

**АЛГОРИТМИ ЗА ДИФЕРЕНЦИРАН ПОДБОР НА КАНДИДАТКИТЕ
ЗА ДВУЕНЕРГИЙНА РЕНТГЕНОВА АБСОРБЦИОМЕТРИЯ
НА ПРЕШЛЕННИ ТЕЛА И ПРОКСИМАЛЕН ФЕМУР**

М. Боянов

*Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести
УМБАЛ “Александровска”, Медицински университет – София*

Резюме. Остеопорозата е заболяване с голямо медико-социално значение. Диагнозата трябва да се поставя с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешлени или фемур. За диагностика у нас се ползва широко количественият ултразвук на костите. Целта на настоящото изследване беше да се създадат алгоритми за идентификация на жените с най-висок риск за остеопороза на прешлените или бедрената шийка въз основа на клинични и антропометрични рискови фактори, остеодензитометрия на предмишницата и количествен ултразвук на петната кост и радиуса. В проучването участваха 1200 жени, като влиянието на антропометричните фактори се оцени при 1103 от тях, на клиничните рискови фактори – при 201. Рентгеновата абсорбциометрия на предмишницата се осъществи с апарат DTX-100 при 318 жени, а количественият ултразвук на костите с апарат Hologic Sahara (петна кост) и Sunlight Omnisense (радиус) – при 230 жени, както и с апарат Lunar Achilles на петна кост – при 116 жени. Оригиналната номограма за оценка на риска от остеопороза показва 76% чувствителност и 20% специфичност. Предложеният въпросник може да намали с 22.8% кандидатките за DXA. Корелациите между костна плътност на предмишницата и централните места бяха умерени ($r = 0.4 - 0.6$), докато тези с параметрите на количествения ултразвук бяха слаби ($r < 0.4$). Предложените прагови стойности позволяват подбор на кандидатките за DXA. Предсказващата сила на скрининговите методики за риска от

остеопороза на централните места спада в следния ред: рентгенова абсорбциометрия на предмишница > количествен ултразвук на петна кост > клинични рискови фактори (въпросник) \approx количествен ултразвук на радиус > фактори възраст и тегло. Това познание позволява разработването на клиничен алгоритъм за отсяване на кандидатите за DXA на централните места с възможен икономически резултат.

Ключови думи: DXA, костна плътност, периферни методики, рискови фактори, алгоритми за скрининг

Summary. Osteoporosis is a major socio-medical issue. The diagnosis of osteoporosis is usually made by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the spine or femur. The quantitative ultrasound of bone is widely used for diagnostics in our country. The aim of this study was to create algorithms for the identification of women at high risk for osteoporosis of the spine or femoral neck by using clinical and anthropometric risk factors, forearm bone densitometry and quantitative ultrasound of the calcaneus or radius. 1200 women participated. We assessed the influence on bone density of the anthropometric (1103 women) and clinical risk factors (201 women). We performed forearm X-ray absorptiometry with the DTX-100 device (318 women), as well as quantitative ultrasound of the heel with the Hologic Sahara (230 women) and Lunar Achilles (116 women) and of the radius with the Sunlight Omnisense (230 women). The original chart for osteoporosis risk assessment based on age and body weight showed 76% sensitivity and 20% specificity. The suggested questionnaire may reduce DXA candidates by 22.8%. The correlations between bone densities of the forearm and the central sites were moderate ($r = 0.4 - 0.6$), whereas those between the quantitative ultrasound parameters and bone density were weak ($r < 0.4$). The suggested cut-off values for the peripheral techniques allow screening of the DXA-candidates. The predictive power of the screening methods for osteoporosis risk assessment is going down as suggested: forearm X-ray absorptiometry > quantitative ultrasound of the heel > clinical risk factors (questionnaire) \approx quantitative ultrasound of the radius > age and weight. This allows the construction of a clinical algorithm for central DXA-candidates screening with a possible economic impact.

Key words: DXA, bone density, peripheral densitometry, risk factors, screening algorithms

Увод

През 1994 год. Световната здравна организация определя остеопорозата като “прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури” [35]. През 2001 год. американските National Institutes of Health – NIH, модифицираха определението и дефинираха остеопорозата като: „Скелетно заболяване, което се характеризира с нарушена костна здравина, предразполагаща индивидите към повишен риск от счупвания; костната здравина включва две основни характеристики: костна плътност и качество на костта” [24]. Измерването на костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени и бедрената шийка с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) днес е „златният стандарт” за диагностициране на остеопорозата, прогнозиране на фрактурния риск и мониториране на провежданото лечение (СЗО, International Osteoporosis Foundation). У нас обаче поради различни причини се наложиха основно методики за измерване на периферни кости. Най-широко прилаганият диагностичен метод е количественият ултразвук на костите (> 100 апарата в страната). Засега липсват обобщени резултати от използването му, но се очертават 2 тенденции: липса на достатъчна стандартизация и качество в техническото изпълнение на изследването и липса на универсален подход в клиничната интерпретация на резултатите.

Количественият ултразвук – QUS (Quantitative Ultrasound), на костите е методика за оценка на фрактурния риск. Важна е и връзката между параметрите от QUS и КМП на централните места. В публикациите се намират умерени корелации от $r = 0.28$ до $r = 0.44$, а площите под ROC кривите са между 0.64 и 0.75 [12, 31]. Сред най-широко прилаганите по света апарати за QUS са Hologic Sahara, Lunar Achilles и Sunlight Omnisense. Техните производители предлагат следния общ алгоритъм за скрининг с QUS при три нива на риск от остеопороза: нисък – при T-скор от апарат Hologic Sahara или Lunar Achilles > 0, умерен – при T-скор между 0 и -1.0, и висок – при T-скор ≤ -1.0 . Умереният и високият риск налагат провеждане на DXA. В продължение на няколко години у нас QUS на костите се ползва за поставяне на

диагноза остеопороза и мониториране на лечението °. Консенсусите на ISCD не допускат приложението на системата на Т-скора за QUS, а единствено с уговорката за специфични за дадения апарат и дадената популация прагови стойности [32]. У нас засега липсват разработки за връзката между параметрите на QUS и КМП, както и за специфичните прагови стойности за отсейване на високорисковите лица.

Остеодензитометрията на предмишница (дистален радиус) се прилага в съвременната клинична практика за предсказване на фрактурен риск, за мониториране на възрастовите промени в КМП и за предсказване на ниска КМП на лумбалните прешлени и бедрената шийка. Консенсусната група на ISCD през 2005 г. стига до извода, че класификацията на СЗО за диагностика на остеопенията и остеопорозата не бива да се прилага за други измервания освен за тези на 33%-ния радиус [19]. Периферните техники са признати като полезни за оценка на фрактурния риск и се позволява тяхното приложение за идентификация на лицата, които вероятно нямат остеопороза, както и за започване на лечение, но при условие че са разработени специфични за дадения апарат и дадената популация прагове на КМП [32].

Клиничните рискови фактори са достъпни за оценка от всеки лекар и могат да бъдат много полезни за насочения избор на кандидатите за остеодензитометрия. Публикувани са различни скринингови модели за подбор на кандидатите за централна DXA: номограма въз основа само на възрастта и телесното тегло (OSTA), индекс OSIRIS, въпросници SCORE, ORAI и други [5, 18, 20]. В предварителни разработки за КМП на предмишницата беше създаден оригинален клиничен въпросник [2].

В обобщение, у нас липсва стратегия или алгоритъм за диференциран подбор на кандидатите за двуенергийна рентгенова абсорбциометрия на прешленни тела и проксимален фемур.

Цел на настоящата разработка е да се изработят алгоритми за идентифициране на жените с най-голяма вероятност за понижена костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка посредством клинични и антропометрични рискови фактори, остеодензитометрия на предмишницата и количествен ултразвук на петна кост или радиус.

Материал и методи

Изследвани лица

В проучването участват общо 1200 жени, дали информирано съгласие за извършване на измерванията и за събиране на данни.

Оформиха се следните групи:

1. Подгрупа от 1103 постменопаузални жени, при които се изследва влиянието на антропометричните величини върху КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур и се изработи номограма за стратификация на риска от остеопороза на лумбалните прешлени въз основа на възрастта и телесното тегло. Средната им възраст бе 58.20 ± 7.83 години, средното телесно тегло – 68.56 ± 12.34 kg (от 37.0 до 140.0 kg), средният ръст – 161.54 ± 6.12 cm (от 140.0 до 184.0 cm), средният индекс на телесна маса (BMI) – 26.56 ± 10.20 kg/m² (от 15.62 до 50.29). Давността на менопаузата беше средно 10.79 ± 7.63 години, а средната възраст при настъпване на менопаузата – 47.42 ± 5.79 год. Критерии за изключване при здравите контроли бяха наличие на аменорея, на доказана остеопороза и/или предшестваща остеопорозна фрактура, данни за фамилност на остеопорозата, заболявания, обуславящи вторична остеопороза, и прием на медикаменти, повлияващи костната маса.

2. Подгрупа от 201 жени, при които се изследва влияние то на клиничните рискови фактори върху КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур и се изработват и верифицират въпросници за стратификация на риска от остеопороза. Средната им възраст бе 57.18 ± 8.45 години, средното телесно тегло – 66.25 ± 10.54 kg (от 45.0 до 99.0 kg), средният ръст – 161.66 ± 5.90 cm (от 148.0 до 176.0 cm). Давността на менопаузата беше средно 10.90 ± 8.54 години, а средната възраст при настъпване на менопаузата – 47.12 ± 5.47 год.

При избора на клинични рискови фактори сме ползвали пилотен опит, включващ влиянието им върху КМП на предмишницата, както и приложението на оригинален въпросник за идентификация на жените с понижена КМП на предмишницата.

3. Подгрупа от 318 жени, при които се сравни способността на едноенергийната рентгенова абсорбциометрия на предмишницата да предскаже риска от понижена централна КМП.

Включващ критерий бе предшестващо измерване на КМП на предмишницата с едноенергийна рентгенова абсорбциометрия на апарат DTX-100 (Osteometer Meditech, USA). Разпределението на изследваната група по възрасти беше до 50-годишна възраст – 52 жени (16,4%); между 50- и 60-годишна възраст – 104 жени (32,7%); между 60- и 70-годишна възраст – 130 жени (40,8%); над 70-годишна възраст – 32 жени (10,1%). Сред изследваните жени 19,5% бяха с индекс на телесна маса BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$; 37,1% бяха с BMI между 20 и 25 kg/m^2 ; 33,3% бяха с BMI между 25 и 30 kg/m^2 ; и 10,1% бяха с BMI между 30 и 36 kg/m^2 .

В табл. 1 са представени антропометричните данни на изследваните жени.

Таблица 1. Антропометрични данни на подгрупата с измерване на КМП на предмишницата

	Средна стойност	Медиана	Станд. отклонение
Възраст (год.)	58,5	60,0	9,0
Давност на менопаузата (год.)	10,7	11,0	7,7
Менопаузална възраст (год.)	47,8	49,0	5,2
Телесно тегло (kg)	65,5	65,0	10,5
Body Mass Index (kg/m ²)	24,7	24,3	3,8

4. Подгрупа от 230 жени, при които се приложиха последователно въпросник с клинични рискови фактори и количествен ултразвук с два апарата – Hologic Sahara и Sunlight Omnisense, при което се сравни способността на трите методики да предскажат риска от понижена централна КМП (вж. табл. 2).

Таблица 2. Антропометрични данни на подгрупата с QUS на предмишницата

	Ср. стойност	Медиана	Станд. откл.
Възраст (год.)	58,1	56,0	8,6
Менопаузална възраст (год.)	48,3	49,0	4,9
Телесно тегло (kg)	65,8	65,0	10,0
Body Mass Index (kg/m ²)	25,4	24,9	3,8

5. Подгрупа от 116 жени, при които се сравни способността на количествен ултразвук с апарат Lunar Achilles да предскаже риска от понижена централна КМП (вж. табл. 3).

