

ДИАГНОСТИКА НА ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРАНАТА ОСТЕОПОРОЗА**Цв. Петранова**

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

DIAGNOSIS OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS**Tz. Petranova**

Clinic of Rheumatology, University Hospital "Sv. Iv. Rilski", Medical University – Sofia

Резюме:	Хроничното приложение на глюкокортикоиди (ГК) води до нарушение на костната здравина и настъпване на вторична остеопороза. Глюкокортикоид-индуцираната остеопороза (ГИО) се различава от постменопаузната (ПМО) по редица патогенетични и хистоморфологични характеристики, което е причина за забавяне на диагнозата. Несъответствието между промените в количеството и качеството на костта значително затруднява оценката на фрактурния риск. При всички пациенти, провеждали хронично лечение с ГК, трябва да се подозира GIO. Изследванията включват задълбочен клиничен преглед на болния, рутинни и специфични лабораторни показатели, рентгенографии, както и оценка на костната плътност и микроархитектура.
Ключови думи: Адрес за кореспонденция:	диагноза, глюкокортикоид-индуцирана остеопороза, КМП, TBS <i>Д-р Цветанка Петранова, Клиника по ревматология, МУ, ул. „Урвич“ № 13, 1612 София</i>
Summary:	Chronic administration of glucocorticoids (GC) leads to disturbances in bone strength and the occurrence of secondary osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) differs from the postmenopausal osteoporosis (PMO) in a number of pathogenetic and histomorphological features, what is the reason for the delay in diagnosis. The discrepancy between the changes in the quantity and quality of bone considerably hampers the assessment of fracture risk. GIO must be suspected in all patients under chronic GC treatment. The examination includes a careful clinical evaluation of the patient, routine and specific laboratory tests, radiographs, as well as the assessment of bone density and microarchitecture.
Key words: Address for correspondence:	diagnosis, glucocorticoid-induced osteoporosis, BMD, TBS <i>Tzvetanka Petranova, M. D., Clinic of Rheumatology, Medical University, 13, Urvich St., Bg – 1612 Sofia</i>

Широката употреба на глюкокортикоиди (ГК) в различни сфери на медицината повиши честотата на глюкокортикоид-индуцираната остеопороза (ГИО) и свързаните с нея фрактури. GIO се различава от постменопаузната остеопороза (ПМО) по редица патогенетични и хистоморфологични характеристики, което води до забавяне поставянето на диагнозата. Оценката на риска при пациенти, приемащи ГК, е значително затруднена поради несъответствието между промените в количеството и качеството на костта.

При всеки пациент, провеждал хронично лечение с ГК, трябва да се подозира GIO. Повечето съвременни становища се обединяват около мнението, че рискът за развитие на вторична остеопороза става съществен при приложение на 7,5 mg/дн. преднизон или негов еквивалент в рамките на 3 месеца и повече.

Изследванията включват задълбочен клиничен преглед на болния, лабораторни методи, оценка на костната плътност и микроархитектура, рентгенографии.

АНАМНЕЗА И ФИЗИКАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Добре снетата анамнеза и прецизното физикално изследване са важна предпоставка за правилната и навременна диагноза [10, 13]. Анамнестичните данни са от голямо значение за оценка на риска от развитие на GIO. Постменопаузният статус и напредналата възраст, съпътстващите хронични възпалителни и автоимунни заболявания, ендокринни болести, бъбречна недостатъчност, трансплантациите, както и приемът на редица медикаменти, определят по-висок риск [11, 20, 36, 42]. Важно е да се получи информация и за дозата и продължителността на ГК лечение [11].

При клиничния преглед има редица белези, които насочват към ятрогенен хиперкортицизъм – facies lunata, централен тип затлъстяване, миопатия, отоци, кожни промени, включващи наличието на стрии, кожна атрофия, с множество екхимози. Хроничното лечение с ГК често води до очни заболявания (глаукома, катаракта), артериална хипертония, невро-психични промени (депресия, нарушения в съня). Причи-

нява и хипогонадизъм, проявяващ се с промени в окосмяването и външните полови белези, намалено либидо, нарушен фертилитет, промени в менструалния цикъл при жените [19, 26].

