

*Originalni članci/
Original articles*

Correspondence to:

Dr **Atila Klimo**
Specijalna bolnica za rehabilitaciju
"Banja Kanjiža",
24420 Kanjiža, Narodni park b.b,
Srbija - Vojvodina,
Mob.tel. 062-71-36-69
e-mail: petik@stcable.net

T SKOR I KLINIČKI FAKTORI RIZIKA U
NASTANKU OSTEOPOROTSKIH PRELOMA

T SCORE AND THE CLINICAL RISK
FACTORS OF OCCURRING
OSTEOPOROTICAL FRACTURES

Atila Klimo

Specijalna bolnica za rehabilitaciju „Banja Kanjiža“ Kanjiža, R. Srbija

Key words

osteoporotical fracture, bone mineral
density, efficiency

Ključne reči

osteoporotski prelom, mineralna gustina
koštane mase, efikasnost.

Apstrakt

UVOD: Aktualna strategija skrininga populacije u većine Evropskih zemalja u cilju identifikacije osoba sa osteoporotskim prelomom (OP) i za utvrđivanje stepena rizika od prethodnog fragilnog preloma kosti (PFP) se vrši u skladu sa odlukama Međunarodne fondacije za osteoporozu (IOF) i Centra Svetske Zdravstvene Organizacije za metabolička obolenja kostiju (NOGG) u Šefildu, Velika Britanija.

CILJ RADA: Cilj ove studije je bio da se ispita efikasnost FRAX® kliničkog instrumenta za procenu predviđanja osteoporotskog preloma sa korišćenjem kliničkih faktora rizika (CRFs) i nalaza mineralne gustine koštane mase (BMD) aksijalne DXA osteodenzitometrije.

METODE RADA: Retrospektivna opservaciona transverzalna studija je obuhvatila 535 osoba sa BMD nalazom centralne DXA osteodenzitometrije L1-L4 kičme i kuka, koje su uporedo obrađene i putem FRAX® kliničkog instrumenta u periodu od 2006-2010 godine. Od deskriptivnih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval), kao i distribucija frekvencija obeležja posmatranja i procentualni prikaz istih. Od analitičkih metoda primenjen je parametarski t-test za dva nezavisna uzorka, a od neparametarskih testova, korišćeni su: Hi-kvadrat test, Wilcoxon-Mann-Whitney U test i kvantifikacija varijabli unakrsnim odnosom (odds ratio).

REZULTAT: Ispitivanjem značajnosti razlike vrednosti T skora osoba ženskog pola ≤ -2.5 SD (157; 44.6%) sa i bez najčešćih CRFs (6 od 8) iz FRAX® kliničkog instrumenta utvrđena je visoka statistička značajnost ($p < 0,01$) za rizik od nastanka OP prema dobu > 65 godina samo prema vrednostima na kuku (-2.691 ± 0.871 SD; $Z = -3.112$), za BMI ≤ 19 (kg/m^2) prema vrednostima i na kičmi (-3.646 ± 1.362 SD; $Z = -2.618$) i kuku (-3.608 ± 0.735 SD; $Z = -4.372$), a podatak o pozitivnom familijarnom prelomu (FP) samo na kuku (-2.816 ± 0.926 SD; $Z = -1.961$) sa statističkom značajnošću $p < 0,05$. Povećanje broja CRFs za jedan smanjuje vrednost T skora u proseku za 0,4 SD. Samo kod povećanja CRFs sa 2 na 3 postoji visoka statistička značajnost $p < 0,01$ T skora i na kičmi ($Z = -0.746$) i na kuku ($t = 3.063$) za povećanje verovatnoće nastanka patološkog preloma, a kod povećanja CRFs sa 3 na 4 za T skor dobijen samo na kičmi ($Z = -0.468$). Žene povećanog rizika za PFP (195; 55.4 %) poseduju visoku statističku značajnost $p < 0,01$ samo prema T skor mereno na kuku ($-1,740 \pm 0.482$ SD; $Z = -3.705$). Testiranjem razlike proporcija, međutim nije ustanovljena statistička značajnost ($p > 0,05$) među ženama visoke (28.7%) i srednje (20.5%) rizične grupe koje su već zadobile PFP kosti. Kvantifikacijom varijabli unakrsnim odnosom, osobe sa CRFs i nižim vrednostima T skora na L1-4 imaju 4 puta, a osobe sa vrednostima T skora kuka čak 25 puta veću šansu za nastanak OP u odnosu na osobe bez CRFs i sa boljim BMD nalazom.