Таблица 3. Антропометрични данни на подгрупата с QUS на петна кост (апарат Achilles)

	Ср. стойност	Медиана	Станд. откл.
Възраст (год.)	49,5	50,5	9,0
Телесно тегло (kg)	63,4	62,0	12,7
Body Mass Index (kg/m ²)	24,5	23,4	5,3
Менопаузална възраст (год.)	44,2	45,0	6,2
Давност на менопаузата (год.)	6,4	5,0	6,2

Изследваните лица са разпитани за:

Наличие на вече доказана рентгенологично или денситометрично остеопороза (като са ползвани принципите на рентгеновата морфометрия и рентгеновата диагноза на ОП);

Предшестващи фрактури, настъпили при минимална травма;

Фамилност на остеопорозата – фрактури при незначителна травма, рентгенологично и денситометрично доказана ОП;

Заболявания, повлияващи костния обмен (вторична ОП): хипогонадизъм, хронична бъбречна недостатъчност, тиреотоксикоза, захарен диабет, хиперпаратиреоидизъм и др;

Прием на медикаменти, повлияващи костния метаболизъм: кортикостероиди, левотироксин, бензодиазепини, вкл. медикаменти за лечение и профилактика на ОП и остеопения;

Ранна менопауза;

Други сериозни рискови фактори за остеопороза/osteopения: продължително обездвижване, гладуване, прием на кафе над 4-5 чаши дневно, тютюнопушене над 15 цигари дневно за 5 години.

Методи и измервания

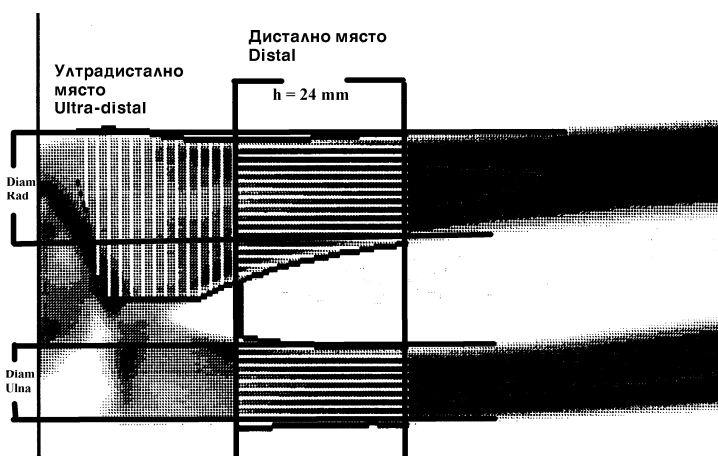
1. Антропометрични измервания

Ръстът се измери с електронен ръстомер модел SECA 200, а телесното тегло – със стандартна теглилка по БДС. BMI беше изчислен по формулата тегло (kg)/ръст в метри на квадрат (m²).

2. Рентгенова остеодензитометрия на предмишница

Едноенергийна рентгенова абсорбциометрия (SXA) на предмишница

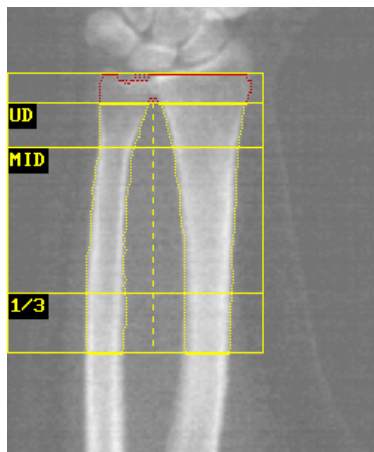
Тя беше извършена на едноенергиен рентгенов абсорбциометър DTX-100 (Osteometer Mediatech, USA). Обработката на получените от скениращото устройство данни се извършваше от специализиран софтуер на фирмата Osteometer A/S – версия 1.26. Софтуерът огражда 2 зони: дистално място, което съдържа предимно кортикална кост, и ултрадистално място, което съдържа предимно трабекуларна кост (фиг. 1). Софтуерът представя КМП, както и T- и Z-скор (спрямо референтна датска популация).



Фиг. 1. Дистално и ултрадистално място на предмишницата, изследвани с апарат DTX-100 на фирма Osteometer (собствен материал)

Двуенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на предмишница

При 189 от 318-те пациентки едновременно с КМП на централните места (прешлени и фемур) се измери и КМП на предмишницата с апарат Hologic QDR 4500 A. На него се измерват три зони на интерес (места): проксимална (т.нар. 33%-но място), ултрадистална и дистална (междинно място, mid-distal) – вж. фиг. 2. Софтуерът прави усреднение от данните на трите зони на интерес, което се дефинира като Total forearm (усреднена предмишница).



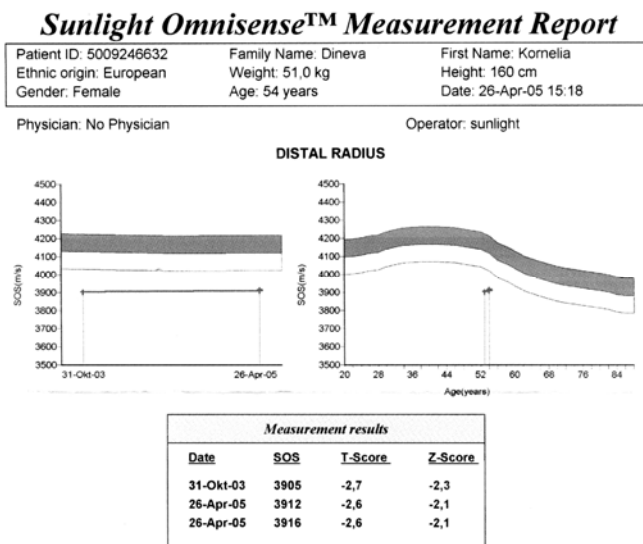
UD = ултрадистално място, MID = междинна зона, 1/3 = проксимално място

Фиг. 2. Зони на интерес от измерването на предмишницата с апарат QDR 4500 на фирма Hologic

T- и Z-скор бяха генерирани автоматично от софтуера при използването на вложената от производителя американска база данни.

3. Количествен ултразвук

Количествен ултразвук на предмишница (дистален радиус) с апарат Sunlight Omnisense (фиг. 3).



Фиг. 3. Стандартна разпечатка от изследване с апарат Omnisense 5000

За целите на сравненията ползвахме скоростта на звука (SOS) и Т-скор.

Количествен ултразвук на петна кост с апарат Hologic Sahara

С апарата Sahara се измериха SOS и BUA на недоминантната петна кост. Двете величини се съчетават в патентован от производителя комбиниран индекс (QUI), който се изчислява автоматично по формулата:

$$QUI = 0.41(SOS) + 0.41(BUA) - 571.$$

За целите на нашите сравнения ползвахме стойностите на QUI и Т-скор.

Количествен ултразвук на петна кост с апарат Lunar Achilles Express

Измерените с апарата Achilles SOS и BUA се съчетават в патентован комбиниран индекс – Stiffness, който се изчислява автоматично по формулата, разработена от производителя:

$$Stiffness = 0.28 (SOS) + 0.67(BUA) - 420$$

За целите на нашите сравнения ползвахме Т-скора и Stiffness Index.

4. Референтна методика – двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия, на лумбални прешлени и проксимален фемур

КМП бе изследвана с двойноенергиен рентгенов абсорбциометър QDR 4500 A Elite на фирма Hologic, USA. Измерванията се извършиха съгласно препоръките на фирмата производител – на бърза скорост (fast array) в общия случай и с по-висока разделителна способност (array) в случаите на пациенти с BMI > 35 kg/m². КМП беше определена като сборна величина за измерваното място – съответно лумбални прешлени L1-L4 (lumbar spine), проксимален фемур (total hip), усреднена предмишница (total forearm), както и поотделно за различните зони на интерес.

DXA на прешленни тела в предно-задна (стандартна проекция)

Прешленната КМП беше измерена в предно-задна проекция и определена като средна величина от плътностите на L1-L4. При анализа на скеновете прилагаме изискванията на ISCD.

За целите на нашите сравнения ползвахме абсолютните стойности на КМП в g/cm², както и Т-скоровете, изчислени авто-

матично от софтуера въз основа на американска база данни за бели жени и мъже от кавказката раса (от 1991 год.).

DXA на проксимален фемур

На проксималния фемур (total hip) се обособиха 4 зони на интерес:

– бедрена шийка (femoral neck) – правоъгълен сегмент в дисталната част на бедрената шийка, перпендикулярен на осевата линия,

– зона на Ward – квадратен сегмент от бедрената шийка, разположен в мястото на най-ниска КМП,

– трохантерна зона (trochanter) – разграничаваща големия трохантер,

– интертрохантерна зона (intertrochanter) – разположена дистално от трохантерната зона и бедрената шийка.

Усреднението от бедрената шийка, трохантерната и интертрохантерна зона се представя автоматично от софтуера като Total hip.

За целите на нашите сравнения ползвахме абсолютните стойности на КМП в g/cm^2 , както и T-скоровете, изчислени автоматично от софтуера въз основа на американска база данни за бели жени и мъже от кавказката раса (NHANES III). За диагностична цел ползвахме само усреднението Total hip и бедрената шийка в тесен смисъл на думата (femoral neck) – съобразно указанията на ISCD.

Анализ на резултатите

1. Разработване на номограма за стратификация на риска от остеопороза на лумбалните прешлени при жени въз основа на възрастта и телесното тегло

Разработката премина през следните етапи:

– Проверка за нормалност на разпределението и за хомогенност на дисперсиите на данните;

– Единичен регресионен анализ за определяне относителната тежест на различните антропометрични величини;

– Множествен линеен регресионен анализ, като независимите величини бяха възрастта и телесното тегло, а зависимата величина – КМП на лумбалните прешлени;

- Решаване на полученото уравнение за всяка възраст поотделно при зададени стойности на лумбалната КМП;
- Изработка на номограма по зададените стойности на възрастта и получените стойности за рисковите граници на телесното тегло.

2. Разработване на въпросник за стратификация на риска от остеопороза на лумбалните прешлени и проксималния фемур въз основа на клинични рискови фактори при жени

За целта използвахме вече разработен и изпробван въпросник за стратификация на риска от остеопороза на предмишницата, както и предшестваща разработка, изследваща влиянието на клиничните рискови фактори върху КМП на предмишницата [3]. За определяне тежестта на отделните рискови фактори е използван единичен регресионен анализ спрямо КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур.

Точкуването на отделните фактори е показано в таблица 4. Определени са чувствителността и специфичността, положителната и отрицателната предиктивна сила на точковия сбор за откриване на остеопороза/остеопения на двете централни места. Въпросникът беше тестван като скринингова стратегия в съчетание с измерването с количествен ултразвук на костта – на радиуса с апарат Sunlight Omnisense, и на петната кост – с апарат Hologic Sahara. При този вид анализ резултатът от изследването с QUS не е включен в рамките на точковия сбор от въпросника като отделен рисков фактор с голяма тежест. Точкуването бе -5 точки при T-скор ≤ -2.5 , -2 точки при T-скор между -2.5 и -1.0 , и 0 точки при T-скор > -1.0 .