На табл. 1 са обобщени данните от анамнезата и клиничния преглед, насочващи към изследване за ОП.

ЛАБОРАТОРНИ И ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Препоръчителните лабораторни и инструментални изследвания за диагнозата на ГИО са отразени в табл. 2.

Лабораторната оценка включва както рутинно изследвани показатели – ПКК, проби за чернодробна и бъбречна функция, общ белтък, албумин, серумен калций и фосфор, алкална фосфатаза, калций и фосфор/24-часова урина, така и серумна електрофореза, редица хормони и маркери за костна обмяна – серумни нива на 25-ОН/vitamin D, TSH, PTH, естрадиол при жени-

те и общ свободен тестостерон при мъжете, маркери за костно изграждане и разграждане [1, 2].

Ефектите на ГК върху костния метаболизъм рефлектират в определени промени на биохимичните маркери за костна обмяна [37, 40]. Те се характеризират предимно с ниски нива на маркерите за костно изграждане. Редукцията на остеокалцина е по-чувствителен показател за установяване на потиснатото костно формиране в сравнение с костната фракция на алкалната фосфатаза. Понижението на серумния остеокалцин се установява в рамките на няколко часа след приложението на ГК, като възлиза на до 30% от стойностите преди лечението. Степента на намаление е сигнификантно дозозависима и служи за индикатор на размера на потискане на ОБ активност. От значение е и продължителността на лечението [18, 35, 40]. Маркерите за костна резорбция се покачват при приложение на високи дози ГК, след което се връщат към нормални стойности при редуциране на дозата [37].

Таблица 1. Анамнестични и физикални данни, насочващи към изследване за ГИО

Анамнеза	Пол и възраст
	Анамнеза за ОП и/или нискоенергийни фрактури
	Анамнеза за ОП и фрактури в семейството
	Анамнеза за алергия, ревматични, гастроинтестинални, белодробни, бъбречни, кожни, ендокринни, хематологични заболявания, трансплантация
	Прием на калций и витамин D
	Прием на алкохол и тютюнопушене
	Физическа активност
	Хронична употреба на антиконвулсанти, хепарин, имunosупресори, инхибитори на протонната помпа; лечение с ароматазни инхибитори; провеждане на андроген-депривационна терапия
	Менархе, менструални нарушения, постменопаузен статус при жените Промени в либидото при мъжете
Физикално изследване	Луновидно лице, централен тип затлъстяване, отоци, кожна атрофия, стрии, екхимози, микоза
	Глаукома, катаракта
	Артериална хипертония
	Миопатия, характеризираща се с проксимална мускулна слабост и миалгии; крампи
	Нарушено телесно и пубисно окосмяване, гинекомастия, темпорална плешивост, намален обем на тестикулите и простатната жлеза

Таблица 2

Лабораторни изследвания	ПКК, СУЕ, електрофореза на серум, белтък на Wence Jones (за изключване на анемия, моноклонална гамапатия)
	Тестове за чернодробна функция (за изключване на хронично чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол)
	Урея, креатинин, креатининов клирънс (за изключване на хронично бъбречно заболяване)
	Калций, фосфор в серум и в 24-часова урина, алкална фосфатаза, албумин (за изключване на първичен хиперпаратиреоидизъм, злокачествено заболяване, болест на Пейджет, остеомаляция)
	Серумен 25-ОН-витамин D (за изключване на витамин D дефицит)
	Маркери за костна обмяна – остеокалцин, кост-специфична алкална фосфатаза, procollagen type I extension propeptides
	Маркери за костна резорбция – хидроксипролин, Dpd, β -cross/Laps, type I collagen telopeptides
	PTH, TSH, общ и свободен тестостерон, естрадиол, лутеинизиращ хормон, пролактин, феритин (за изключване на първичен хиперпаратиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипогонадизъм)
	IgA антигъканни транслугтаминазни антитела или IgA ендомизииални антитела (за изключване на цъолиакция)
Инструментални изследвания	DXA – гръбнак, бедрена кост
	КТ (количествена)
	X-ray
	TBS