ZAKLJUČAK: Primenjeni model obezbeđuje zadovoljavajući okvir koji poboljšava procenu rizika fragilnog preloma integracijom kliničkih faktora rizika iz FRAX® kliničkog instrumenta i nalaza mineralne gustine koštane mase aksijalne DXA osteodenzitometrije.

* Rad je usmeno saopšten na 11. Kongresu Fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem održanog na Zlatiboru, SB Čigota od 19-22.maja 2011. godine.

UVOD

Krajnje nepoželjna posledica postmenopauzalne osteoporoze je patološki prelom kosti izazvana malom traumom. Osteoporotski prelomi (OP) su značajno zastupljeni u morbiditetu i mortalitetu populacije [1]. Rizik od preloma je veći među ženama sa nižom mineralnom koštanom gustoćom (BMD) sa tendencijom porasta stope kod osoba starijih od 65 godina [2]. Individualni rizik loma je zbir sklonosti odnosno genetske predispozicije i pada kvaliteta koštanog tkiva [3]. Aktuelna strategija skrininga populacije u većine Evropskih zemalja u cilju identifikacije osoba sa OP i za utvrđivanje stepena rizika od prethodnog fragilnog preloma kosti (PFP) se vrši u skladu sa odlukama Međunarodne fondacije za osteoporozu (IOF) i Centra Svetske Zdravstvene Organizacije za metabolička obolenja kostiju (NOGG) u Šefildu, Velika Britanija [4]. Postoje dva pristupa donošenja odluke za dijagnostiku i početak lečenja osteoporoze. Prvi pristup koristi BMD kao intervencioni prag, a drugi algoritam integriše kliničke faktore rizika za fragilni prelom sa ili bez informacija o BMD na osnovu verovatnoće o prelomu izveden iz FRAX® (www.shef.ac.uk / FRAX) kliničkog instrumenta [5]. Preporuka SZO za procenu rizika preloma pomoću FRAX® kliničkog instrumenta se ogleda u određivanju desetogodišnje verovatnoće glavnih osteoporotskih preloma (kičma, kuk, podlaktica, ramenjača) i kuka. Uprkos široko prihvaćenom modelu za procenu verovatnoće OP, FRAX® algoritam, kao i BMD ne treba posmatrati kao zlatni standard u dijagnostici. Kritički treba uvažavati njihova ograničenja i prednosti. Shodno tome, zaključci kliničkih istraživanja poslednjih nekoliko godina favorizuju holistički i individualno prilagođen pristup procene rizika za nastanak patološkog preloma [3,6,7].

CILJ RADA

Cilj ove studije je bio da se ispita efikasnost FRAX® kliničkog instrumenta za procenu predviđanja osteoporotskog preloma sa korišćenjem kliničkih faktora rizika (CRFs) i nalaza mineralne gustine koštane mase (BMD) aksijalne DXA osteodenzitometrije.

METODE RADA

U retrospektivnom opservacionom transverzalom istraživanju upoređivana je značajnost razlike mineralne koštane gustine osoba sa i bez kliničkih faktora rizika u cilju procene verovatnoće nastanka osteoporotskog preloma kosti.

