

## РИСКОВИ ФАКТОРИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗА

С. Монов<sup>1</sup>, Р. Рашков<sup>1</sup>, Р. Шумналиева<sup>1</sup> и Д. Монова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ревматология, МУ – София

<sup>2</sup>Медицински институт – МВР – София

## RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS

S. Monov<sup>1</sup>, R. Rashkov<sup>1</sup>, R. Shumnaliev<sup>1</sup> and D. Monova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Medical Institute – Ministry of Interior – Sofia

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>  | <p>Според едно от съвременните определения остеопороза е налице при измерена костна минерална плътност (КМП) под <math>-2.5</math> стандартни отклонения. Рисковите фактори, които влияят върху основни характеристики на костната обмяна, като пикова костна маса и костна загуба, са много разнообразни. Една част от тях могат да бъдат коригирани, а друга не. За развитието на усложненията от остеопорозата, като костни фрактури, са важни не само тези рискови фактори, които влияят върху КМП, но и провокацията от претоварвания на скелета и падания, данните за предхождаща фрактура при минимална травма, хронологичната възраст, семейната анамнеза за остеопороза и др. За оценка на риска за развитие на остеопороза могат да се използват едноминутен тест и FRAX индекс.</p> <p>остеопороза, рискови фактори, фрактури, FRAX индекс</p> <p><i>Д-р Симеон Монов, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, ул. „Урвич“ № 13, 1612 София</i></p>                       |
| <p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p> | <p>According to one of the contemporary definitions for osteoporosis, the latter is present when measurement of bone mineral density (BMD) shows a score below <math>-2.5</math> standard deviations. Risk factors which influence the main characteristics of bone turnover, such as peak bone mass and bone loss, are very diverse. Some of them could be modified, others not. For the development of complications of osteoporosis, such as bone fractures, are important not only those risk factors, which influence BMD, but also some other factors such as overloading of the skeleton and falls, a history of previous low-trauma fracture, chronological age, a family history of osteoporosis and others. For assessing the risk of osteoporosis one can use the one-minute test and FRAX-index.</p> <p>osteoporosis, risk factors, fractures, FRAX-index</p> <p><i>Simeon Monov, M. D., Clinic of Rheumatology, UMHAT "Sv. Iv. Rilski", 13, Urvitch St., Bg – 1612 Sofia</i></p> |

Остеопорозата се определя като прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектура на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури. Едно от съвременните определения за остеопороза на Световната здравна организация (СЗО) и International Osteoporotic Foundation (IOF) е свързано с данните от измерване на костната минерална плътност (КМП). При намалена КМП под  $-2.5$  SD (Standart Deviation) се приема, че има данни за остеопороза. Остеопения е налице при стойности от измерванията за SD в интервала от  $-1.0$  до  $-2.5$ , а при SD в интервала от  $-1.0$  до  $+1.0$  – костта се определя като здрава [33, 40].

## РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ОСТЕОПОРОЗА

Факторите, които могат да доведат до нарушаване в процесите на костно ремоделиране, респ. на костна резорбция и на костно образуване, са много. Развитието на остеопороза се определя от възможността всеки един от тези фактори да влияе върху две от основните характеристики на костната обмяна – пикова костна маса (ПКМ) и костна загуба.

ПКМ е детерминиращ фактор за състоянието на костната маса в късните етапи на живота. Величината, която показва с колко КМП на дадено лице се отличава от референтната стойност, се обозначава с понятието „скор“. В практиката са

въведени два скор: Т-скор, който отразява сравнението на измерената КМП със средната КМП на млада здрава популация, т.е. с ПКМ, а вторият, Z-скор – със средната КМП на връстниците. Достигането на по-голяма ПКМ в периода на юношеството (зрелостта) намалява риска от развитие на остеопороза в по-късна възраст, дори и при случаите с бърза костна загуба (над 3,5% годишно) при ранна менопауза. Факторите, които влияят върху достигане на ПКМ при подрастващите, са: генетични, хормонални, хранене, физическа активност, общо здравно състояние и др. [3, 23].