ОЦЕНКА НА КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ

Измерването на КМП с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) остава златен стандарт за диагноза на ОП преди настъпването на фрактурите. Според дефиницията на СЗО диагнозата ОП се поставя въз основа на измерването на КМП с централна DXA. Класификацията на СЗО се базира на праговете на T-score, разработени за постменопаузни жени от бялата раса.

Дефиниция на СЗО за праговете на КМП:

- нормална: T-score > -1.0 SD
- остеопения: T-score < -1.0 SD < -2.5 SD
- остеопороза: T-score ≤ -2.5 SD
- тежка остеопороза: T-score ≤ -2.5 SD и преживяна остеопорозна фрактура.

Към инструменталните методи за ранна оценка на промените в костната плътност се включва и количествената компютърна томография (QCT), но тя няма широко приложение поради голямото лъчево натоварване и по-високата цена [22]. С DXA се измерват кортикална и трабекуларна костна плътност, докато QCT се използва основно за оценка на трабекуларната кост [5, 7]. КМП, измерена чрез DXA, служи също за оценка на фрактурния риск и мониториране на ефекта от лечението [2, 5, 16, 42].

С диагностична цел се препоръчва измерването на следните зони:

- лумбален гръбнак (предно-задна проекция)
- проксимален фемур
- предмишница, само ако прешленните тела в предно-задна проекция или проксимален фемур не могат да бъдат измерени или правилно интерпретирани [5, 15].

Диагнозата ОП се базира на най-ниската измерена стойност на прешленни тела (lumbar spine), бедрена шийка (femur neck), цяло бедро (total femur) или предмишница (1/3 проксимален радиус) [2, 4, 6].

Контролни измервания на КМП (DXA) се препоръчват:

- При лекувани пациенти за проследяване на ефекта от провежданото лечение. Задържането или покачването на КМП се приемат като добър терапевтичен отговор.

- При нелекувани пациенти за определяне на размера на костната загуба. Бързата костна загуба е индикация за започване на лечение и се асоциира с повишен риск от счупване.

Повторните измервания трябва да се провеждат на същия апарат и в същата зона, на която са извършени изходните. Интервалите между измерванията на КМП се определят спрямо клиничния статус на пациентите – обикновено една година след започване или смяна на терапията, и на по-големи интервали, когато терапевтичният ефект е стабилен. При обстоятелства, свързани

с бърза костна загуба, като ГК терапия, се препоръчват по-кратки интервали [5, 41].

За диагностициране на ГИО е особено подходящо латералното DXA изследване, с което се оценява предимно КМП на прешленното тяло [5, 21, 38]. При наличие на артефакти (изразена спондилоартроза, изкривяване на гръбнака, фрактури, калцификати в аортата) се използва измерването на бедрената шийка [5, 15].

Поради несъответствието между количеството и качеството на костта при ГИО описаните методики за оценка на КМП (DXA, QCT) не са особено чувствителни за идентифициране на пациенти с риск от счупване [8, 9, 11, 36]. Това е демонстрирано при постменопаузни жени, провеждащи лечение с ГК, които имат по-висок фрактурен риск спрямо постменопаузни жени със същата КМП, но без ГК терапия [41].

По тази причина границата за T-скор от < -2.5, която е приета за диагностициране на ПМО, не се приема за оценка на фрактурния риск при пациентки на ГК терапия. При тях фрактурите настъпват при стойности на T-скор, по-високи от -2.5 [29].

В Европа стойност на T-скор -1.5 се приема като гранична за ГИО. Американската колегия по ревматология (ACR) определя T-скор (-1,0) за разграничаване на „нормална“ от „ненормална“ КМП при пациенти на ГК лечение. ACR препоръчва изходно измерване преди започване на ГК терапия, която ще продължи повече от 6 месеца и контролни измервания на 6- или 12-месечни интервали, в зависимост от това дали се провежда превантивна терапия по отношение на костната загуба [14].