Studijska grupa

U Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju „Banja Kanjiža“ u Kanjiži u periodu od 2006-2010 godine kod 3429 osoba je utvrđena BMD centralnom DXA osteodenzitometrijom na L1-L4 kičmi i kuku. Studija je obuhvatila 535 ispitanika sa BMD nalazom koji su uporedo obrađeni i putem FRAX® kliničkog instrumenta (University Medical Center at Princeton, New Jersey, Dexa/bone densitometry patient questionnaire_January 2010. doc).

Dijagnostika

Svim pacijentima BMD je utvrđen na DXA osteodenzitometru, tip aparata - Hologic Explorer S/N 90647.

Statistička obrada podataka

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval), kao i distribucija frekvencija obeležja posmatranja i procentualni prikaz istih.

Od analitičkih metoda primenjen je parametarski t-test za dva nezavisna uzorka, a od neparametarskih testova, korišćeni su: Hi-kvadrat test, Wilcoxon- Mann-Whitney U test i kvantifikacija varijabli unakrsnim odnosom (odds ratio).

REZULTATI

Osnovna obeležja ispitanika prikazana su u Tabeli 1. Podaci ukazuju da je praktično jednak broj osoba sa normalnim BMD i sa visokim rizikom za OP. Svaka 3 žena poseduje visok rizik za OP i to u većem broju među mladim od 65 godina, a kod muškaraca svaka 4 osoba pokazuje ovu patološku osobinu koštanog tkiva. Učestalost žena sa povećanim rizikom za OP je najveća u dobnom intervalu od 61-70 godina, 59 (37,6%) i u rasponu starosne dobi od 51-60 godina, 49 (31,3%), ali bez statističke značajnosti među grupnim intervalima ($\chi^2=0,75$ $p>0,05$), Dijagram 1. Nakon ženskog pola (157, 95,1%) i godina starosti >65 godina (71, 45,2%) kao najčešći primarni riziko faktor za nastanak OP sledi pušenje (58, 36,9%) Dijagram 2. Ispitivanjem značajnosti razlike vrednosti T skora osoba ženskog pola ≤ -2.5 SD (157; 44,6%) sa i bez najčešćih CRFs (6 od 8) iz FRAX® kliničkog instrumenta utvrđena je visoka statistička značajnost ($p<0,01$) za rizik od nastanka OP prema dobi >65 godina samo prema vrednostima na kuku (-2.691 ± 0.871 SD; $Z=-3.112$), za BMI ≤ 19 (kg/m²) prema vrednostima i na kičmi (-3.646 ± 1.362 SD; $Z=-2.618$) i kuku (-3.608 ± 0.735 SD; $Z=-4.372$), a podatak o pozitivnom familijarnom prelomu (FP) samo na kuku (-2.816 ± 0.926 SD; $Z=-1.961$) sa statističkom značajnošću $p<0,05$ (Tabela 2). Povećanje broja CRFs za jedan smanjuje vrednost T skora u proseku za 0,4 SD. Samo kod povećanja CRFs sa 2 na 3 postoji visoka statistička značajnost $p<0,01$ T skora i na kičmi ($Z=-0.746$) i na kuku (t test 3.063) za povećanje verovatnoće nastanka patološkog preloma, a kod povećanja CRFs sa 3 na 4 za T skor dobijen samo na kičmi ($Z=-0.468$), Tabela 3. Žene sa povećanim rizikom za PFP (195; 55,4 %) poseduju visoku statističku značajnost $p<0,01$ samo prema T skoru mereno na kuku ($-1,740\pm 0.482$ SD; $Z=-3.705$), Tabela 4. Testiranjem razlike proporcija, međutim nije ustanovljena statistička značajnost ($p>0,05$) među ženama visoke (28,7%) i povećane (20,5%) rizične grupe koje su već zadobile PFP kosti (Tabela 4). Kvantifikacijom varijabli unakrsnim odnosom, osobe sa CRFs i nižim vrednostima T skora na L1-4 imaju 4 puta, a osobe sa vrednostima T skora kuka čak 25 puta veću šansu za nastanak OP u odnosu na osobe bez CRFs i sa boljim BMD nalazom.