Величината на костната загуба се определя от продължителността и размера на костна загуба. Продължителността на костна загуба зависи от фактори като възраст при настъпване на менопауза и от продължителността на живота.

Рисковите фактори, от които зависи размерът на костна загуба, могат да се разделят в две групи:

**Рискови фактори, които не могат да бъдат повлияни:**

– Етнически произход – остеопорозата е по-честа при жените от кавказката и азиатската етническа група.

– Женски пол – по-тежки хормонални нарушения в менопауза, по-голяма пикова костна маса при мъжете.

– Напреднала възраст – по-висок риск както за развитие на остеопороза, така и на фрактури, който се определя от нерационално хранене, намалена двигателна активност, недостатъчно излагане на слънце, повишена склонност към падания и др. [11, 13, 14, 20]. Според проучвания на J. Kanis и сътр. вероятността за поява на фрактура на предмишница, раменна кост, гръбначен стълб или бедрена кост във възрастта между 45- и 85-годишна възраст е 8 пъти по-висока при жените и 5 пъти по-висока при мъжете (табл.1) [25].

– Хормонални промени – не е известен точният механизъм, по който естрогените регулират костния обем, но са доказани естрогенни рецептори в остеобластите. Счита се, че естрогенната недостатъчност води до повишена костна чупливост, свързана с повишаване активността на паратиреоидния хормон и с понижаване нивото на циркулиращия калцитонин. Състояния, свързани с повишен риск от развитие на остеопороза, са ранна или хирургично предизвикана менопауза, първична или вторична аменорея, късно менархе, първичен или вторичен хипогонадизъм при мъжа и др. [1, 3, 23].

– Липса на бременности – високата детеродност и продължителността на периода на лактация обуславят по-ниска честота на фрактурите в областта на бедрената шийка.

– Фамилна обремененост и др. – счита се, че костната плътност е генетично детерминирана и около 80% от обема на костната маса зависи от фамилни и генетични фактори.

**Таблица 1. Вероятност за развитие на остеопорозни фрактури (средно) в зависимост от пол, възраст и КМП за период от 10 години (по J. Kanis и сътр., 2001)**