Таблица 4. Точкуване на отделните рискови фактори в разработения от нас структуриран въпросник

Фактор	Брой точки
Възраст	
> 65 години	-2
50 – 65 години	-1
< 50 години	0
Давност на менопаузата	
> 10 години	-2
5–10 години	-1
< 5 години	0

Продължение на табл. 4

Фактор	Брой точки
Телесно тегло	
≤ 50 kg	-1
50 до 70 kg	0
> 70 kg	1
Наследственост	
положителна	-2
отрицателна	0
Предшестващи фрактури	
множествени	-4
единична	-2
без фрактури	0
Калциев прием на ден	
до 350 mg	0
350–700 mg	0.5
700–1000 mg	1.0
> 1000 mg	1.5
Дневен прием на кафе	
≥ 4 чаши дневно	-1.0
до 4 чаши дневно	-0.5
Не приема	0
Тютюнопушене	
настоящ пушач	-1.0
бивш пушач	-0.5
не пуши	0
Физическа активност	
липсва	-1.0
умерена	0.5
висока	1.0

Статистическа обработка на резултатите

Статистическата обработка на данните се извърши в Секцията по медицинска информатика и биостатистика на МУ – София. При обработката на данните бяха ползвани принципите на клиничната епидемиология, медицинската статистика и доказателствената медицина, както и препоръките на български статистики, фокусирани върху компютърната обработка на резултатите от

научните изследвания. Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 1998). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано $p \leq 0.05$.

При обработката на данните бяха приложени съчетания от следните методи:

- дескриптивен анализ;
- вариационен анализ;
- графичен анализ;
- непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов за определяне вида на разпределението;
- параметричен t-тест на Student за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- непараметричен тест на Mann-Whitney за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA;
- тест за хомогенност на Levene;
- едноизвадков тест χ^2 ;
- Post Hoc анализ на Bonferroni за множествено сравнение;
- Post Hoc анализ на Tamhane за множествено сравнение;
- непараметричен тест на Kruskal-Wallis за сравнение на няколко независими извадки;
- корелационен анализ;
- нелинеен регресионен анализ (процедура “Curve estimation”);
- множествен линеен регресионен анализ;
- ROC крива за оптимизиране на прага при скрининг;
- анализ на критериите за валидизация на скрининг тестове.

Като прагови стойности за скрининговите методики приехме точката на 90%-на чувствителност за откриване на даденото заболяване (остеопороза или остеопения).

Във всички случаи се тестваха два различни диагностични модела, основани на T-скорвете от централните места: 1) диагностична класификация с 2 диагностични единици: остеопороза или липса на остеопороза (osteopenia или нормална КМП); и 2) диагностична класификация с 2 диагностични единици: нормална КМП или понижена КМП (osteopenia или остеопороза).

Резултати

Откриване на лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка чрез антропометричните величини (възраст, давност на менопаузата, телесно тегло, ръст и BMI)

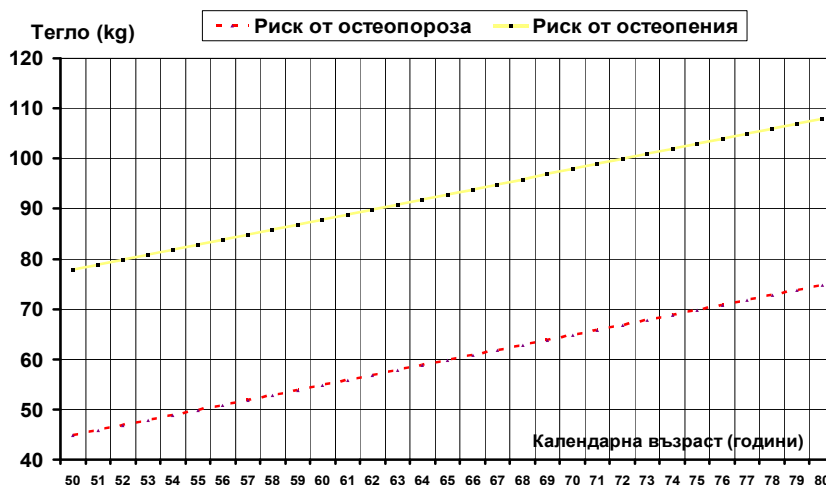
Най-силно влияние върху КМП на прешленните тела оказват малките промени в теглото и възрастта.

Проведеният *множествен линеен регресионен* анализ установи наличие на модел, описващ връзката на КМП на прешленни тегла с възрастта и теглото:

$$\text{КМП} = 0.798 + 0.005 \cdot \text{WGT} - 0.005 \cdot \text{AGE}, \quad (p < 0.001, R^2 = 0.454),$$

където КМП е костната минерална плътност на прешленни тела (g/cm^2), WGT е телесното тегло в kg; AGE е възрастта в години.

Уравнението позволи изграждането на следната номограма за оценка на риска от остеопороза на прешленни тела ($\text{КМП} < 0,770 \text{ g/cm}^2$), като предварително се знаят възрастта и телесното тегло на жените (фиг. 4).



Фиг. 4. Номограма за оценка на риска от остеопороза и остеопения на прешленни тела от данните за възрастта и телесното тегло на жените

Посочената номограма беше валидирана върху 200 случайно подбрани жени и позволи правилна класификация според риска от остеопороза при 67% от случаите. При приложението ^o е възможно от по-нататъшна диагностика да отпаднат жените с нисък риск за остеопороза, т.е. около 1/4 от кандидатките за централна DXA.

Откриване на лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка чрез предложения въпросник с клинични фактори

Връзката между клиничните рискови фактори и КМП е показана на таблица 5.

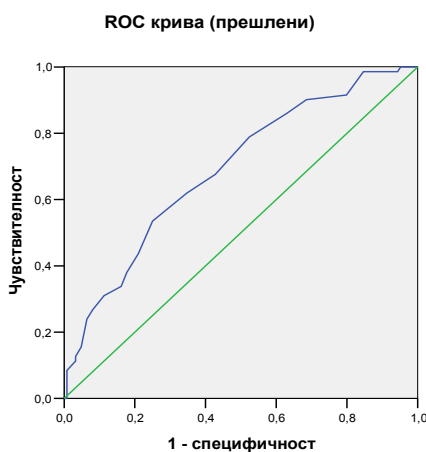
Таблица 5. Връзка между клиничните рискови фактори (като категорийни величини) и КМП

КМП	L1-L4	Total hip	Femoral neck
Фамилност	–	–	–
Фрактури			
множествени	+	+	+
единични	±	±	–
Калциев прием	–	–	+
Кафе > 4 чаши	±	±	±
Тютюнопушене	–	–	+
Физическа активност			
висока	+	+	+
умерена	±	±	–
Давност на менопаузата	+	–	+

Между 13.9 и 23.0% от вариацията в КМП и Т-скорвете на изследваните места може да се отдаде на рисковите фактори за остеопороза.

Чувствителност и специфичност на въпросника при откриване на остеопороза и остеопения на лумбални прешлени

На фиг. 5 е показана получената ROC крива на чувствителността и специфичността.



Фиг. 5. ROC крива (остеопороза прешлени)

Точката на **90%-на чувствителност** за откриване на лицата с остеопороза на лумбалните прешлени е **точков сбор -2,25**. При този праг (сума $\leq -2,250$) чувствителността е 90,1%, а **специфичността – 31,5%**. С въвеждането на **праг от -2,5 точки** става възможно да се намали броят на кандидатките за DXA с 22,8% при изпускане само на 10% от болните.

Точката на **90%-на специфичност** (т.е. на 90%-ната вероятност жената наистина да има остеопороза, ако е идентифицирана като такава с въпросника) е -7,25 точки. Тук чувствителността обаче е ниска – 26,8%.

Оптималното съотношение между чувствителността и специфичността е в точката, в която и **двете са около 65%**.

Остеодензитометрията на предмишница при предсказване на понижената КМП на лумбални прешлени и проксимален фемур

1. Връзка между показателите на КМП на предмишницата и централните места (прешлени и фемур)

В таблица 6 са показани получените средни стойности за показателите на КМП на предмишницата и централните места.

Таблица 6. Резултати от измерванията с DXA и SXA – КМП, Т-скорове

	Ср. стойност	Медиана	Станд. откл.
КМП прешлени (g/cm ²)	0.795	0.775	0.155
Т-скор прешлени	-2.22	-2.41	1.51
КМП проксимален фемур (g/cm ²)	0.731	0.719	0.109
Т-скор проксимален фемур	-1.74	-1.81	0.88
КМП бедрена шийка (g/cm ²)	0.635	0.626	0.085
Т-скор бедрена шийка	-1.96	-2.00	0.75
КМП 33%-на проксим. Предмишница (g/cm ²)	0.577	0.574	0.082
Т-скор 33%-на проксимална предмишница	-1.91	-1.99	1.40
КМП дистална предмишница (g/cm ²) DTX-100	0.383	0.380	0.062
Т-скор дистална предмишница – DTX-100	-2.06	-2.10	1.09
КМП ултрадистална предмишница (g/cm ²) DTX-100	0.291	0.288	0.058
Т-скор ултрадистална предмишница- DTX-100	-1.83	-2.00	1.34

Като цяло DXA на предмишницата с апарат Hologic показва по-добри корелации с централните места, отколкото SXA на предмишницата с апарат DTX-100 (вж. табл. 7).

Таблица 7. Резултати от корелационния анализ по Pearson между КМП в g/cm^2 , измерени с DXA на лумбални прешлени и фемур и КМП предмишница, измерена с SXA (апарат DTX-100)

Костна минерална плътност		Лумбални прешлени	Проксимален фемур	Бедрена шийка
Лумбални прешлени	r p	1		
Проксимален фемур	r p	0.615 0.002	1	
Бедрена шийка	r p	0.545 0.011	0.823 <0.001	1
Ултрадистална предмишница, Hologic	r p	0.665 <0.001	0.767 <0.001	0.647 0.001
33%-на предмишница, Hologic	r p	0.607 <0.001	0.680 <0.001	0.654 0.001
Дистална предмишница, DTX-100	r p	0.540 <0.001	0.486 0.004	0.489 0.005
Ултрадистална предмишница, DTX-100	r p	0.583 <0.001	0.622 <0.001	0.595 <0.001

Чувствителност, специфичност, положителна и отрицателна предсказваща сила на зоните на предмишницата за откриване на остеопороза на лумбални прешлени и проксимален фемур

В таблица 8 и 9 са представени получените проценти за чувствителността (Se); специфичността (Sp); положителната (VPP) и отрицателната (VPN) предиктивна стойност и за т.нар. капа-величина (к) поотделно за двата модела по отношение на централните места.