DISKUSIJA

Za nama je od strane SZO deklarisan projekat "Dekada bolesti koštano-zglobnog aparata 2000-2010." Nesumnjivo, posvećena je do sada neviđena pažnja i uloženi ogroman trud ka unapređenju dijagnostike, lečenju i rehabilitaciji osoba sa

postmenopausalnom osteoporozom kao najrasprostranjenijom metaboličkom osteopatijom [6,8,9,10].

Cilj ove studije bio je da pokaže u kojoj meri utiču klinički faktori rizika na krhkost kostiju, odnosno na gubitak koštane mase. Suverena dijagnoza a samim tim i definisanje osteoporoze danas se još uvek zasniva na aksijalnom DXA merenju BMD, mada je bilo špekulacija da na kvalitet kosti utiču i drugi biološki mehanizmi osim mineralne gustine. Schuit i saradnici u Rotterdam studiji navode da samo 44% nevertebralnih preloma se javlja kod žena sa DXA potvrđenom osteoporozom, dok se većina ovih preloma javlja kod žena sa boljom mineralizacijom kosti [11], što je potvrđeno i u postavljenom istraživanju (Tabela 4). Testiranjem razlike proporcija ustanovljena je samo klinička a ne i statistička značajnost ($p > 0,05$) među ženama visoke (28.7%) i srednje (20.5%) rizične grupe koje su već zadobile fragilni prelom kosti, zbog toga osteopenične žene imaju šansu 50:50 za nastanak patološkog preloma.

Ova činjenica naglašava potrebu za holističkim pris-

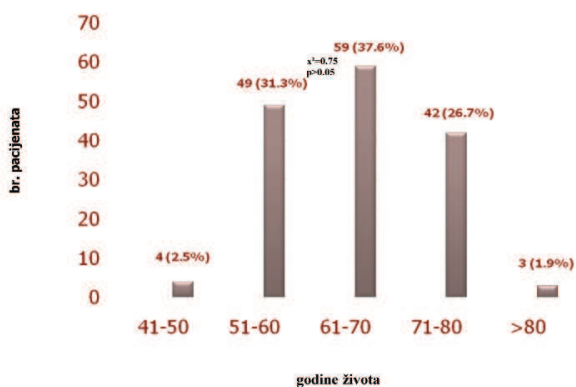
tupom u proceni rizika loma. Uprkos širokoj prihvaćenosti FRAX[®] algoritma - klinički instrument je ustoličen već u 25 zemalja širom sveta - ne treba ga posmatrati kao zlatni standard, niti BMD nalaz koristiti nekritički u evaluaciji bolesnika bez uvažavanja svojih ograničenja, kao i njegove prednosti [3,7,12,13,14]. U stručnom radu je potvrđena postojanost visoke pouzdanosti FRAX[®] kliničkog instrumenta od 89,3% : 100% u odnosu na kvantifikovani nalaz mineralne gustine koštane mase dobijen aksijalnom DXA osteodenzitometrijom.

Interakcija faktora rizika za nastanak patološkog preloma, posmatrano u ovom radu (Tabela br. 3), mogu da ukažu da gubitak koštane mase već kod mlađih (<65 godina), radno aktivnih žena odražava realno „zdravlje“ kostiju (Tabela br.1). Međutim, od CRFs samo nizak BMI pokazuje statistički značajno visok T skor na kičmi i kuku, a životna dob >65 godina i FP samo na kuku (Tabela br.2), što se uočava i u studiji Sirole i saradnika [3]. Od štetnih uticaja

Tabela 1. Broj i osnovna obeležja ispitanika

parametar	visok rizik OP	povećan rizik OP	bez rizika OP	ukupno	p	
br. ispitanika	165 (30.8%)	208 (38.9%)	162 (30.3%)	535		
pol	ženski	157 (31.3%)	195 (38.8%)	150 (29.9%)	502 (93.8%)	
	muški	8 (24.2%)	13 (39.4%)	12 (36.2%)	33 (6.2%)	
starost	žene <65 g.	86 (54.8%)				$\chi^2=1.63$ $p>0.05$
	žene >65g.	71 (45.2%)				