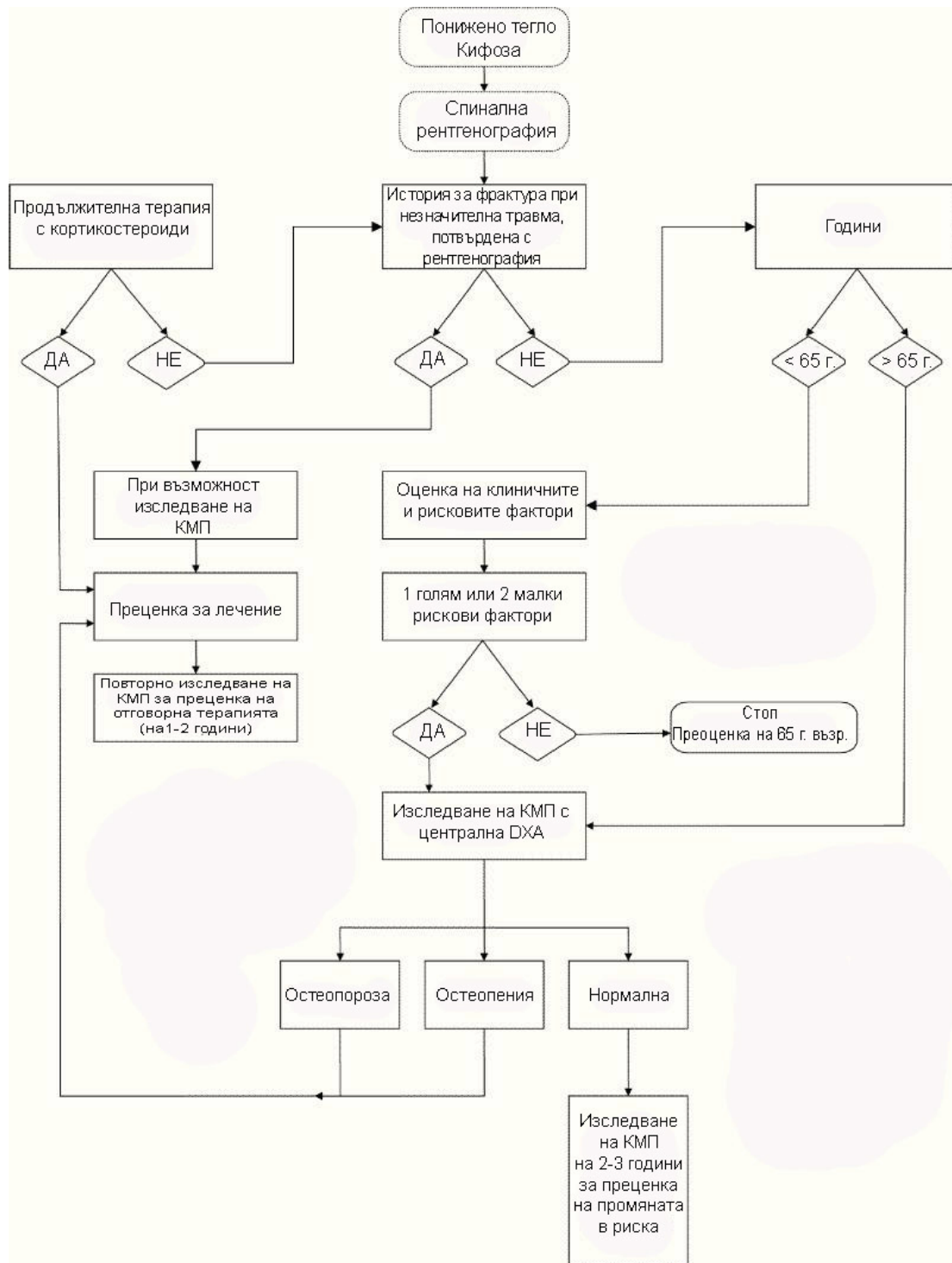
| Години      | Обща средна вероятност | Т-скор |     |      |      |          |
|-------------|------------------------|--------|-----|------|------|----------|
|             |                        | +1.0   | 0   | -1.0 | -2.0 | под -2.5 |
| <b>Мъже</b> |                        |        |     |      |      |          |
| 50          | 3.3                    | 1.8    | 2.7 | 4.2  | 6.3  | 9.2      |
| 55          | 3.9                    | 1.9    | 3.0 | 4.6  | 7.0  | 10.4     |
| 60          | 4.9                    | 2.5    | 3.6 | 5.4  | 7.9  | 11.6     |
| 65          | 5.9                    | 3.0    | 4.3 | 6.2  | 8.8  | 13.0     |
| 70          | 7.6                    | 3.4    | 5.1 | 7.4  | 10.9 | 16.2     |
| 75          | 10.4                   | 4.1    | 6.3 | 9.6  | 14.4 | 21.5     |
| 80          | 13.1                   | 5.3    | 7.7 | 11.1 | 15.8 | 23.2     |
| 85          | 13.1                   | 5.3    | 7.5 | 10.4 | 14.3 | 21.4     |
| <b>Жени</b> |                        |        |     |      |      |          |
| 50          | 6.0                    | 2.4    | 3.8 | 5.9  | 9.2  | 13.9     |
| 55          | 7.8                    | 2.6    | 4.1 | 6.7  | 10.7 | 16.8     |
| 60          | 10.6                   | 3.2    | 5.1 | 8.2  | 13.0 | 20.5     |
| 65          | 14.3                   | 4.0    | 6.3 | 10.0 | 15.6 | 24.9     |
| 70          | 18.9                   | 4.3    | 7.1 | 11.5 | 18.3 | 29.8     |
| 75          | 22.9                   | 4.2    | 7.0 | 11.8 | 19.4 | 32.6     |
| 80          | 26.5                   | 4.6    | 7.7 | 12.7 | 20.5 | 34.4     |
| 85          | 27.0                   | 4.5    | 7.4 | 12.0 | 19.1 | 33.1     |