Таблица 8. Чувствителност (Se); специфичност (Sp); положителна (VPP) и отрицателна (VPN) предиктивна стойност на Т-скора на остеодепозитометрията на предмишницата по отношение на лумбалните прешлени (в %) и капа-величините (к) – поотделно за двата модела

Референтна зона	33%-на зона на предмишницата	Дистална предмишница – DTX	Ултрадист. предмишница – DTX
	Първи модел: 0 = без остеопороза 1 = с остеопороза		
Se	60.0	47.7	58.4
Sp	85.9	83.3	84.7
VPP	78.9	72.7	77.5
VPN	71.0	63.1	69.3
К	46.6	31.5	43.7
% вярна класификация	73.8	66.1	72.2
	Втори модел: 0 = нормална КМП 1 = остеопения/остеопороза		
Se	83.5	90.2	81.9
Sp	63.6	46.1	57.6
VPP	89.8	87.9	89.2
VPN	50.0	52.1	42.8
К	42.8	38.1	35.0
% вярна класификация	79.44	82.01	77.37

Таблица 9. Чувствителност (Se); специфичност (Sp); положителна (VPP) и отрицателна (VPN) предиктивна стойност на Т-скора на остеодепозитометрията на предмишницата по отношение на проксималния фемур (в %) и капа-величините (к) – поотделно за двата модела

Референтна зона	33%-на зона на предмишницата	Дистална предмишница – DTX	Ултрадист. предмишница – DTX
	Първи модел: 0 = без остеопороза; 1 = с ОП		
Se	100.0	100.0	71.4
Sp	68.4	55.6	76.9
VPP	45.5	36.8	45.5
VPN	100.0	100.0	90.9
К	47.5	33.9	40.0
% вярна класификация	75.0	64.7	75.7
	Втори модел: 0 = нормална КМП; 1 = остеопения / ОП		
Se	84.2	92.8	70.4
Sp	40.0	16.7	33.3
VPP	84.2	83.8	82.6
VPN	40.0	33.3	20.0
К	24.21	11.85	2.94
% вярна класификация	75.00	82.01	63.64

Остеодензитометрията на предмишницата е по-чувствителният метод за откриване на ОП/остеопения на бедрената шийка и проксималния фемур, отколкото на лумбалните прешлени. Специфичността обаче е обратнопропорционална – тя е по-висока по отношение на лумбалните прешлени. Втората установена зависимост е, че *по-добре се предсказва остеопорозата/остеопенията на лумбалните прешлени и фемура от остеодензитометър Hologic QDR, отколкото от апарат DTX-100.*

ROC криви на скрининга според Т-скора на зоните на предмишницата

Резултатите от тестването на двата модела са изложени в таблица 10. При апарат Hologic най-добра площ под кривите постига усреднената стойност на предмишницата (total forearm), а при апарат DTX-100 ултрадисталната постига по-голяма площ за прешлените, а дисталната – за фемура. *Прагова стойност на Т-скора на дистално място (апарат DTX-100) ≤ -1.2 обхваща повечето пациенти с остеопороза на прешлените, а прагова стойност от ≤ -1.7 – тези с остеопороза на фемура.* Когато остеодензитометрията на предмишницата с апарат DTX-100 трябва да разграничи лицата с риск за понижена КМП от здравите (втори модел), праговите стойности на Т-скора за намалена КМП на лумбалните прешлени са средно -0.8, и между -0.4 (ултрадистална зона) и -1.0 (дистална зона) – за откриване на риска от намалена КМП на фемура. **Т-скор > -0.5 на апарат DTX-100 позволява да се разграничат най-вероятно здравите лица, които нямат нужда от допълнителни измервания.**

Таблица 10. Площ под ROC кривите и праг на 90%-ната чувствителност за идентифициране с остеодензитометрия на дисталната предмишница (Hologic QDR / DTX-100)

Реф. място за сравн.	Първи модел 0 = без остеопороза, 1 = с остеопороза			Втори модел 0 = нормална КМП 1 = понижена КМП		
	Площ под ROC кр.	90% праг чувств. Т-скор	Специфичност в прага	Площ под ROC кр.	90% праг чувств. Т-скор	Специфичност в прага
Hologic QDR						
ЛП	0.829	-1.40	65.2	0.786	-0.65	44.6
БШ	0.847	-2.85	66.3	0.863	-0.90	60.0
DTX-100						
ЛП	0.762	-1.30	40.3	0.789	-1.05	53.8
БШ	0.576	-1.80	30.4	0.767	-1.45	37.5

По отношение на референтната 33%-проксимална зона на предмишницата Т-скор > -0.7 разграничава вероятно здравите лица. Прагови стойности под -1.4 са рискови за ОП на лумбалните прешлени, а такива под -2.7 – и за ОП на фемура.

Роля на количествения ултразвук на предмишницата с апарат Sunlight Omnisense при предсказване на ниската КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур

Резултатите от измерванията с DXA на двете централни места и QUS на радиуса с апарат Sunlight Omnisense са представени в таблица 11.

Таблица 11. Резултати от дескриптивния анализ на измерените с Hologic DXA и Sunlight Omnisense величини

	Средна стойност	Медиана	Станд. отклон.
КМП прешлени (g/cm ²)	0.831	0.816	0.123
Т-скор прешлени	-1.94	-2.10	1.16
КМП бедрена шийка (g/cm ²)	0.674	0.665	0.100
Т-скор бедрена шийка	-1.58	-1.66	0.90
КМП проксимален фемур (g/cm ²)	0.782	0.794	0.096
Т-скор проксимален фемур	-1.31	-1.21	0.78
КМП 33% на проксимална предмишница (g/cm ²)	0.596	0.605	0.068
Т-скор проксимална предмишница	-1.55	-1.36	1.25
Скорост на звука – SOS Omnisense (m/sec.)	3990.86	3985.00	124.50
Т-скор на SOS	-1.74	-1.80	1.29

Резултатите от корелационния анализ по Pearson са показани в таблица 12. КМП на лумбалните прешлени, на 33%-та проксимална и усреднена предмишница корелират със скоростта на звука, измерена на предмишницата с апарат Omnisense. Скоростта на звука не корелира с КМП в никоя от останалите зони (проксимален фемур, бедрена шийка и ултрадистална предмишница).

Таблица 12. Резултати от корелационния анализ по Pearson между КМП в g/cm^2 , измерена с DXA, и SOS в m/sec , измерена с количествен ултразвук на предмишницата

Костна минерална плътност		Лумбални прешлени	Бедрена шийка	Проксимален фемур	33%-на предмишница	Ултрадистална предмишница
Бедрена шийка	r	0.503	1			
	p	<0.001				
Прокс. фемур	r	0.584	0.798	1		
	p	<0.001	<0.001			
33%-на предмишница	r	0.424	0.350	0.261	1	
	p	<0.001	<0.001	0.010		
Ултрадистална предмишница	r	0.430	0.579	0.473	0.672	1
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Скорост на звука, SOS	r	0.201	0.061	0.007	0.488	0.123
	p	0.019	0.513 n.s.	0.939 n.s.	<0.001	0.198 n.s.

В таблица 13 са представени получените проценти за чувствителността (Se); специфичността (Sp); положителната (VPP) и отрицателната (VPN) предиктивна стойност и капа-величината (κ) – поотделно за двата модела.

Таблица 13. Чувствителност (Se); специфичност (Sp); положителна (VPP) и отрицателна (VPN) предиктивна стойност на T-скора на скоростта на звука SOS (апарат Omnisense) – в %; и капа-величините (κ)

Референтна зона	Лумбални прешлени	Бедрена шийка	Проксимален фемур	33% зона на предмишница
Първи модел: 0 = без остеопороза; 1 = с ОП				
Se	34.0	12.5	10.0	72.7
Sp	74.5	72.2	72.2	80.4
VPP	40.0	6.3	5.0	47.1
VPN	69.3	84.8	90.2	92.5
K	8.8	-10.7	-12.8	44.0
Втори модел: 0 = нормална КМП; 1 = остеопения / ОП				
Se	71.7	25.6	70.5	66.7
Sp	35.7	78.8	34.8	75.3
VPP	81.8	35.7	64.7	52.4
VPN	23.8	69.8	41.0	84.7
K	6.2	4.8	5.5	38.8

Най-добри са показателите на количествения ултразвук на предмишницата с апарат Omnisense при предсказване на Т-скора на 33%-ната предмишница, последвани от усреднената предмишница и лумбалните прешлени. По отношение на двете изследвани зони на фемура чувствителността и положителната предсказваща сила на апарат Omnisense са много ниски.

Резултатите от анализа на ROC кривите по двата модела са показани на таблица 14. Площите под ROC кривите спрямо проксималния фемур и бедрената шийка са под 0,500 и в двата модела, т.е. показателите чувствителност–специфичност не притежават оптимално съотношение. Все пак при Т-скор на апарат Omnisense > -0 отпадат 90% от жените с намалена КМП на прешлените или бедрената шийка. Въпреки това такъв подход позволява да се намали с 15 % броят на кандидатките за DXA – тези 12% са жените, чийто Т-скор при измерване на апарат Omnisense е бил над -0,0.

Таблица 14. Площ под ROC кривите и праг на 90%-ната чувствителност за идентифициране с апарат Omnisense на жените, класифицирани според DXA скоровете по двата модела

Референтно място за сравн.	Първи модел 0 = без остеопороза 1 = с остеопороза			Втори модел 0 = нормална КМП 1 = понижена КМП		
	Площ под ROC крива	90% праг на чувств. Т-скор от SOS	Специфичност в точката на прага	Площ под ROC крива	90% праг на чувств. Т-скор от SOS	Специфичност в точката на прага
Лумб. прешлени	0.582	0.050	33.5	0.582	-0.400	19.5
Бедр. шийка	0.325	2.550	≈0	0.491	-0.350	11.1
Прокс. фемур	0.220	2.550	≈0	0.527	0.050	4.5

Откриване на жените с ОП/остеопения чрез комбинацията от попълване на въпросник и изследване с количествен ултразвук на предмишницата

На таблица 15 са показани резултатите от анализа на диагностичните способности на съчетанието от клинични рискови фактори и QUS за предсказване на понижената КМП на цент-

ралните места. Добавянето на клиничните рискови фактори под формата на въпросник значително подобрява правилната класификация на жените. С други думи използването на двете средства едновременно е напълно оправдано и препоръчително. По своята стойност **съчетаното използване на QUS на предмишницата и клиничните рискови фактори се доближава до диагностичните способности на рентгеновата остеодензитометрия на предмишницата със SXA или DXA.**

Таблица 15. Площ под ROC кривите и праг на 90%-ната чувствителност за идентифициране по сбора от точките във въпросника и получения с апарат Omnisense T-скор на жените, класифицирани според DXA скоровете по двата модела

Рефер. място за сравнение	Първи модел 0 = без ОП, 1 = с ОП			Втори модел 0 = нормална КМП, 1 = понижена КМП		
	Площ под ROC кривата	90% праг на чувств. на точковия сбор	Специфичност в точката на прага	Площ под ROC кривата	90% праг на чувств. на точковия сбор	Специфичност в точката на прага
ЛП	0.715	-2.25	28.2	0.651	-2.25	22.7
БШ	0.535	-1.75	12.4	0.679	-2.25	23.8

Предсказване на ниската КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур чрез количествения ултразвук на петна кост с апарат Hologic Sahara

Резултатите от измерванията с DXA на двете централни места и QUS на радиуса с апарат Hologic Sahara са представени в таблица 16.

Резултатите от корелационния анализ между параметрите на КМП, измерени с DXA, и тези на QUI/Stiffness, измерени с количествен ултразвук на петна кост, са представени в таблица 17. QUI/Stiffness от апарат Sahara корелира, макар и слабо, с всички зони от DXA измерване. Най-добри са корелациите с бедрената шийка и проксималния фемур.

Таблица 16. Резултати от измерванията с DXA и QUS на петна кост Sahara – описателна статистика

	Средна стойност	Медиана	Станд. отклонение
КМП прешлени (g/cm ²)	0.832	0.806	0.122
Т-скор прешлени	-1.96	-2.21	1.12
КМП бедрена шийка (g/cm ²)	0.686	0.690	0.087
Т-скор бедрена шийка	-1.48	-1.51	0.79
КМП проксимален фемур (g/cm ²)	0.789	0.795	0.093
Т-скор проксимален фемур	-1.25	-1.21	0.76
Т-скор Sahara	-1.85	-2.10	0.94
QUI/Stiffness (Sahara)	71.04	67.20	16.67

Таблица 17. Резултати от корелационния анализ по Pearson между КМП в g/cm², измерена с DXA, и количествения параметър, QUI/Stiffness, измерен с количествен ултразвук на петна кост

Костна минерална плътност		Лумбални прешлени	Бедрена шийка	Проксимален фемур	QUI/Stiffness
Лумб. прешлени	r	1			
	p				
Бедрена шийка	r	0.503	1		
	p	<0.001			
Прокс. фемур	r	0.559	0.782	1	
	p	<0.001	<0.001		
Колич. параметър, QUI/Stiffness	r	0.285*	0.442*	0.323*	1,000
	p	0.059	0.001	0.002	

В таблица 18 са представени получените проценти за чувствителността (Se); специфичността (Sp); положителната (VPP) и отрицателната (VPN) предиктивна стойност; т.нар. капа-величина (κ) – поотделно за двата модела. Най-добри са показателите на количествения ултразвук на петна кост с апарат Hologic Sahara при класифициране на пациентите по втория модел, т.е. изложени на риск или такива с нормална КМП. И докато чувствителността за откриване на лицата с намалена КМП в различните изследвани с DXA зони е приблизително еднаква, то специфичността е

най-висока при прешленните тела, последвани от бедрото и предмишницата. По същия начин се колебае и процентът на вярно класифицираните жени, който е достатъчно висок – над 60-70%. Чрез данните от таблицата може да се направи изводът, че количественият ултразвук на петна кост е подходящ за един по-широк скрининг преди DXA измерването.

