

*Streszczenie pracy doktorskiej*

**„SKUTECZNOŚĆ PROGNOZOWANIA RYZYKA ZŁAMANIA NA  
PODSTAWIE BADANIA DENSYTOMETRYCZNEGO  
Z ANALIZĄ TRABECULAR BONE SCORE (TBS) U KOBIET  
PO 50. ROKU ŻYCIA”**

**Maja Warzecha**

Klinika Rehabilitacji, Instytut Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu,  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Wstęp

Rosnące rozpowszechnienie złamańiskoenergetycznych we współczesnym świecie związane jest ze znacznym występowaniem osteoporozy w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym. Jednakże, jak wykazano w badaniach naukowych, do wielu złamań dochodzi również u kobiet, które nie spełniają densytometrycznego kryterium rozpoznania osteoporozy. W związku z powyższym zasadniczą kwestią jest kompleksowa ocena ryzyka złamania w celu rozpoznania osób, u których należy wdrożyć leczenie. Prawidłowa gęstość mineralna kości oceniana w badaniu DXA nie wyklucza wystąpienia złamania, dlatego potrzebne są metody uzupełniające prognozowanie ryzyka. Zjawisko to jest związane z faktem, że za wytrzymałość mechaniczną kości odpowiada nie tylko jej masa kostna, ale również struktura przestrzenna kości oraz kliniczne czynniki ryzyka złamania.

Wartość badania densytometrycznego w diagnostyce i ocenie ryzyka złamania jest szeroko udokumentowana, natomiast liczba badań naukowych porównująca wartość prognostyczną badania DXA z analizą TBS jest niewielka. Nie zanotowano również badań analizujących wartość predykcji TBS w różnych modelach oceniających ryzyko złamania z uwzględnieniem zarówno szkieletowych i pozaszkieletowych czynników ryzyka w populacji polskiej. Podsumowując, przeprowadzone badania własne pozwolą dostarczyć praktycznych wskazówek personelowi medycznemu na temat możliwości predykcyjnych powyższych badań, mogących skutkować redukcją częstości złamańiskoenergetycznych i opracowaniem nowego modelu postępowania u pacjentów obarczonych ryzykiem, co jest niezmiernie istotne u kobiet z osteopenią.

Cel badań:

Głównym celem niniejszej pracy jest ocena wartości diagnostycznej badania densytometrycznego kości oraz analizy Trabecular Bone Score w prognozowaniu ryzyka złamania u kobiet po 50. roku życia z podejrzeniem osteoporozy.

### Materiał i metody badawcze:

Badania zrealizowano zgodnie z zasadami Helsińskiej Deklaracji Światowego Stowarzyszenia Lekarzy, po uprzednim uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej. Badanie jest badaniem kohortowym prospektywnym z obserwacją rozpoczętą w 2010, a zakończoną w 2019 roku. Do badań losowo wybrano 5 000 spośród 59 270 kwestionariuszy ankiet pacjentek Krakowskiego Centrum Medycznego, u których wykonano badanie DXA kręgosłupa i w większości przypadków również BKKU. W dalszej analizie uwzględniono jedynie pacjentki z uzupełnionym kwestionariuszem ankiety wraz z wyrażoną zgodą na przetwarzanie danych osobowych oraz wynikiem badania densytometrycznego kręgosłupa zrealizowanego w latach 2010-2013. W tej grupie przeprowadzono telefoniczne kwestionariusze wywiadu, co pozwoliło na ostateczne włącznie do badań 411 kobiet. W pracy wykorzystano następujące metody badawcze: kwestionariusz ankiety, badanie DXA, ocena ryzyka złamania za pomocą kalkulatora FRAX, analiza TBS oraz telefoniczny kwestionariusz wywiadu. Podczas pierwszej wizyty w KCM, w latach 2010-2013, pacjenci wypełniali kwestionariusz ankiety, którego specjalna część dotyczyła klinicznych czynników ryzyka złamań analizowanych w kalkulatorze FRAX, a także przebytych złamań (rodzaj, ilość, miejsce, okoliczności). Następnie wykonano badanie DXA z wykorzystaniem aparatu Hologic Delphi W (SN70622) z oprogramowaniem wersja 11:1:7, zgodnie z metodologią rekomendowaną przez International Society for Clinical Densitometry. W okresie od stycznia 2018r. do grudnia 2019r., średnio po 6,5 latach obserwacji, przeprowadzono telefoniczne wywiady według kwestionariusza analogiczne do treści zawartych w pierwszym badaniu ankietowym. Szczególną uwagę zwrócono w nich na wystąpienie nowych złamań. Następnie, u wszystkich kobiet włączonych do badań wykonano analizę badania DXA kręgosłupa za pomocą oprogramowania komputerowego Trabecular Bone Score iNsight (wersja 2.0). Na podstawie informacji uzyskanych w pierwszym kwestionariuszu ankiety, w grupie badanej przeprowadzono ocenę ryzyka złamania z wykorzystaniem kalkulatora FRAX dla populacji polskiej. Obliczono prawdopodobieństwo złamania BKKU oraz głównych złamań osteoporotycznych z wykorzystaniem analizy FRAX BMI, a także FRAX BMD oraz FRAX BMD-TBS, w celu bardziej szczegółowej oceny predykcji złamania.