ОЦЕНКА НА ПРЕШЛЕННИТЕ ФРАКТУРИ

Конвенционално рентгеново изследване

Класическото рентгеново изследване е от полза за установяване на вече настъпили вертебрални фрактури, които често протичат безсимптомно и се откриват случайно при рентгенографии по друг повод [5, 12].

Използват се профилни проекции на торакален и лумбален отдел на гръбначния стълб. При повечето полуколичествени методи за оценка на прешлените се измерва вертикалният им размер по предния ръб, по средата и по задния ръб. Ако стойностите се различават помежду си с ≥ 20%, се приема, че е налице фрактура, която в зависимост от стойностите на процентната промяна се градира в различни степени.

Като „златен“ стандарт за оценка на вертебралните фрактурни деформации се определя въведеният от Harry Genant полуколичествен морфометричен метод [2, 4, 5].

Според него всеки прешлен от Th4 до L4 се оценява визуално по четиристепенна скала:

- Степен 0 – нормален прешлен
- Степен 1 (лека деформация) – редуция на височината с 20-25%
- Степен 2 (средно тежка деформация) – редуция на височината с 25-40%
- Степен 3 (тежка деформация) – редуция на височината с над 40%.

Според вида на деформацията се различават няколко типа прешленни фрактури – симетрични, клиновидни, биконкавни, компресионни, симетрични трансверзални.

Оценка на прешленните фрактури с DXA (Vertebral Fracture Assessment, VFA)

VFA е метод за откриване на прешленни фрактури чрез DXA. Оценка на прешлените е зрителна и морфометрична. Диагностицирането на счупванията се извършва по същия начин като при конвенционалните рентгенограми, като се използва полуколичественият метод на Harry Genant [2, 3].

ОЦЕНКА НА КОСТНАТА МИКРОАРХИТЕКТУРА

Ниската КМП е всеобщо призната като рисков фактор за фрактури [2, 3, 14]. Въпреки това 1/3 от счупванията са при жени, които нямат ОП според праговете на T-score, определени от СЗО [4, 5]. Доказано е, че при пациентите на ГК лечение голяма част от фрактурите натъпват независимо от промените в КМП.

Причината за това е наличието и на други фактори, определящи костната здравина и фрактурния риск, като един от най-важните е микроархитектурата на костта [39].

Оценката на костната микроархитектура е трудно осъществима в рутинната клинична практика. Най-информативно е хистоморфометричното изследване на биопсии от илиачна кост, но това е инвазивен метод, който не е приложим в ежедневието. Съществуват съвременни неинвазивни техники, които включват:

- Количествена, високоразделна компютърна томография (HRQCT) на крайници, най-често radius и tibia.
- Количествена, високоразделна компютърна томография на биоптат
- Микроскопска хистоморфометрия с модерен софтуер за:
 - трабекуларни измервания на светло поле;
 - флуоресцентно изследване на трабекулите;
 - измерване на широчината на трабекуларната стена;
- ядреномагнитен резонанс на периферни кости (най-често radius) за оценка на микроархитектурата.

Описаните методи имат висока цена, изискват продължителност на изследването, част от тях са свързани с голямо лъчево натоварване и неудобство за пациента.

В последните години се наложи нова методика за ефективна, неинвазивна клинична оценка на костната микроархитектура – Trabecular Bone Score (TBS), която може да диференцира две 3-измерни микроархитектури, показващи еднаква костна плътност, но различни трабекуларни характеристики [9].

TBS се изчислява директно от същото DXA изследване и може да се сравнява със стойностите на КМП, тъй като и двата параметъра оценяват един и същ регион от костта [23].

Установени са сигнификантни корелации между TBS и основни 3D параметри на костната микроархитектура – интертрабекуларно разстояние, брой трабекули, свързаност на трабекулите, като за целта са използвани μ -СТ реконструкции с висока резолюция при изследване на трупни човешки прешлени [25].