Таблица 18. Чувствителност (Se); специфичност (Sp); положителна (VPP) и отрицателна (VPN) предиктивна стойност на Т-скора на количествения ултразвук на петна кост с апарат Hologic Sahara – всички в %, и капа-величините (κ) – поотделно за двата модела

Референтна зона	Лумбални прешлени	Бедрена шийка	Проксимален фемур
	Първи модел: 0 = без ОП; 1 = с ОП		
Se	29.4	50.0	25.0
Sp	85.1	82.1	81.8
VPP	50.0	25.0	5.9
VPN	70.4	93.2	96.0
κ	16.1	22.3	2.7
% вярна класиф.	66.3	78.7	79.4
	Втори модел: 0 = нормална КМП 1 = остеопения / ОП		
Se	89.9	87.7	94.2
Sp	31.8	22.2	25.6
VPP	82.6	82.1	62.8
VPN	46.7	30.8	76.9
κ	24.5	11.1	21.7
% вярна класиф.	77.2	74.7	64.8

Данните от анализа на ROC кривите са показани на таблица 19. При първия модел Т-скор на апарат Sahara $\leq -1,5$ позволява да се обхванат $> 90\%$ от жените с остеопороза на прешлените или проксималния фемур. При това само всяка 2-5 жена, идентифицирана по този начин, ще има наистина остеопороза на посочените места. Вторият модел позволява при Т-скор апарат Sahara $\leq -1,0$ да се обхванат $> 90\%$ от жените с намалена КМП на прешлените или проксималния фемур. При това само всяка четвърта жена, идентифицирана по този начин, ще има наистина намаление на КМП на посочените места. И двата подхода позволяват да се намали броят на кандидатките за DXA; първият модел – с 24,3%; вторият – с 14,6%.

Таблица 19. Площ под ROC кривите и праг на 90%-ната чувствителност за идентифициране с апарат Sahara на жените, класифицирани според DXA скоровете по двата модела

	Първи модел 0 = без остеопороза 1 = с остеопороза			Втори модел 0 = нормална КМП 1 = понижена КМП		
	Площ под ROC	90% праг на чувствителност	Специфичност в % на прага	Площ под ROC	90% праг на чувствителност	Специфичност в % на прага
Референтно място за сравн.						
ЛП	0,648	-1,25	26,9	0,692	-0,85	27,3
БШ	0,710	-2,05	48,8	0,594	-0,85	22,2
Прокс. фемур	0,601	-1,25	22,7	0,684	-1,25	36,8

Откриване на жените с остеопороза/остеопения с комбинацията от попълване на въпросник и изследване с количествен ултразвук на петна кост

На таблица 20 са показани резултатите от анализа на диагностичните способности на съчетанието на клинични рискови фактори и QUS за предсказване на понижена КМП на централните места. Вторият модел, идентифициращ лицата с понижена КМП, предоставя добри диагностични показатели. При праг на точковия сбор -3,00 ще се идентифицират правилно около 90% от лицата с остеопения или остеопороза, като при 1/2 от откритите с този модел наистина ще има повишен риск. Този подход позволява да се намалят с 10-15% кандидатите за остеодезитометрия. Ако се сравнят тези резултати с изложените от използването само на количествен ултразвук с апарат Sahara, се вижда, че **добавянето на клиничните данни значително подобрява диагностичната стойност на метода и го прави сравним с рентгеновата остеодезитометрия на предмишницата.**

Таблица 20. Площ под ROC кривите и праг на 90%-ната чувствителност за идентифициране с апарат Sahara + клиничен въпросник на жените, класифицирани според DXA скоровете по двата модела

Референтно място за сравнение	Първи модел 0 = без остеопороза 1 = с остеопороза			Втори модел 0 = нормална КМП 1 = понижена КМП		
	Площ под ROC кривата	90% праг на чувствителност	Специфичност в % на прага	Площ под ROC кривата	90% праг на чувствителност	Специфичност в % на прага
ЛП	0.658	-3.0	18.0	0.681	-2.50	33.6
БШ	0.533	-3.0	20.1	0.782	-2.75	53.3
Прокс. фемур	0.476	-3.0	16.7	0.646	-2.75	37.2

Количественият ултразвук на петна кост с апарат Lunar Achilles при предсказване на ниската КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур

Pearson's R между T-скоровете на лумбални прешлени и петна кост с апарат Achilles бе 0,497 ($p < 0,001$), а между Z-скоровете – 0,338 ($p = 0,009$). Данните ни показват, че около половината от вариабилността в параметрите на количествения ултразвук корелира с промени в КМП на лумбални прешлени. В таблица 21 са показани усреднените данни.

Таблица 21. Резултати от измерванията с DXA и QUS Achilles – описателна статистика

	Средна стойност	Медиана	Станд. откл.
T-скор прешлени	-2.41	-2.30	0.66
T-скор Lunar Achilles	-2.00	-2.00	1.07

От изследваните регресионни модели бе установена линейна зависимост между T- и Z-скор, измерени с QUS (Lunar Achilles) и DXA (Hologic QDR).

В таблица 22 са представени получените проценти за чувствителността (Se); специфичността (Sp); положителната (VPP) и

отрицателната (VPN) предиктивна стойност, и т.нар. капа-величина (κ) – поотделно за двата модела. По-добро е съотношението на показателите на количествения ултразвук на петна кост с апарат Lunar при класифициране на пациентите по втория модел, т.е. изложени на риск или такива с нормална КМП. Процентът на вярно класифицираните жени е достатъчно висок – над 60-70%.

Таблица 22. Чувствителност (Se); специфичност (Sp); положителна (VPP) и отрицателна (VPN) предиктивна стойност на Т-скора на количествения ултразвук на петна кост с апарат Lunar – всички в %, и капа-величините (κ) – поотделно за двата модела

Референтна зона Лумбални прешлени	Първи модел: 0 = без ОП 1 = с ОП	Втори модел: 0 = нормална КМП 1 = остеопения/ОП
Se	66.7	96.0
Sp	70.0	12.5
VPP	50.00	87.3
VPN	82.4	33.3
κ	33.6	11.5
% вярна класификация	69.0	84.5

Данните от анализа на ROC кривите са показани в табл. 23.

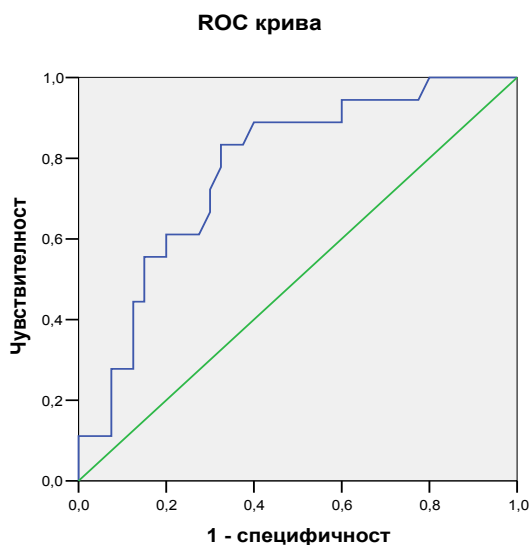
Таблица 23. Площ под ROC кривите и праг на 90%-ната чувствителност за идентифициране с апарат Lunar на жените, класифицирани според DXA скоровете по двата модела

Референтно място	Площ под ROC кривата	90% праг на чувствителност на Т-скора от Lunar Achilles	Специфичност в % в точката на прага
	Първи модел 0 = без остеопороза 1 = с остеопороза		
Лумбални решлени	0.772	-2.0	40.0 %
	Втори модел 0 = нормална КМП 1 = понижена КМП		
	0.776	-1.8	37.5 %

При първия модел Т-скор на апарат Lunar $\leq -2,0$ позволява да се обхванат > 90% от жените с остеопороза на прешлените. При това само всяка 2-ра от 5 жени, идентифицирани по този

начин, ще има наистина остеопороза на посочените места. Вторият модел позволява при Т-скор апарат Lunar > -1,8 от по-нататъшно измерване с DXA да отпаднат > 90% от жените с намалена КМП на прешлените при същата специфичност. И двата подхода позволяват да се намали броят на кандидатките за DXA: първият модел – с 24,5%; вторият – с 13,8%.

На фиг. 6 е показана ROC кривата на Т-скора от количествения ултразвук на петна кост с Lunar спрямо съответстващия скор на лумбалните прешлени. Оптималното съотношение чувствителност/специфичност се колебае в диапазона 70-75/60. Това е най-добрата ROC крива, постигана от трите апарата за QUS.



Фиг. 6. ROC крива на Т-скора на апарат Lunar спрямо DXA на лумбални прешлени (първи модел – скрининг за остеопороза)

Детайлното разглеждане и съчетаване на информацията от всички тези анализи поотделно за всяка скринингова методика (антропометрични величини, клинични рискови фактори, количествен ултразвук на костите или периферна остеодезитометрия) позволи да се изработят следните два клинични алгоритъма за подбор на:

– високорисковите жени, които трябва да бъдат насочени към DXA за по-нататъшно уточняване на фрактурния риск и нуждата от лечение;

– нискорисковите жени, които нямат неотложна нужда от DXA и които биха могли да провеждат профилактика на фрактурите.

Клинични алгоритми

Приложение на клиничните рискови фактори и периферните методики с цел определяне на жените с нисък или висок риск за остеопороза на централните места

По-долу са представени алгоритмите за подбор на кандидатките за DXA на централните места, при които се очаква умерен (алгоритъм 1) или висок риск (алгоритъм 2) за аксиална остеопороза.

Алгоритъм 1 позволява:

А) отсяване на здравите жени и изпращане на DXA на всички със съмнение за понижена КМГ или остеопороза (умерен риск);

Б) отпадане на около 40% от кандидатките за DXA на централните места при изпускане на около 2% от случаите с остеопороза;

В) поне половината от така определените кандидатки за DXA няма да имат остеопороза.