Dijagram 1. Distribucija žena sa visokim rizikom za OP prema dobnim grupama



Dijagram 2. Učestalost faktora rizika odgovornih za nastanak OP

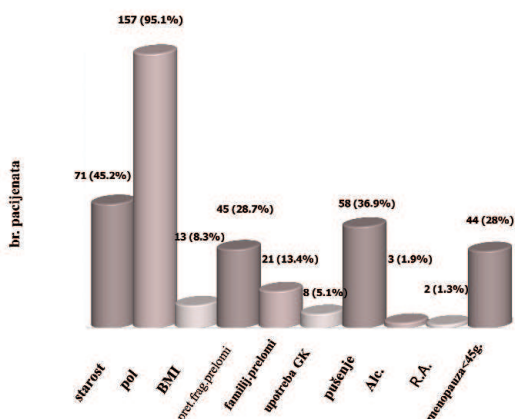


Tabela 2. Analiza značajnosti razlike KFR i T skora

parametar	f	χ^2	p	T L1-4 mean SD	WMW (Z)	p	T kuk mean SD	WMW (Z)	p
pol	Ž		$p < 0.01$	-3.026 0.901	0.233 (t)	$p > 0.05$	-2.451 0.865	-0.196	$p > 0.05$
	M	136.4	$C1 > C2$	-2.958 0.856		$C1 > C2$	-2.461 0.523		$C2 < C1: 0.422$
dob	<65		$p > 0.05$	-3.130 0.711		$p > 0.05$	-2.248 0.773		$p < 0.01$
	>65	1.6	$C1 > C2$	-2.802 1.075	1.590	$C1 < C2: 0.56$	-2.691 0.871	-3.112	$C2 < C1$
BMI	≤ 19		$p < 0.01$	-3.646 1.362		$p < 0.01$	3.608 0.735		$p < 0.01$
	≥ 19	107.6	$C2 > C1$	-2.973 0.906	-2.618	$C1 < C2: 0.094$	-2.429 0.814	-4.372	$C1 < C2: 0.0$
PPF	DA		$p < 0.01$	-2.883 1.114		$p > 0.05$	-2.569 0.800		$p > 0.05$
	NE	27.7	$C2 > C1$	-3.090 0.792	1.316	$C1 < C2: 0.094$	-2.445 0.899	-0.500	$C1 < C2: 0.308$
FP	DA		$p < 0.01$	-3.058 1.340		$p > 0.05$	-2.816 0.926		$p < 0.05$
	NE	91.7	$C2 > C1$	-3.031 0.841	-0.152	$C2 < C1: 0.44$	-2.435 0.840	-1.961	$p \leq 0.05$
N	DA		$p < 0.01$	-3.210 0.859		$p > 0.05$	-2.491 0.762		$p > 0.05$
	NE	10.2	$C2 > C1$	-2.918 0.921	-1.618	$C1 < C2: 0.053$	-2.432 0.842	-0.614	$C1 < C2: 0.27$
MP	≤ 45		$p < 0.01$	-3.177 0.906		$p > 0.05$	-2.472 0.810		$p > 0.05$
	≥ 45	30.4	$C2 > C1$	-3.000 0.951	-1.081	$C1 < C2: 0.14$	-2.448 0.845	-0.072	$C1 < C2: 0.471$

Tabela 3. Poređenje broja KFR i T skora

parametar		T L1-4 mean SD	WMW (Z)	T kuk mean SD	t test	
KFR i br. pacijenata	1	26				
	2	61	-3.071 0.579	-0.746 $p < 0.01$	-1.900 0.374	3.063 $p < 0.01$
	3	48	-2.807 1.074	-0.468 $p < 0.01$	-2.650 0.760	
	4	20	-2.825 1.297		-2.780 0.571	1.243 $p > 0.05$
	5	3	-2.300 2.251	$p > 0.05$	-3.100 0.793	0.285 $p > 0.05$
	6	1				