**Рискови фактори, които могат да бъдат повлияни (профилактика):**

– Хранителни фактори – хроничният дефицит на калций води до понижаване на ПКМ, а хроничният дефицит на витамин D понижава калциевата абсорбция в червата. Нивото на калция в храната може да промени до около 40% от костната маса в областта на бедрената шийка при мъже. Серумната концентрация на дихидрооксикалциферол (1,25OH<sub>2</sub>D) под 30 pmol/l води до понижаване на костната плътност. Богати на калций храни са млякото и млечните продукти, а на витамин D – рибеното масло, кравето масло, яйцата, рибата, черният дроб и др.

За рисков фактор, свързан с храненето, се смята приемът на храни с високо съдържание на фибри, фосфати, натрий, а също и на храни, водещи до ацидоза [5, 6].

– Ниско телесно тегло (под 58 kg) – слабите жени по-често развиват остеопороза. Мастната тъкан при по-пълните жени в менопауза е източник на естрогени – в тази тъкан настъпва конверсия на андростендион в естрон [21].



Фиг. 1. Алгоритъм за изследване за остеопороза

(понижено тегло = анамнестични данни за загуба на ръст с 4 cm и/или бъдеща загуба на ръст с 2 cm; ниски до умерени дози кортикостероиди = 2.5–7.5 mg Prednisonе/ден; умерени до високи дози кортикостероиди > 7.5 mg Prednisonе/ден; централна DXA = гръбначен стълб и бедрена кост; термините остеопороза, остеопения и нормална кост са по дефиниция на СЗО)

– Обездвижване – физическото натоварване е стимул за изграждане на скелета – костната маса и архитектура се поддържат благодарение на ефекта от натоварването. Костната загуба при обездвижване е различна за отделните час-

ти на костта – тя е по-изразена за трабекуларната част на костта [22].

– Тютюнопушене – допуска се, че никотинът повлиява костния метаболизъм основно като потиска функцията на остеобластите. Жените

пушачи имат по-ниска плазмена концентрация на естрогени. Менопаузата при тях настъпва по-рано [41].

– Хронична консумация на алкохол – предполага се, че хроничната консумация на алкохол има директен токсичен ефект върху костните клетки, води до хранителен дефицит и чернодробни увреждания, нарушава метаболизма на витамин D и др. [7].

– Повишена консумация на кафе (над 5 чаши дневно) – вероятно кофеинът има директен ефект върху костния метаболизъм, но се предполага и индиректното му участие – загуба на калций, поради наличния диуретичен ефект.

– Редуцирано излагане на слънце – ултравиолетовите лъчи от слънчевия спектър стимулират синтеза на витамин D в кожата. Смята се, че 30-минутен престой на ден на директни слънчеви лъчи е достатъчен за образуване на необходимия за организма витамин D [1,3].

#### Други рискови фактори:

– Употреба на медикаменти – продължителната употреба на медикаменти като кортикостероиди, цитостатици, антиконвулсанти, тиреоидни хормони, хепарин и др. може да доведе до влошаване на костния метаболизъм и развитие на остеопороза. Системното прилагане на кортикос-

тероиди ( $\geq 7$  mg Prednisone или еквивалент) над 2-3 месеца се счита за голям рисков фактор за развитие на остеопороза при жени в менопауза и при мъже над 50 год. [4]. Рисковите пациенти могат да бъдат разделени в две групи:

- пациенти, при които се планира провеждане на лечение с преднизон еквивалент  $\geq 7,5$  mg дневно в продължение на повече от 3 месеца, или вече провеждащи такова (подлежат на профилактично лечение – фиг. 1).