В редица проучвания е доказано, че TBS идентифицира жените с много висок фрактурен риск, частично независимо от КМП, както и повече от 1/3 от фрактурите, пропуснати от измерване на DXA [24]. TBS подобрява възможностите за избор на терапия съобразно микроархитектурния статус, за оценка на костната здравина и фрактурния риск. Добавен към КМП този показател може да оптимизира проследяването на терапевтичния ефект на антиостеопорозното лечение в клиничната практика [9, 32, 33].

При проучвания, изследващи промените в трабекуларната костна микроархитектура при жени на хронична ГК терапия [8, 17] е установено, че при тях TBS е по-информативен показател за здравината на костта и фрактурния риск в сравнение с КМП.

ОЦЕНКА НА ФРАКТУРНИЯ РИСК

Оценката на фрактурния риск FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) е компютърно базиран алгоритъм <http://www.shef.ac.uk/FRAX>), разработен от СЗО. Той включва значението на КМП и други клинични рискови фактори в цифров израз за оценка на 10-годишната вероятност за настъпване на значима остеопорозна фрактура (бедро, клинична вертебрална, раменна кост или предмишница) и 10-годишната вероятност от бедрена фрактура при пациенти с остеопороза [27, 28, 30, 31]. Индивидуалните характеристики, които се използват при изчисляване на FRAX, включват:

- Костна минерална плътност (g/cm^2 , T-скор) на бедрена шийка, измерена чрез DXA;

- Клинични рискови фактори – възраст, пол, ръст, телесно тегло и индекс на телесната маса, анамнеза за преживяна фрактура, фамилна анамнеза за бедрена фрактура, тютюнопушене, прекомерна употреба на алкохол (над 3 алкохолни единици дневно), прием на високи дози ГК, ревматоиден артрит и други форми на вторична остеопороза.

Вероятността за фрактури се различава съществено в различните географски региони [5], така че FRAX е изчислен за тези държави, за които е известна епидемиологията на фрактурите и смъртността (за момента около 40 държави). В повечето национални ръководства FRAX® е препоръчан метод за оценка на фрактурния риск и е включен в индикациите, определящи необходимостта от медикаментозно лечение на ОП:

- Всички постменопаузни жени и мъже на възраст > 50 год., които имат Т-скор < -2.5 SD на ниво шийка на бедрената кост или лумбални прешлени, след изключване на вторични причини за ОП.

- Наличие на бедрени или прешленни фрактури (клинично проявени или морфометрични).

- Постменопаузни жени и мъже над 50 год. с ниска КМП (Т-скор между -1.0 и -2.5) и 10-годишен риск за бедрени фрактури ≥ 3% или 10-годишен риск за „значима“ остеопорозна фрактура (прешлени, раменна кост, предмишница, бедрена шийка) ≥ 20%, изчислени с помощта на FRAX индекс.

В последно време беше анализирана целесъобразността от приложението на FRAX при отсъствие или ограничен достъп до КМП.

Адаптация на FRAX към дозата на пероралните ГК

Приложението на FRAX не се препоръчва при пациенти с ГИО, тъй като не се взема предвид както настоящата, така и кумулативната доза, а също така и продължителността на орално приеманите ГК (прием под 3 месеца не се вписва) [34].

При по-продължително ГК приложение FRAX приема среден риск при средна доза и продължителност на ГК лечение [41].

Както се предполага, по-високите от средните дневни дози перорални ГК (2.5-7.5 mg/дн. преднизолон или негов еквивалент) се асоциират с по-висок риск за фрактура, докато по-ниските от средните дневни дози – с по-нисък риск [42].

Приложение на FRAX при ГИО

Бяха формулирани сравнително прости аритметични процедури, които да се приложат към конвенционалния FRAX за оценка на риска от бедрени и големи остеопорозни фрактури, като се вземе предвид дозата ГК (табл. 3).