Tabela 4. Poređenje PFP kod žena sa visokim i povećanim rizikom za OP

parametar	f	%	χ^2	p	T skor				S_{p1-p2}	t	
					L1-4 mean SD	WMW (Z)	p	L kuk mean SD			WMW (Z)
PPF	DA (C1)	45 (28.7)	27.7	< 0.01	-2.883 1.114	1.316	$p > 0.05$	-2.569 0.800	-0.500	$p > 0.05$	$p > 0.05$
					$C2 > C1$	-3.090 0.792	$C2 < C1: 0.094$	-2.445 0.899	$C1 < C2: 0.308$		
	NE (C1)	112 (71.3)	< 0.01	-1.175 0.815	1.128	$p > 0.05$	-1.740 0.482	-3.705	$p < 0.01$		
				$C2 > C1$	-1.319 0.795	$C1 < C2: 0.130$	-1.371 0.576	$C1 < C2: 0.0$			

okoline pušenje kao promenljiv CRFs je najčešći izrabljivač kosti (Dijagram br.2). U svojim ranijim istraživanjima Klimo A, kao i Olmos J.M.M. su među brojnim studijama potvrdili navedenu činjenicu [15,16]. T-rezultat je bio snažno prediktivan za prelome kod žena u visokoj rizičnoj grupi. Kvantifikacijom varijabli unakrsnim odnosom (odds ratio), osobe sa potvrđenim CRFs i višim vrednostima T skora na L1-4 segmentu kičme imaju 4 puta, a sa T skorom na kuku čak 25 puta veću šansu za nastanak OP u odnosu na osobe bez CRFs i sa boljim BMD nalazom

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da aksijalno DXA merenje mineralne gustine koštane mase ne može u potpunosti objasniti krhkost kostiju kod peri- i postmenopausalnih žena bez doprinosa drugih pratećih faktora rizika. A da može otkriti razlike u odgovoru na faktore rizika za osteoporotski prelom.

Abstrakt

INTRODUCION: The actual strategy of screening the population in the majority of the European countries with the aim to identify the individuals who have osteoporotical fractures (OF) and to establish the degree of the risk of previous fragility fracture (PFF) is carried out according to the decisions of the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK.

OBJECTIVE: The aim of this study was to examine the efficiency of FRAX[®] clinical instrument used for estimating forecasts of fractures caused by osteoporosis using clinical risk factors (CRFs) and the medical report of the bone mineral density (BMD) of axial DXA osteodensitometry.

METHODS: The retrospective observational transverse study covered 535 people with BMD reports of central DXA osteodensitometry L1-L4 of the spine and hip, which are parallel processed with FRAX[®] clinical instrument, too, during the period of 2006-2010. Of the descriptive methods the following were used: absolute and relative numbers, measures of central tendency (arithmetic mean, median) and the measures of dispersion (standard deviation, interval), as well as the distribution of frequency of the observed attributes, and the percentage display of these. Of the analytical methods the parametrical t-test for two independent samples is applied, and of nonparametric tests the following were used: Hi-square test, Wilcoxon-Mann-Whitney U test and the cross-ratio quantification of variables (odds ratio).