- пациенти, които вече провеждат лечение с глюкокортикоиди повече от 3 месеца, в доза 7,5 mg преднизон в еквивалент – при тях трябва да се оцени рискът от остеопороза и следва да се измери КМП. Трябва да се има предвид, че дози, малко по-високи от 2,5 mg преднизон еквивалент на ден в продължение на дълъг период, също повишават риска от фрактури [4].

- Други заболявания – редица ревматични, ендокринни, стомашно-чревни, бъбречни и кръвни заболявания могат да доведат до развитието на вторична остеопороза.

Рисковите фактори за развитие на остеопороза, са представени обобщено в табл. 2. Измерване на КМП се препоръчва за всички пациенти с поне един голям или два малки рискови фактора (фиг. 1, табл. 2) [2, 10, 33, 38].

Таблица 2. Фактори, определящи лицата, които трябва да бъдат изследвани за остеопороза

| Големи рискови фактори   | Малки рискови фактори  |
|--|--|
| Възраст над 65 год.  | Ревматоиден артрит   |
| Вертебрални компресионни фрактури  | Клинично изявен хипертиреозидизъм                                |
| Фрактури при незначителна травма над 40-год. възраст                           | Хронична терапия с антиконвулсанти                               |
| Фамилна анамнеза за остеопорозни фрактури – особено бедрена фрактура при майка | Намален прием на калций  |
| Системно лечение с КС над 3 мес.   | Пушач  |
| Малабсорбционен синдром  | Злоупотреба с алкохол  |
| Първичен хиперпаратиреоидизъм  | Прекомерна употреба на кафе                                      |
| Склонност към падания  | Тегло под 57 kg  |
| Данни за остеопения от рентгенографско изследване                              | Тегло, по-ниско с повече от 10% от нормалното на 25-год. възраст |
| Хипогонадизъм  | Хронично лечение с хепарин                                       |
| Ранна менопауза (преди 45 год.)  |  |

#### РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА КОСТНИ ФРАКТУРИ

За развитието на костни фрактури важни са не само споменатите рискови фактори, които влияят върху **костната минерална плътност**, но и:

– провокацията от **претоварвания на скелета и падания**. Рискови фактори за по-голям брой падания са:

- напреднала възраст – атеросклероза, старческа деменция и др.;

- намалена мускулна сила, нарушено равновесие;

- неврологични заболявания – преходни нарушения на мозъчното кръвообращение, мозъчен инсулт, паркинсонизъм, периферна невропатия и др.;

- захарен диабет и неговите усложнения;

- очни заболявания – катаракта, глаукома и др.

Важни за възникването на фрактурата и нейния вид са силата, посоката и ъгълът на падането [14, 15, 16].

– данните за **предхождаща фрактура** при минимална травма – рискът се увеличава от 1,5 до 9,5 пъти в зависимост от възрастта при прегледа, броя на предхождащите фрактури и локализацията на настоящата фрактура [9, 14, 17, 18, 20, 24, 28, 34, 37, 39]. Наличието на една вертебрална фрактура увеличава риска за втора вертебрална фрактура четири пъти [8, 19]. Вертебралната фрактура може да бъде индикация за повишен риск от фрактура на друго място – напр. бедрена шийка [29, 32].

– хронологичната възраст.

– семейната анамнеза за остеопороза (или наличие на кифоза, или счупвания при минимална травма у сестри, майки и бащи след 50-годишна възраст) [14, 36].

### ЕДНОМИНУТЕН ТЕСТ

Едноминутният тест за **оценка на риска** за развитие на остеопороза е създаден от IOF. Ако изследваното лице отговори с “да” на повече от един въпрос, това не означава, че има остеопороза, но показва, че може би има риск за развитието ѝ и че трябва да се посъветва със специалист. Лекарят трябва да прецени дали е необходимо да се проведе измерване на костна плътност, вкл. чрез DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry).