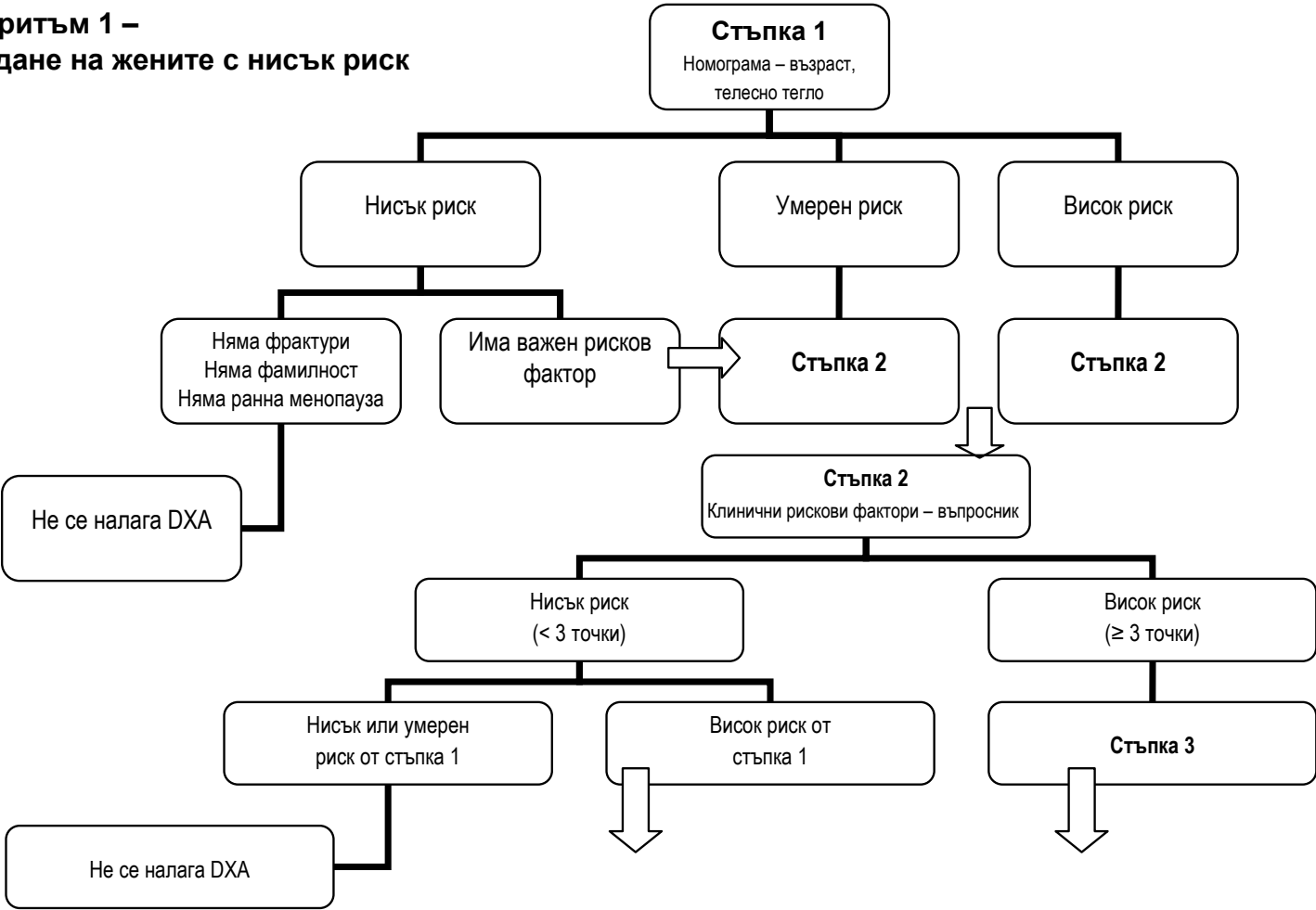
Алгоритъм 2 позволява:

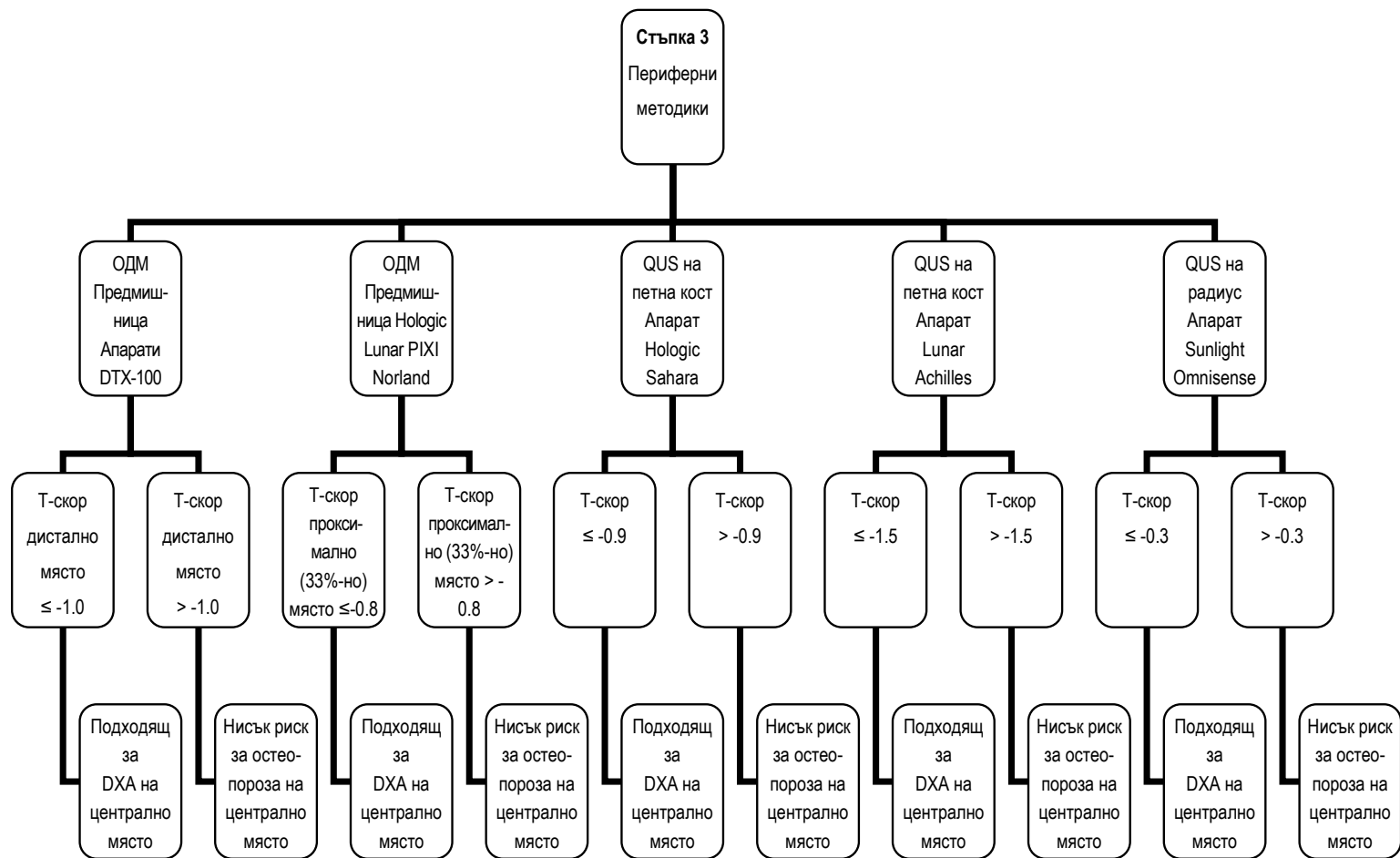
А) отсяване на здравите жени и тези с остеопения и изпращане на DXA на всички със съмнение за вероятна остеопороза (висок риск);

Б) отпадане на около 60-65% от кандидатките за DXA на централните места при изпускане на около 5% от случаите с остеопороза;

В) само една четвърт от така определените кандидатки за DXA няма да имат остеопороза.

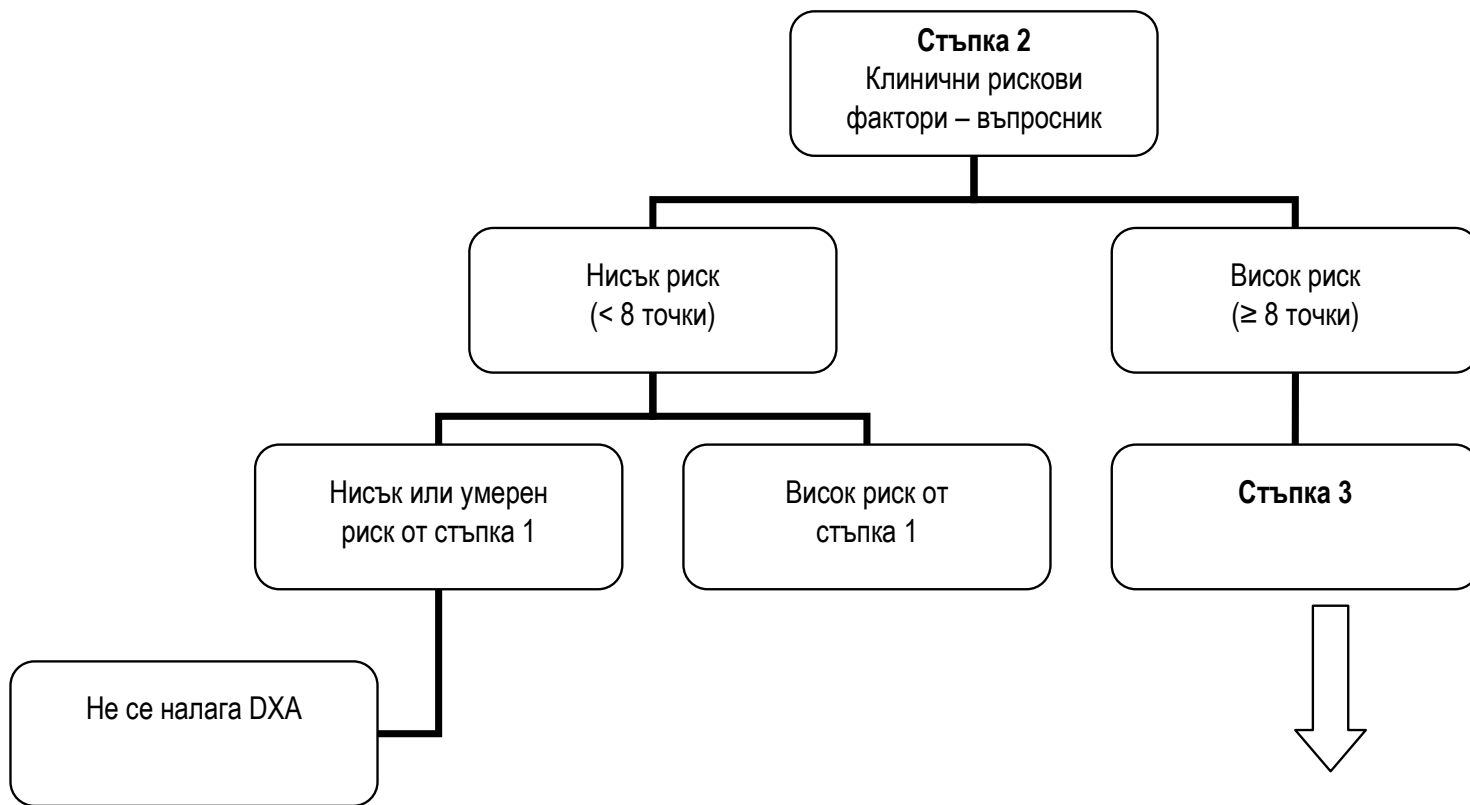
**Алгоритъм 1 –
отпадане на жените с нисък риск**





Алгоритъм 2 – откриване на жените с висок риск

Стъпка 1 е идентична с тази в алгоритъм 1



Обсъждане

Възможност за откриване на лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка чрез антропометричните величини и клиничните рискови фактори

1. Телесно тегло и календарна възраст

Затлъстяването е възприето от СЗО като протективен фактор срещу такива фрактури [13, 22]. Нашите данни потвърждават значителното влияние на телесното тегло върху стойностите на КМП. Предполага се, че все по-нарастващото разпространение на свръхтеглото и затлъстяването ще доведе до известно ограничаване на разрастването на остеопорозата и фрактурите.

Предложената от нас номограма има три различия спрямо вече публикуваните: 1) тя дава възможност за определяне на риска от остеопороза за всяка конкретна възраст, а не по петилетки или декади; 2) представя риска за остеопороза на прешленни тела, а не на бедрото; 3) отчита българските етнически особености. Това е и причината при сравнение с оригиналния индекс OSTA нашата номограма да дава малко по-висок риск. Рискът от остеопороза на прешлените при жените в действителност е по-висок от този на бедрото, което се доказва от литературните данни и нашите епидемиологични разработки.

Нашата номограма позволява с голяма степен на достоверност да се идентифицират онези менопаузални жени, при които вероятността от остеопения и остеопороза е много ниска. В публикуван метаанализ с този инструмент за скрининг могат да отпаднат около 20% от жените. **Предложената номограма може да се превърне в първа стъпка в диагностиката на остеопорозата**, последвана от оценка на другите главни рискови фактори за фрактури и целево остеодензитометрично изследване.

