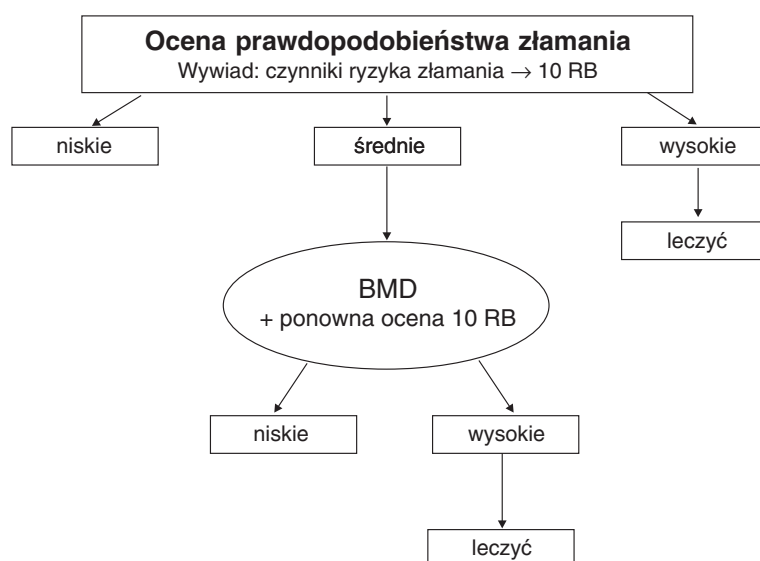
ku jej monitorowania w trakcie leczenia lub w zamiarze zastosowania leku, który wykazuje swoją skuteczność tylko przy niskim BMD),

- **średniego** – między 8–14%, w którym BMD może przesądzić o przesunięciu poziomu zagrożenia albo w dół, albo w górę i zdecydować o potrzebie leczenia,
- **niskiego** – poniżej 8%, niewymagającego interwencji ani dodatkowych badań.

Podany próg interwencji leczniczej jest wynikiem ugody i opracowań różnych grup eksperckich i uwzględnia RB-10 złamania bliższego końca kości udowej [35].

Europejska Agencja Medyczna (European Medicine Agency) [36], opierając się na stwierdzonej częstości występowania złamań w grupach placebo w ramach przeprowadzonych badań klinicznych [25], zaleca, by kryterium włączeniowym do badań nad nowymi lekami były następujące poziomy 10-letniego ryzyka złamania:

- bkku 5–7,5%,
- poważniejsze złamania pozakręgowo 10–15%,
- kręgosłupa 15–20%.



Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostycznego i kwalifikacji do leczenia

Wnioski

Celem diagnostyki osteoporozy jest określenie ryzyka złamania. 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania można obliczyć na podstawie algorytmu FRAX™, który uwzględnia badanie densytometryczne lub BMI i kliniczne czynniki ryzyka złamania. Badanie densytometryczne może

wskazać osoby z podwyższonym ryzykiem złamania, niestety prawidłowy wynik badania DXA go nie wyklucza.

Informacje. Algorytm FRAX w j. polskim dostępny jest na stronie www.pfo.pl. Informacje o osteoporozie i ryzyku złamania dostępne są na Polskim Portalu Osteoporozy: www.osteoporoza.org.

Piśmiennictwo

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–650.
2. World Health Organization. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Technical Report Series 843, Geneva 1994.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785–794.
4. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008). *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK.
5. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 9: 399–428.
6. Black GM, Wahner HW, Fogelman I. *The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice*. London: Martin Dunitz Ltd; 1999.
7. Czerwiński E, Lorenc R, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Med po Dypl* 2006; 4(06): 1–10.
8. Martin JC, Campbell MK, Reid DM. A comparison of radial peripheral quantitative computed tomography, calcaneal ultrasound, and axial dual energy X-ray absorptiometry in women aged 45–55 yr. *J Clin Densitom* 1999; 2(3): 265–273.
9. National Osteoporosis Foundation: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8(Suppl. 4): 9.
10. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 192–202.
11. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004 Spring; 7(1): 1–6.
12. Ito M, Nishida A, Kono J et al. Which bone densitometry and which skeletal site are clinically useful for monitoring bone mass. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 959–964.
13. Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European foundation for osteoporosis and bone disease. The Scientific Advisory Board and the Board of National Societies. *Osteoporosis Int* 1996; 6(3): 256–261.
14. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164(10): 1108–1112.
15. Black DM. Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2000; 11(Suppl. 12): S58.
16. Kanis JA. Diagnostic criteria for osteoporosis – where do we stand? *Osteoporosis Int* 2001; 12(Suppl. 1): S1.
17. Badurski JE, Nowak NA, Dobreńko A i wsp. Przełomowy rok 2000 w dziedzinie osteoporozy: czy ważniejsze jest wypełnienie kryterium rozpoznania osteoporozy, czy rozpoznanie zagrożenia złamaniem? *Post Osteoartrol* 2001; 12: 41–53.
18. Badurski JE. Zasady diagnostyki i leczenia osteoporozy i ryzyka złamań oraz leczenia farmakologicznego. *Post Osteoartrol* 2001; 12(Supl. 1): 144–179.
19. Badurski JE. Co diagnozujemy i co leczymy – zagrożenie złamaniami czy „osteoporozą”? *Post Osteoartrol* 2002; 13: 1–7.
20. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy – czerwiec 2002. *Post Osteoartrol* 2002; 13: 9–10.
21. Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002 May; 18: 359.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 989–995.
23. Badurski JE. *Osteoporoza a złamania*. Warszawa: Blackhorse Scientific Publishers; 2003.
24. Nowak NA, Badurski JE, Supronik J i wsp. Epidemiologia osteoporozy u kobiet w aglomeracji Białegostoku (BOS), I. Gęstość kości a złamania. *Post Osteoartrol* 2003; 14: 1–5.
25. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312: 1254–1259.
26. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, scrinning, prevention and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 662–672.

27. Freitag A, Barzel US. Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 2002; 48: 98–102.
28. Wagman RB, Maracus R Editors. Beyond bone mineral density: navigating the laboratory assessment of patients with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4429–4430.
29. Ross PD, Kress BC, Parson RE et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 76–82.
30. Giannini S, Nobile M, Carbonare LD et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 209–213.
31. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
32. Lata PF, Elliot ME. Patients assessment in the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Nutr Clin Proc* 2007; 22: 261–275.
33. Rajeswaran C, Spencer J, Barth JH, Orme SM. Utility of biochemical screening in the context of evaluating patients with a presumptive diagnosis of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(3): 362–365.
34. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431–4437.
35. Johnell O. *When is intervention worthwhile in osteoporosis*. Fifth Baltic Bone & Cartilage Conference in Naantali. Finland; 2005.
36. EMEA European Medicines Agency. *Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis*. London, 16 Nov 2006, oc.Ref.CPMP/EWP/552/95, Rev. 2.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Edward Czerwiński
Zakład Chorób Kości i Stawów
Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 32
31-501 Kraków
Tel.: (012) 430-32-09
Fax: (012) 430-32-17
E-mail: czerwinski@kcm.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.