### Въпроси, свързани с фактори, които не могат да бъдат променени:

#### 1. Семейна обремененост

|   |   |
|---|---|
| 1 | Някой от родителите Ви бил ли е диагностициран с остеопороза или чупил ли е кост след минимална травма (при падане от височина на човешки ръст или по-малка)? |
| 2 | Някой от родителите Ви имал ли е прегърбване (т.нар. “вдовишка гърбица”)?   |

#### 2. Лични клинични фактори

|    |  |
|----|--|
| 3  | Навършил/-а ли сте 40 и повече години?   |
| 4  | Чупил/-а ли сте кост след минимална травма в зряла възраст?  |
| 5  | Падате ли често (повече от веднъж през последната година), имате ли страх от падане поради немощност?  |
| 6  | Ръстът Ви намалял ли е с повече от 3 cm след навършване на 40 г.?  |
| 7  | Имате ли поднормено тегло (индекс на телесна маса под 19 kg/m <sup>2</sup> )?  |
| 8  | Приемал/-а ли сте кортикостероидни таблетки (кортизон, преднизон и др.) повече от 3 последователни месеца (кортикостероидите често се предписват при състояния като астма, ревматоиден артрит и някои възпалителни заболявания)? |
| 9  | Поставяна ли Ви е диагноза ревматоиден артрит?   |
| 10 | Диагностицирана ли Ви е повишена функция на тиреоидна или паратиреоидни жлези?   |

#### За жени:

|    |  |
|----|--|
| 11 | За жени над 40 г.: Настъпила ли е менопаузата Ви преди 45 г. възраст?  |
| 12 | Спирала ли е менструацията Ви за период от 12 или повече последователни месеца (по друга причина освен бременност, менопауза или хистеректомия)? |
| 13 | Имате ли отстранени яйчници преди 50 г., без да сте приемали хормонална заместителна терапия?  |

#### За мъже:

|    |  |
|----|--|
| 14 | Страдал ли сте от импотентност, недостиг на либидо или други симптоми, свързани с ниски нива на тестостерон? |
|----|--|

### Въпроси, свързани с фактори, които могат да бъдат променени:

Тези рискови фактори възникват предимно като резултат от диетата и начина на живот.

|    |   |
|----|---|
| 15 | Консумирате ли редовно алкохол в количества над безопасните (повече от 2 единици дневно)?   |
| 16 | Пушил/-а ли сте някога или понастоящем?   |
| 17 | Упражнявате ли физическа активност по-малко от 30 минути дневно (домашна работа, градинарство, ходене, бягане и др.)?                       |
| 18 | Избягвате ли приема или имате ли алергия към млякото и млечните продукти, без да приемате добавки с калций?                                 |
| 19 | Прекарвате ли по-малко от 10 мин дневно на открито (с части от тялото, изложени на слънчева светлина), без да приемате добавки с витамин D? |

## FRAX ИНДЕКС

FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) индексът е разработен от СЗО като алгоритъм (калкулатор), който интегрира значението на КМП и други клинични рискови фактори в цифров израз за оценка на вероятността за настъпване на фрактури за период от 10 години напред при пациенти с остеопороза ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).

Индивидуалните характеристики, които се използват при изчисляване на FRAX, са:

1. Клинични рискови фактори, като: възраст, пол, ръст, телесно тегло и индекс на телесната маса, анамнеза за настъпила фрактура на възраст 45-50 години, анамнеза за бедрена фрактура при родители, тютюнопушене, прекомерна употреба на алкохол (над 3 алкохолни единици дневно), ревматоиден артрит, прием на високи дози кортикостероиди и други форми на вторична остеопороза;

2. Костна минерална плътност ( $\text{g/cm}^2$ , Т-скор) на бедрена шийка – резултатите от костната денситометрия, определена чрез DEXA.