Таблица 3. Осреднено преизчисляване на 10-годишната вероятност за бедрена или значима остеопорозна фрактура при постменопаузални жени или възрастни мъже, съобразно дозата на ГК

Доза преднизолонов еквивалент (mg/дн.)	Усреднено преизчисляване за всички възрасти
Риск за бедрена фрактура	
Ниска < 2.5	0.65
Средна 2,5-7,5	Без преизчисляване
Висока ≥ 7.5	1.20
Риск за значими остеопорозни фрактури	
Ниска < 2.5	0.8
Средна 2,5-7,5	Без преизчисляване
Висока ≥ 7.5	1.15
<i>Адаптирана от The impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture [6]</i>	

За по-големи дози ГК вероятно ще се препоръча по-висока корекция на фрактурния риск. Данни от GPRD показват, че рискът от невертебрални фрактури нараства почти трикратно при дневни дози от 20 mg/дн. преднизолон или негов еквивалент спрямо дози ≤ 5 mg/дн. [42] и този риск продължава да нараства при още по-високи дози.

Необходимо е същите принципи да се приложат и към другите рискови фактори, включени към FRAX – висок риск от падане, множествени предшествващи фрактури, обездвижване, тежък ревматоиден артрит [27, 30].

Тъй като гръбначната КМП не се включва във FRAX, фрактурният риск може да бъде подценен при индивиди, при които КМП е значително по-ниска в гръбнака спрямо бедрената кост (характерна особеност на ГИО). Предложена е проста процедура за компенсация на несъответствието между КМП на лумбални прешлени и бедрена кост, която подобрява предсказването на риска както на вертебралните, така и на големите остеопорозни фрактури [30, 34].

Използвайки FRAX калкулатор, Експертният съвет определя 10-годишния риск от голяма остеопорозна фрактура от 10% като нисък, 10-20% – като среден, и при повече от 20% или Т-скор, по-малък или равен на -2.5, или анамнеза за ОП фрактура – като висок риск.

В заключение можем да кажем, че комплексното приложение на описаните методи подобрява възможностите за навременна диагностика на ГИО и предотвратяване на тежките последствия, свързани с нейните усложнения – фрактури.

Библиография

1. Борисова, А.-М., С. Захаријева, М. Боянов, Р. Рашков, Зл. Коларов, Ц. Петранова и съавт. Методическо указание за диагностика и лечение на остеопорозата. С., Министерство на здравеопазването, 2007, 23-25.