2. Използване на клиничните рискови фактори и предложения въпросник за откриване на лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка

– Влияние на наследствеността.

– Липсата на връзка между анамнезата за остеопорозни фрактури у родителите и риска за остеопороза сред жените си обяснихме със сравнително късата продължителност на живот в миналото, както и с непълните данни за заболявания и фрактури при много от хората с по-ниско ниво на образование и интелигентност.

– Предшестващи фрактури

Нашите данни потвърдиха значимата предсказваща сила на анамнезата за множествени предшестващи фрактури, но тази за една-единствена фрактура не се асоциираше с различия в КМП. Ние се опитахме да обобщим всички фрактури в една група, а литературните данни са основани главно върху фрактура на бедрената шийка [16]. Освен това нашето проучване беше върху връзката с КМП, а не с фрактурната честота.

– Прием на калций

Консумацията на млечни продукти в нашето проучване показва връзка с КМП само на бедрената шийка. В едно от най-реномираните проучвания по този въпрос Kanis и сътр. стигат до извода, че ниският прием на калций (под 1 g дневно елементарен калций) не е асоцииран със значимо повишен риск за никоя от различни видове фрактури [14]. Така и според нас приемът на млечни продукти не е достатъчно обективен критерий при определяне на риска от остеопороза.

– Прием на кафе

Нашите данни потвърждават ролята на кофеиновата консумация – но само когато е ексцесивна (≥ 4 чаши кафе дневно). Такива са и данните от големите епидемиологични проучвания през последните 5 години [17].

– Тютюнопушене

Тютюнопушенето показва връзка с КМП само на бедрената шийка. Това е в съответствие с публикуваните литературни данни, които търсят основно влиянието върху фрактурите на фемура [15].

– Физическа активност

Оценката на физическата активност криеше субективен елемент. Оказа се много трудно да се определи количествено полагащото ежедневно усилие. На второ място, по-голямата част от пациентките нямаха дори и минимална физическа активност. На трето място, много жени смесваха ежедневните си дейности, като движения в кухнята например, с пълноценните физически упражнения.

3. Възможност за откриване на лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка чрез предложения въпросник с клинични фактори

Използването на въпросник за откриване на лицата с понижена КМП постави 2 основни групи въпроси:

1. Каква част от вариабилността на КМП може да бъде асоциирана с отчитаните клинични рискови фактори?

2. Какви прагове на точковия сбор биха ни помогнали да разграничим лицата с риск за остеопороза?

Резултатите показаха, че около 14% от вариабилността на КМП на прешленните тела и проксималния фемур и 23–25% от тази на бедрената шийка може да бъде асоциирана с клиничните рискови фактори от въпросника. Според съвременните указания при вземане на решение за терапевтична намеса **задължително трябва да се съчетава информацията от рисковите фактори и остеоденситометрията.**

Сравнихме нашите данни за чувствителност и специфичност на прилагания оригинален въпросник и с някои от най-разпространените и добре валидирани международни точкови въпросници – например SCORE. Той е валидиран като чувствителността е била 97%, специфичността – 37%, а площта под ROC кривата – 0.75 [6]. Процентът правилна класификация се е колебаел около 62% в подгрупата за валидизация. Индексът ORAI е показал чувствителност при откриване на жени с остеопения от 93.3%, но за сметка на по-ниска специфичност – 46.4%. Площите под ROC кривите (0.80) са малко по-големи, отколкото при нас.

Разликата е, че в нашия въпросник специфичността е по-ниска, вероятно поради включването в него на повече фактори, които могат да се влияят от субективната оценка на анкетираните жени. При изработването му трябваше да се избира между категоричност на величините (отсъствие или присъствие на даден рисков фактор) или опит за тяхното количествено определяне. При разбора на данните трябва да се има предвид, че въпросниците, които отчитат фрактурен риск, съдържат и друга информация, като предшестващите фрактури, КМП и честотата на паданията са доказаните фактори с най-голяма тежест.

Откриване на лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка чрез рентгеновата остеоденситометрия на предмишницата

1. Корелация между костната плътност на предмишницата и тази на централните места

Проведените изчисления откриха две тенденции:

1. Най-добра е корелацията между КМП на предмишницата и усредненото бедро (total hip), докато тази с прешлените и бедрената шийка е по-слаба.

2. Като цяло SXA с апарат DTX-100 дава по-слаба корелация с КМП на централните места от периферна DXA на самия апарат Hologic QDR 4500.

В подобно на нашето проучване корелационните коефициенти, описващи връзката между КМП на дисталната предмишница и тази на централните места, са много сходни с нашите: $r = 0.683$ за лумбални прешлени (L2-L4) и $r = 0.712$ за бедрената шийка [27]. Затова остеодензитометрията на предмишница се препоръчва основно в райони, където не е възможно извършването на централна DXA [28]. Редица автори подчертават, че остеодензитометрията на предмишницата е много по-полезна като средство за предсказване на фрактурен риск, отколкото като средство за поставяне на диагноза.

Причините за различната степен на корелация между отделните зони на предмишницата и централните места според нас се корени и в хетерогенността на костната загуба под влияние на възрастта и другите фактори. При сравнение е много по-разумно да се ползват абсолютните стойности на КМП и те да се влягат в разработените от нас регресионни уравнения. Т-скорът инкорпорира и различни референтни бази данни, което влошава съпадението.

Съчетаването на няколко зони на интерес в една и съща анатомична област на предмишницата вероятно не дава предимство при оценката на фрактурния риск.

2. Предсказваща сила на зоните на предмишницата за откриване на остеопороза/остеопения на лумбални прешлени и проксимален фемур

Анализът на получените данни показва определени тенденции:

1. *ОД на предмишницата е по-чувствителна при откриване на понижената костна плътност* (лица с остеопения или остеопороза), отколкото при търсене на жените само с остеопороза – но за сметка на по-ниска специфичност.

2. Използването на *прагови стойности на Т-скоровете* вместо на абсолютните стойности на КМП на предмишницата подобрява чувствителността за сметка на специфичността.

3. Ако се търси *остеопороза на прешленни тела*, трябва да се ползват *по-високи прагови стойности* (Т-скор от -1.0 до -1.5), а ако се търси такава на проксималния фемур – *по-ниски прагови стойности* (Т-скор от -1.5 до -2.5).

4. Т-скорове на предмишницата над -0.5 – -0.7 *разграничават вероятно здравите лица*.

Сравнихме получените резултати с публикуваните в литературата. Чувствителността на радиуса за откриване на остеопороза на аксиалните места е 90-95%, специфичността – 53.85–73.68%, фалшивоотрицателните случаи – 4.5–10.0%, а фалшивоположителните – 26.3–46.2% [33]. Процентът вярна класификация е възлизал на 82.3% за вертебрална остеопороза, 66.6% – за остеопороза на проксималния фемур и 80.0% – за остеопороза на бедрената шийка в тесния смисъл на думата. Друго проучване изследва способността на pDXA на предмишницата да предсказва наличието на ниска аксиална КМП и намира праговете на 95%-на чувствителност за откриване на жените с остеопения на прешлените или фемура: за дисталното място той е T-скор от +1.0, а за проксималното място – от +0.5 [29]. В нашите разработки праговият T-скор е отрицателна величина. Това ще помогне от последващо измерване с DXA да отпаднат повече вероятно здрави лица.

Като цяло DXA на предмишницата (на Hologic QDR 4500) превъзхождаше SXA (на DTX-100). В чуждо проучване, което изследва площите под кривите от ОД на ултрадистално, междинно и проксимално място на предмишницата (съответно 0.87, 0.89 и 0.86), се установява, че трите зони на интерес на предмишницата имат сходна дискриминационна способност, но отстъпват на централната DXA [30].

Нашето проучване има предимството, че генерира специфични прагове за откриване на лицата с остеопороза/остеопения на използваните от нас апарати. В последните години неколккратно се публикуват такива указания [32]. pDXA с апарат Osteometer DTX-200 се прилага и у нас. Предложени са стойности за определяне на два прага (вж. табл. 24). Вижда се сходството с получените от нас резултати.

Таблица 24. Прагове за отсейване на жените с вероятно нормална КМП (горен праг) и тези с вероятна (междинен праг) и сигурна ОП (долен праг) на проксималния фемур [9]

	Горен праг (наш модел 2)*		Долен праг**		Междинен праг (наш модел 1)	
	Clowes и сътр.	Наши данни	Clowes и сътр.	Наши данни	Clowes и сътр.	Наши данни
Прагов T-скор	-1.52	-1.05	-3.21	-3.80	-2.05	-2.75
Чувствителност	98 %	98 %	32 %	28 %	95 %	95 %
Специфичност	72 %	85 %	95 %	95 %	–	66.7 %

*Горен праг = точка на 90%-на чувствителност за откриване на болните с остеопороза; над него попадат по-малко от 10% от остеопорозно болните; **Долен праг = точка на 90%-на специфичност за откриване на лицата без остеопороза; над него попадат 90% от жените без остеопороза

Количествен ултразвук на предмишницата с апарат Sunlight Omnisense за предсказване на ниската КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур

Скоростта на звука, измерена на предмишницата с апарат Omnisense корелира с КМП на лумбални прешлени, на 33%-на проксимална и усреднена предмишница, но не и с фемура. SOS на радиуса корелира най-добре с КМП на кортикалните зони на предмишницата (33%-но място), защото двете измервани зони са твърде близки по локализация. Въпреки това зависимостта е далеч от силна ($r = 0.488$), а с останалите зони – още по-слаба ($r = 0.330$; $r = 0.123$). Това обясняваме с твърде различния биофизичен характер на двете величини.

Потвърждение на получените по-скоро отрезвяващи резултати са налице и в специализираната литература. Подобни на нашите резултати се получават при друго проучване, сравняващо скринингова стратегия с QUS на радиуса с апарат Omnisense и такава с DXA на радиуса [10]. Корелацията между Т-скоровете от DXA на радиуса и QUS на радиуса е била от порядъка на $r = 0.30$ – 0.45 . Това проучване показва *неоспоримо превъзходство на остеодензитометрията на предмишница пред QUS на радиуса при идентифицирането на жените с нисък/висок риск от остеопороза на прешлените и фемура.*

Потвърждение на получените резултати се намери и в публикация за праговите стойности на Т-скора на периферните методи, разграничаващи здравите лица (горен праг), лицата с вероятна остеопороза (междинен праг) и лицата със сигурна остеопороза (долен праг). В таблица 25 е показано сравнението с нашите данни.

Нашето проучване има едно предимство – то позволи сравнение на два различни метода за ултразвук – този на петна кост с апарат Sahara и този на дистален радиус с апарат Omnisense – с DXA. Резултатите показаха **предимство на QUS на петна кост като скринингово средство за понижена КМП на двете централни места.** В проучване, сравняващо двата различни метода за ултразвук, изследването на петна кост с апарат McCuba се оказва по-добро в предсказването на КМП с площи под кривите от 0.75 до 0.83, в сравнение с площи от 0.60 до 0.70 за изследването на дисталния радиус [7].

Таблица 25. Прагове за отсейване на жените с вероятно нормална КМП (горен праг) и тези с вероятна (междинен праг) и сигурна остеопороза (долен праг) на проксималния фемур – по литературни и наши данни [8]

	Горен праг (=наш модел 2)		Долен праг		Междинен праг (наш модел 1)	
	Clowes и сътр.	Наши данни	Clowes и сътр.	Наши данни	Clowes и сътр.	Наши данни
Прагов Т-скор	-0.3	-0.05	-3.37	-3.00	-0.58	-0.22
Чувствителност	96 %	98 %	17 %	38 %	95 %	95 %
Специфичност	32 %	5 %	95 %	95 %	–	–

На обсъждане подлежат и резултатите при съчетаване на клиничните рискови фактори и SOS на радиуса по точкова система. Оказа се, че с това съчетание се подобрява сравнително скромната отсейваща способност на апарата Sunlight Omnisense. С други думи използването на двете средства едновременно е напълно оправдано и препоръчително. По своята стойност **съчетаното използване на QUS на предмишницата и клиничните рискови фактори се доближават до диагностичните способности на рентгеновата остеодензитометрия на предмишницата** със SXA или DXA.