Връзката между КМП и риска от фрактури е изследвана в голям брой проучвания. Много показателни са резултатите от метаанализа на D. Marshal и сътр. Най-достъпният метод за количествено прогнозиране на риска от фрактури при тези, които все още не са претърпели такива, е чрез определянето на КМП. Понижаването на КМП под изходното ниво с едно стандартното отклонение удвоява риска от фрактури [31].

Индикациите за медикаментозно лечение на остеопорозата включват:

1. Всички постменопаузни жени и мъже на възраст над 50 години, които имат Т-скор  $< -2.5$  на ниво шийка на фемур или гръбначни прешлени, след изключване на вторични причини за остеопороза.

2. Наличие на бедрени или вертебрални фрактури (клинични или морфометрични).

3. Постменопаузни жени и мъже над 50 години с ниска костна минерална плътност (Т-скор между  $-1.0$  и  $-2.5$ ) и 10-годишен риск за бедрени фрактури  $\geq 3\%$  или 10-годишен риск за „значима“ остеопорозна фрактура (прешлени, мишница, предмишница, бедрена шийка)  $\geq 20\%$ , изчислени с помощта на FRAX индекс [2, 12, 26, 27, 30, 35].

### Обобщение

1. Четири рискови фактора се открояват като предиктори за възникване на фрактури, свързани с остеопороза – понижена КМП, възраст, предходна фрактура от незначителна травма и фамилен анамнеза за остеопороза.

2. Ниската КМП трябва да се смята за основен рисков фактор, като при тези, които са претърпели фрактури на прешлени или други остеопорозни фрактури, трябва да се счита, че имат остеопороза, дори ако тяхната КМП не е под  $-2.5$  SD.

3. Лечението с кортикостероиди е основен рисков фактор за развитие на остеопороза и усложняването ѝ с фрактури, вкл. и ако дозата, която се прилага, е малко по-висока от 2,5 mg преднизон еквивалент дневно за период над 3 месеца.

## ПРЕПОРЪКИ

1. Основните рискови фактори, изброени в табл. 2, са най-точни за развитие на остеопороза при постменопаузни жени и при мъже над 50-годишна възраст. Тези рискови фактори имат кумулативен ефект – напр., ако човек има ниска КМП при данни за фрактури или е над 65 години и има данни от измерванията за остеопороза, трябва да се смята, че е налице висок риск за фрактури, и трябва да се обсъди за провеждане на лечение.

2. Пациентите, получаващи 7.5 mg преднизон еквивалент дневно за повече от 3 месеца, трябва да бъдат преценени за започване на профилактично лечение.

3. При хората, които получават повече от 2,5 mg преднизон дневно, трябва да се счита, че са изложени на повишен риск от фрактури и подлежат на по-нататъшна оценка (напр. измерване на КМП).

4. При пациентите, лекувани с медикаменти, за които е известно, че се свързват с повишен риск от развитие на остеопороза, трябва да бъдат оценени и евентуалните други рискови фактори. При измерване на ниска костна плътност трябва да се обсъди започване на лечение.

## Библиография

1. Борисова, А.-М. Методично указание за диагностика и лечение на остеопорозата, С., 2007, 1-54.
2. Боянов, М. Рентгенова остеоденситометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клинициста, С., ЦМБ, 2007, 1-254.
3. Шейтанов, Й. Остеопороза, С., ЦИМ, 2007, 1-120.
4. Adachi, J., et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. – Semin. Arthritis Rheum., 29, 2000, 228-251.
5. Angus, R., N. Pocock et J. Eisman. Nutritional intake of pre- and postmenopausal Australian women with special reference to calcium. – Eur. J. Clin. Nutr., 42, 1988, 617-625.
6. Angus, R. et al. A simple method of assessing calcium intake in Caucasian women. – J. Am. Dietetic Assoc., 89, 1989, 209-214.