2. Борисова, А.-М., С. Захаријева, М. Боянов, Р. Ковачева, Р. Рашков, Зл. Коларов, П. Попиванов, А. Шинков и Ц. Петранова. Препоръки за добра практика по остеопороза. С., Министерство на здравеопазването, 2013, 30-33.
3. Боянов, М. Вертебрална морфометрия с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия. – Рентгенол. и радиол., 41, 2002, № 3, 186-191.
4. Боянов, М. Диагностика на остеопорозата и комплексна оценка на фрактурния риск. – Ендокринология, 14, 2009, № 1, 30-36.
5. Боянов, М. Рентгенова остеоденситометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клиниката. С., ЦМБ, 2007, 79-96.
6. Боянов, М., Р. Робева и П. Попиванов. Костна минерална плътност на предмишницата при болни със системен еритематоден лупус на продължително лечение с кортикостероиди. – Нефрол., хемодиал. и транспл., 5, 1999, № 1, 14-17.
7. Коларов, Зл. и Р. Несторова. Остеопороза и качество на костта – достижения, нови технологии, нововъзникнали въпроси и нерешени проблеми. – Ревматология, 20, 2012, № 2, 24-30.
8. Петранова, Ц. Оценка на костната минерална плътност и качеството на костта при пациенти, провеждащи хронично лечение с глюкокортикоиди. Дис., С., 2014, 1-181.
9. Петранова, Ц. Trabecular bone score (TBS) – нова възможност за ефективна клинична оценка на фрактурния риск. – Мед. преглед, 50, 2014, № 5, 18-21.
10. Шейтанов, Й. Остеопороза. С., ЦИМ, 2000, 35-38.
11. Шейтанов, Й. и Ц. Петранова. Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. – Ревматология, 4, 1996, № 3, 24-30.
12. Angeli, A. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. – Bone, 39, 2006, 253-259.
13. Anonymous. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. – JAMA, 285, 2001, 785-795.
14. Anonymous. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. – Arthritis Rheum., 44, 2001, 1496-1503.
15. Baran, D. T. et al. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. – Calcif. Tissue Int., 61, 1997, 433-440.
16. Blake, G. M. et I. Fogelman. Applications of bone densitometry for osteoporosis. – Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 27, 1998, 267-288.
17. Colson, F. et al. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine? – A TBS Evaluation. Annual Meeting of the ASBMR. Denver, USA, Sept. 12-15, 2009. SU0452.
18. Ekens, E., G. Stalenheim et R. Hallgren. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. – Metabolism, 37, 1988, 141-144.
19. Fardet, L. et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. – Br. J. Dermatol., 157, 2007, № 1, 142.
20. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. FDA. March 28, 2011.
21. Finkelstein, J. S. et al. A comparison of lateral versus anterior-posterior spine dual energy x-ray absorptiometry for the diagnosis of osteopenia. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 78, 1994, 724-730.
22. Guglielmi, G. et T. F. Lang. Quantitative computed tomography. – Semin. Musculoskelet Radiol., 6, 2002, 219-227.
23. Hans, D. et al. What should be the intervention thresholds of TBS used as major risk factors of osteoporotic fractures? A Meta-like analysis. – Osteoporos Int., 23, 2012, Suppl. 2, S85-S386, P542.
24. Hans, D. et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. – J. Bone and Mineral Research, 26, 2011, № 11, 2762-2769.
25. Hans, D. et al. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: An experimental study on human cadaver vertebrae. – J. Clin. Densitometry, 14, 2011, № 3, 302-312.
26. Huscher, D. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. – Ann. Rheum. Dis., 68, 2009, № 7, 1119.
27. Kanis, J. A. et al. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. – Osteoporosis Int., 22, 2011, 2395-2411.
28. Kanis, J. A. 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., 18, 2007, 1033-1046.
29. Kanis, J. A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. – J. Bone Miner. Res., 19, 2004, 893-899.
30. Kanis, J. A. et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. – Osteoporosis Int., 2011, DOI 10.1007/s00198-010-1524-7.
31. Kanis, J. A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. – Osteoporosis Int., 19, 2008, 385-397.
32. Krieg, M. A. et al. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. – Osteoporosis Int., 24, 2013, № 3, 1073-1078.
33. Krieg, M. A. et al. The micro-architecture estimation by TBS discriminate women with and without osteoporotic fracture independently of age, BMI and BMD: The Osteo-Mobile Vaud cohort study. – Osteologie, 21, 2012, A23-A24.
34. Leib, E. S. et al. FRAX® Position Development Conference Members. The impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture. – J. Clin. Densitom., 14, 2011, 212-219.
35. Lems, W. F. et al. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. – Ann. Rheum. Dis., 55, 1996, 288-293.
36. Naganathan, V. et al. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. – Arch. Intern. Med., 160, 2000, № 19, 2917-2922.
37. Prummel, M. F. et al. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 72, 1991, 382-386.
38. Reid, I. R., M. C. Evans et J. Stapleton. Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator of glucocorticoid-induced bone loss. – J. Bone Miner. Res., 7, 1992, 1221-1225.
39. Seeman, E. et P. D. Delmas. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. – N. Engl. J. Med., 354, 2006, 2250-2261.
40. Ton, F. N. et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. – J. Bone Miner. Res., 20, 2005, 464-470.
41. Van Staa, T. P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. – Arthritis Rheum., 48, 2003, 3224-3229.
42. Van Staa, T. P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. – Calcif. Tissue Int., 79, 2006, 129-137.