RESULTS: Researching the significance of the difference of the value of the T score among females ≤ -2.5 SD (157; 44.6%) with or without the most frequent CRFs (from 6 to 8) from FRAX[®] clinical instrument, high statistical significance ($p < 0.01$) of OF risk is established towards the age of > 65 , only considering the hip values (-2.691 ± 0.871 SD; $Z = -3.112$), for BMI ≤ 19 (kg/m^2), according to both the spine (-3.646 ± 1.362 SD; $Z = -2.618$) and the hip values (-3.608 ± 0.735 SD; $Z = -4.372$), and the information about positive familiar fracture (FF) only at the hip (-2.816 ± 0.926 SD; $Z = -1.961$) has a statistical significance of $p < 0.05$. The CRFs number increasing by one decreases the T score value for 0.4 SD in average. Only when the CRFs number increases from 2 to 3 there is a high statistical significance, $p < 0.01$, of the T score both at the spine ($Z = -0.746$) and at the hip ($t = 3.063$) for the probability of occurrence of pathological fracture. When the CRFs number increases from 3 to 4, the T score of the spine only is $Z = -0.468$. Female population with increased PFF risk (195; 55.4%) have high statistical significance $p < 0.01$ only according to the T score measured at the hip (-1.740 ± 0.482 SD; $Z = -3.705$). However, testing the difference of proportion a statistical significance was not established ($p > 0.05$) among women of high risk group (28.7%), and medium (20.5%) risk group, who have already suffered PFF. Cross-ratio quantification of variables, people with CRFs and lower values of the T score at L1-L4 have four times, and people with the values of T score at the hip even 25 times greater chance of developing OF in relation to people without CRFs and with a better BMD report.

CONCLUSION: The applied model provides a satisfactory framework that improves the fragile fracture risk assessment integrating clinical risk factors from the instrument FRAX[®] clinical instrument and the reports of bone mineral density of axial DXA osteodensitometry.

LITERATURA

1. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM. et al. The IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011 May;22(5):1277-1288. Epub 2011 Apr
2. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int.* 1998;8(4):S1-S88
3. Joonas Sirola, Anna-Kaisa Koistinen, Kari Salovaara, Toni Rikkinen, Marjo Tuppurainen, Jukka S. Jurvelin et al. Bone Loss Rate May Interact with Other Risk Factors for Fractures among Elderly Women: A 15-Year Population-Based Study. *J Osteoporos.* Published online 2010 Feb.22.
4. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 19: 399-428.
5. Johansson, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1675-82.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010 Jun; 21 Suppl 2:S407-13.
7. E.V.McCloskey, A.Oden, H.Johansson, J.A.Kanis. FRAX 2 years after its launch. *Osteoporos Int* (2011)22(Suppl 1): S91-S95.
8. Kanis JA, Melton JL III, Christiansen C, Johnston CC, KhaltaeV N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141
9. Leon Lenchik, Paul Rochmis, David J. Sartoris. Optimized Interpretation and Reporting of Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) Scans. *AJR* 1998;171:1509
10. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *The American Journal of Medicine.* 2009;122(suppl):S14.
11. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone.* 2004;34:195-202
12. Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L, Berger C, Goltzman D, Hanley DA, Adachi JD, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Construction of a FRAX(®) model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int.* 2010 Dec 16.
13. Czerwinski E, Kanis JA, Osieleniec J, Kumorek A, Milert A, Johansson H, McCloskey EV, Gorkiewicz M. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int.* 2010. Dec 3.
14. Huntjens KM, van Geel TA, Blonk MC, Hegeman JH, van der Elst M, Willems P, Geusens PP, Winkens B, Brink P, van Helden SH. Implementation of osteoporosis guidelines: a survey of five large fracture liaison services in the Netherlands. *Osteoporos Int.* 2010 Nov 4.
15. Klimo A. Procena rizika nastanka osteoporotičnih fraktura kod pregledanih pacijenata u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju "Banja Kanjiža". *Balneoclimatologia.* 2008 Maj 32 (1) p.194-5.
16. Olmos J.M.M, Ramos C, Hernández J.L.L, García-Velasco P, Martínez J, Nan D. et al.: P140 – Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in postmenopausal women and men older than 50 attended in a primary care center of Spain. The Camargo Cohort study, *Osteoporos Int* (2008) 19 (Suppl 1):S29-S207, 2008, Istanbul