Количествен ултразвук на петна кост с апарат Hologic Sahara за предсказване на ниската КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур

При сравнение на количествен ултразвук на апарат Sahara с DXA на апарат Hologic QDR 4500 други автори намират коефициент на корелация на показателя QUI с Т-скора на бедрената шийка от порядъка на $r = 0.46$, което е почти идентично с нашия резултат [11]. Други автори пък въвеждат прагова стойност на комбинирания индекс QUI (≤ -1.5), която е позволила откриване на идентифицираните с DXA остеопорозни жени с 68.9% чувствителност и с 64.7% специфичност. Подобни резултати получихме и ние, но с втория модел на скрининг за жени с намалена КМП (чувствителност около 90%). От данните следва изводът, че **количественият ултразвук на петна кост с апарат Hologic Sahara е подходящ за търсене на лица с намалена КМП** (остеопороза или остеопения), а не на такива само с остеопороза. С други думи той е подходящ за един по-широк скрининг преди DXA измерването.

Подобно съчетание на чувствителност и специфичност се открива в разработки на чужди автори [21]. Праг на Т-скора от -1.55 е осигурявал чувствителност от 61.1% и специфичност от 65.3% при откриване на лицата с остеопороза. Стойност на този Т-скор на петна кост $> +0.05$ е изключвала наличието на остеопороза, докато стойност под -2.50 почти сигурно е означавала остеопороза. В нашата разработка Т-скор на апарат Sahara $\leq -1,5$ при първия модел позволява да се обхванат $> 90\%$ от жените с остеопороза на прешлените или проксималния фемур. Вторият модел позволява при Т-скор апарат Sahara $\leq -1,0$ да се обхванат $> 90\%$ от жените с намалена КМП на прешлените или проксималния фемур. И двата подхода позволяват да се намали броят на кандидатките за DXA; първият модел – с 24,3%; вторият – с 14,6%.

Добавянето на клиничните данни значително подобрява диагностичната стойност на метода и го прави сравним с рентгеновата остеодензитометрия на предмишницата. Този подход позволява да се намалят с 10-15% кандидатите за остеодензитометрия.

Чужда разработка, сравняваща DXA на апарат Hologic QDR 4500 и QUS на апарат Hologic Sahara, показва, че ако QUS предшества DXA, икономическият резултат е положителен, докато ако се направи опит DXA да се замени с QUS при използване на специфични прагове – икономическият резултат ще е отрицателен. Подобни са и изводите на българския фармако-икономически анализ за приложението на количествения ултразвук на костите [1].

Количествен ултразвук на петна кост с апарат Lunar Achilles за предсказване на ниската КМП на лумбалните прешлени

Редица автори изследват и чувствителността, и специфичността на ултразвуковия показател Stiffness на петна кост за откриване на остеопороза на централните места [4, 26]. 43% от пациентите, идентифицирани с остеопороза от DXA, са имали Т-скор на петна кост ≤ -2.5 . При повишаване на праговата точка на -1.0 за петна кост, чувствителността за откриване на остеопороза е нараснала на 91%. Най-добра е специфичността (95%) при прагов Т-скор от < -2.5 , и то при жените на възраст под 65 години. Според литературните данни високата чувствителност (91%) се съпътства от ниска специфичност (40%) и обратно.

За сравнение, нашите данни показват 66.7% чувствителност при търсене на жените с остеопороза (първи модел) при специфичност 70%. Процентът на вярно класифицираните жени е дос-

татъчно висок – над 60-70%. От тези резултати може да се направи изводът, че **количественият ултразвук на петна кост с апарат Lunar е подходящ за търсене и изключване на здравите лица от DXA измерването.**

При използването на специфичните прагови стойности, предложени от нас в оригиналните клинични алгоритми за изключване от последваща DXA на лицата с нисък или умерен риск за остеопороза, трябва да се имат предвид изводите, които се правят в метаанализа на 25 проучвания с количествен ултразвук: *„Чувствителността и специфичността на праговите стойности при количествения ултразвук са твърде ниски, за да позволят категорично изключване или насочване към DXA измерване за остеопороза”* (вж. табл. 26) [23].

Таблица 26. Фалшивоотрицателни (изпуснатите) и фалшивоположителни случаи (ненужно лекувани) на остеопороза при използване на количествен ултразвук без последваща централна DXA – по S. Nayak и сътр.

Възраст	Праг на T-скор -0.5		Праг на T-скор -1.0		Праг на T-скор -1.5	
	Фалш.-	Фалш. +	Фалш.-	Фалш. +	Фалш. -	Фалш.+
50-59	20%	5%	25%	6%	31%	7%
60-69	28%	8%	34%	10%	41%	11%
70-79	47%	16%	54%	18%	61%	22%
>80	77%	42%	81%	46%	86%	52%

Изводи

1. **Разработената от нас номограма, отчитаща възрастта и телесното тегло на дадена жена, позволява ориентируваща преценка за риска от остеопороза на лумбалните прешлени.**

2. Клиничните рискови фактори за остеопороза, групирани в разработения от нас **структуриран въпросник, предсказват риска** от остеопороза малко по-точно от антропометричните фактори възраст и телесно тегло.

3. Нашите данни утвърждават **сигурното място на остеоденситометрията на предмишницата (SXA и pDXA) в диагностиката на остеопорозата, както и в идентификацията на лицата с нисък риск от остеопороза на централните места.**

4. **Количественият ултразвук** не е подходящ за поставяне на диагноза остеопороза, а за отграничаване на високо- от нискориско-

вите за остеопороза жени. Количественият ултразвук на петна кост има по-добри предсказващи способности от този на радиуса.

5. Предсказващата сила на **скрининговите методики** за риска от остеопороза на централните места спада в следния ред: рентгенова абсорбциометрия на предмишница > количествен ултразвук на петна кост > клинични рискови фактори (въпросник) \approx количествен ултразвук на радиус > фактори възраст и тегло. Това познание позволява разработването на клиничен алгоритъм за отсейване на кандидатите за DXA на централните места.

Библиография

1. Б о р и с о в а, А.-М. и др. Фармакоикономически анализ на лечението на остеопорозата в България през 2007 год. С., Работна група на БДЕ, 2007.
2. Б о я н о в, М. Диагностична стойност на въпросник за оценка на риска от остеопороза – сравнение с остеоденситометричните данни. – Рентгенология и радиология, **40**, 2001, № 4, 290-294.
3. Б о я н о в, М., П. Попиванов и Г. Генчев. Рискови фактори за остеопороза и костна минерална плътност на предмишницата. – Ревматология, **9**, 2001, № 2, 26-32.
4. В а с h m a n, D. M. et P. E. Crewson. Comparison of central DXA with heel ultrasound and finger DXA for detection of osteoporosis. – Osteoporos. Int., **11**, 2000, suppl. 2, S132.
5. C a d a r e t t e, S. M. et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. – CMAJ, **162**, 2000, 1289-1294.
6. C a d a r e t t e, S. M., S. B. Jaglal et T. M. Murray. Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. – Osteoporos. Int., **10**, 1999, № 1, 85-90.
7. С е р о л л а r o, C. et al. The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. – Br. J. Radiol., **70**, 1997, 691-696.
8. С l o w e s, J. A., N. F. A. Peel et R. Easrell. Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. – Osteoporos. Int., **17**, 2006, № 9, 1293-1902.
9. С l o w e s, J. A., R. Eastell et N. Peel. The discriminative ability of peripheral and axial bone measurements to identify proximal femoral, vertebral and distal forearm and proximal humerus fractures: a case control study. – Osteoporos. Int., **16**, 2005, 1794-1802.
10. С о о k, R. B. et al. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine. – Ultrasound Med. Biol., **31**, 2005, № 5, 625-632.
11. D i e z - P e r e z, A. et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. – J. Clin. Densitom., **6**, 2003, № 3, 237-245.
12. H e r d, R. J. et al. The ultrasonic assessment of osteopenia as defined by dual X-ray absorptiometry. – Br. J. Radiol., **67**, 1994, № 799, 631-635.
13. H l a, M. et al. A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. Early Postmenopausal Intervention Cohort EPIC Study Group. – Am. J. Clin. Nutr., **64**, 1996, № 3, 354-360.
14. K a n i s, J. A. et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk low utility for case finding. – Osteoporos. Int., **16**, 2005, 799-804.

15. Kanis, J. A. et al. Smoking and fracture risk a meta-analysis. – *Osteoporos. Int.*, **16**, 2005, № 2, 155-162.
16. Keen, R. W. et al. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis a population-based study. – *Osteoporos. Int.*, **10**, 1999, № 2, 161-166.
17. Kiel, D. et al. Caffeine and the risk of hip fracture the Framingham study. – *Am. J. Epidemiol.*, **133**, 1991, № 6, 629-631.
18. Koh, L. K. et al. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. – *Osteoporos. Int.*, **12**, 2001, № 8, 699-705.
19. Leib, E. S. et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. – *South Med J.*, **97**, 2004, № 1, 107-110.
20. Lydick, E. et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. – *Am. J. Manag. Care*, **4**, 1998, № 1, 37-48.
21. Marin, F. et al. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. – *Calcif. Tissue Int.*, **74**, 2004, № 3, 77-283.
22. Michaelsson, K. et al. Screening for osteopenia and osteoporosis selection by body composition. – *Osteoporos. Int.*, **6**, 1996, № 2, 120-126.
23. Nayaak, S. et al. Meta-analysis: Accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. – *Ann. Int. Med.*, **144**, 2006, 832-841.
24. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. – *JAMA*, **285**, 2001, № 6, 785-795.
25. Park, H. M. et al. Korean experience with the OSTA risk index for osteoporosis a validation study. – *J. Clin. Densitom.*, **6**, 2003, № 3, 247-250.
26. Pearson, D. et al. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry. – *J. Clin. Densitom.*, **6**, 2003, № 4, 345-352.
27. Picard, D. et al. Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. – *J. Clin. Densitom.*, **7**, 2004, 111-118.
28. Picard, D., M. Couturier et L. Rosenthal. Peripheral bone mass measurement, a helpful tool for the diagnosis of osteoporosis in areas where central DXA is not available. – *J. Bone Miner. Res.*, **16**, 2001, S341.
29. Pouilles, J. M. et al. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. – *Osteoporos. Int.*, **12**, 2001, № 1, 71-76.
30. Ryan, P. J. et al. Post-menopausal vertebral osteoporosis can dual energy X-ray absorptiometry forearm bone density substitute for axial measurements? – *Br. J. Rheumatol.*, **33**, 1994, 546-549.
31. Salamon, L. M., E. A. Krall, S. Harris et al. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. – *Calcif. Tissue Int.*, **54**, 1994, № 1, 87-90.
32. The Writing Group for the ISCD. Lansdowne, Virginia, USA, Position Development Conference, 2007.
33. Triviyaratana, W., P. Triviyaratana et S. Kongkiatikul. Prediction of bone mineral density of lumbar spine, hip, femoral neck and Ward's triangle by forearm bone mineral density. – *J. Med. Assoc. Thai.*, **84**, 2001, № 3, 390-396.
34. Von Mühlen, D. et al. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older Caucasian women the Rancho Bernardo Study. – *Osteoporos. Int.*, **10**, 1999, № 1, 79-84.
35. World Health Organization Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. – In: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843. Geneva, 1994.