7. Berg, K. et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. – *Am. J. Med.*, 121, 2008, № 5, 406-418.
8. Black, D. et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. – *J. Bone Miner. Res.*, 14, 1999, 821-828.
9. Black, D. et al. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. – *J. Bone Miner. Res.*, 14, 1999, 90-101.
10. Cadarette, S. et al. Development and validation of the osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. – *CMAJ*, 162, 2000, 1289-1294.
11. Cadarette, S. et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry. – *JAMA*, 286, 2001, 57-63.
12. Claus-Hermborg, H. et al. FRAX: a new instrument for calculating 10-year absolute fracture risk. – *Medicina*, 69, 2009, № 5, 571-575.
13. Cummings, S. et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. – *JAMA*, 263, 1990, 665-668.
14. Cummings, S. et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. – *N. Engl. J. Med.*, 332, 1995, 767-773.
15. Dargent-Molina, P. et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. – *Lancet*, 348, 1996, 145-149.
16. Dargent-Molina, P. et al. Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. – *Osteoporos Int.*, 9, 1999, 188-192.
17. Davis, J. et al. Relationship between bone mass and rates of bone change at appendicular measurement sites. – *J. Bone Miner. Res.*, 7, 1992, 719-725.
18. Davis, J. et al. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. – *Bone*, 24, 1999, 261-264.
19. Ettinger, B. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. – *JAMA*, 282, 1999, 637-645.
20. Fox, K. et al. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors, a prospective study. – *Osteoporos Int.*, 11, 2000, 1018-1023.
21. Guthrie, J. et al. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. – *Climacteric*, 2, 1999, 205-211.
22. Guthrie, J. et al. Physical activity and the menopause experience: a cross-sectional study. – *Maturitas*, 20, 1995, 71-80.
23. Honkanen, R. et al. Osteoporosis risk factors in perimenopausal women. – *Calif. Tissue Int.*, 49, 1991, 74-75.
24. Ismail, A. et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European prospective osteoporosis. – *Osteoporos Int.*, 12, 2001, 85-90.
25. Kanis, J. et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. – *Osteoporos Int.*, 12, 2001, 989-995.
26. Kanis, J. et al. European guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. – *Osteoporos Int.*, 19, 2008, № 4, 399-428.
27. Kim, D. et al. Vaccaro. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, 6, 2006, № 5, 479-487.
28. Klotzbuecher, C. et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. – *J. Bone Miner. Res.*, 15, 2000, 721-739.
29. Lindsay, R. et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. – *JAMA*, 285, 2001, № 3, 320-323.
30. MacLean, F., S. Thomson et S. Gallacher. Using WHO-FRAX to describe fracture risk: experience in primary care. – *Scott. Med. J.*, 57, 2012, № 1, 8-13.
31. Marshall, D. et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. – *BMJ*, 312, 1996, 1254-1259.
32. McClung, M. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. – *N. Engl. J. Med.*, 344, 2001, 333-340.
33. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. – *Osteoporos Int.*, 8, 1998, 7-80.
34. Ross, P. et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. – *Ann. Intern. Med.*, 114, 1991, 919-923.
35. Stevenson, J. et al. Determinants of bone density in normal women: risk factors for osteoporosis? – *BMJ*, 298, 1989, 924-928.
36. Torgerson, D. et al. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. – *J. Bone Miner. Res.*, 11, 1996, 293-297.
37. Tromp, A. et al. Predictors for falls and fractures in the longitudinal aging study Amsterdam. – *J. Bone Miner. Res.*, 13, 1998, 1932-1939.
38. Ungar, W. et al. The Canadian SCORE questionnaire: optimizing the use of technology for low bone density assessment. Simple calculated osteoporosis risk estimate. – *J. Clin. Densitom.*, 3, 2000, 269-280.
39. Wasnich, R. et al. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. – *Osteoporos Int.*, 4, 1994, 1-5.
40. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series, 843, 1994, 1-129.
41. Wong, P. et al. The effects of smoking on bone health. – *Clin. Sci.*, 113, 2007, № 5, 233-241.

Постъпил за печат на 31 януари 2013 г.