Po uzyskaniu kompletu danych wykonano analizę statystyczną zmiennych ilościowych, analizę częstości oraz analizę zależności. Prognozowanie klasyfikacji danych do zmiennej stanu wykonano z użyciem krzywej ROC i wartości AUC, natomiast w technikach modelowania danych wykorzystano model regresji Coxa.

## Wyniki badań

Grupę badaną stanowiło 411 kobiet w wieku 50-85 lat (śr.  $63,5 \pm 6,6$ ) w chwili pierwszego badania oraz 56-90 lat (śr.  $70 \pm 6,6$ ) w badaniu kontrolnym. U ponad połowy badanej grupy rozpoznano osteoporozę na podstawie wyniku DXA kręgosłupa lub/i BKKU, natomiast znacznie częściej diagnozowano osteoporozę w oparciu o badanie densytometryczne kręgosłupa (49%) w porównaniu do BKKU (15%). Stwierdzono, że przed przystąpieniem do badań, średnio co 4. kobieta doznała złamania niskoenergetycznego, natomiast zasadnicza informacja dotyczyła występowania złamań w czasie obserwacji. W badaniu kontrolnym 96 badanych kobiet zadeklarowało nowe złamanie niskoenergetyczne (23%), natomiast u 41% z nich było to złamanie ponowne. Analiza wszystkich złamań wykazała największe rozpowszechnienie kobiet ze złamaniami w grupie z osteoporozą, należy natomiast podkreślić, że u 37 kobiet (18,7% grupy badanej) zdiagnozowano złamanie bez densytometrycznego rozpoznania osteoporozy. Podsumowując, wśród kobiet ze złamaniem niskoenergetycznym 61% z nich cierpiało na osteoporozę, 29% na osteopenię oraz 10% charakteryzowało się prawidłową gęstością mineralną kości. W analizie występowania złamań, w zależności od zmian struktury kostnej, w grupie kobiet ze wskaźnikiem TBS odchodzącym od normy ( $\leq 1,31$ ) wykazano 5 razy więcej badanych ze złamaniem niskoenergetycznym niż w grupie z niezaburzoną strukturą kostną. Spośród kobiet ze złamaniami 45% charakteryzowało się zaburzoną, 37% częściowo zaburzoną oraz 17% niezaburzoną strukturą kostną. Zgodnie z przewidywaniami najwięcej osób (55%) ze złamaniami niskoenergetycznymi stwierdzono wśród kobiet charakteryzujących się zaburzoną strukturą kostną (TBS  $< 1,23$ ) wraz z rozpoznaną osteoporozą. W praktyce klinicznej należy jednak zaznaczyć, że u kobiet ze złamaniami, które nie spełniają densytometrycznego kryterium osteoporozy, 29,7% z nich charakteryzowała się zaburzoną, a 43,2% częściowo zaburzoną strukturą kostną, co potwierdza, że wynik BMD w normie nie wyklucza złamania, za które może być odpowiedzialna m.in. nieprawidłowa struktura kostna (oraz współwystępujące czynniki ryzyka). W związku z powyższym, w celu kompleksowej oceny wystąpienia złamań w zależności od szkieletowych i pozaszkieletowych czynników ryzyka w badaniach własnych, przeprowadzono analizę z wykorzystaniem różnych kombinacji FRAX (BMI, BMD, BMD-TBS). Stwierdzono wzrost częstości złamań wraz ze wzrostem ryzyka złamania we wszystkich modelach tj. FRAX BMI, BMD oraz BMD-TBS, natomiast istotne ( $p < 0,05$ ) różnice w identyfikacji złamań w poszczególnych grupach ryzyka złamania wykazano jedynie w stosunku do kalkulatora FRAX BMI oraz BMD.

Analiza wartości predykcyjnej wszystkich modeli diagnostycznych (z wyjątkiem T-score BKKU) charakteryzowała się istotną klasyfikacją złamania niskoenergetycznego odmienną od doboru losowego m.in. T-score kręgosłupa (AUC: 0,57), TBS (AUC: 0,573), FRAX BMI (AUC: 0,596), FRAX BMD (AUC: 0,601), FRAX BMD-TBS (AUC: 0,6). Podkreślić należy, że w grupie kobiet cierpiących na osteopenię jedynie pośrednia ocena struktury kostnej (AUC 0,51; 95%CI 0,39-0,634), w przeciwieństwie do gęstości mineralnej kości kręgosłupa (AUC 0,459; 95%CI 0,343-0,575) osiągnęła AUC>0,5, co potwierdza wartość predykcyjną analizy TBS w ocenie wystąpienia złamania w tej grupie (wynik obarczony niepewnością ze względu na brak istotności i przedziały ufności). Uzupełnienie modeli FRAX BMI, FRAX BMD oraz FRAX BMI+BMD kręgosłupa o analizę struktury kostnej zwiększało szanse wystąpienia złamania dla niniejszego czynnika (odpowiednio o 6%, 24%, 12%). Wzrost predykcji BMD kręgosłupa o 29% stwierdzono po uwzględnieniu go w modelu diagnostycznym FRAX-BMI+BMD kręgosłupa+TBS. Wszystkie analizowane modele FRAX BMI+TBS, FRAX BMD+TBS oraz FRAX BMI+BMD kręgosłupa+TBS wskazują na istotną ( $p<0,05$ ) wartość predykcyjną w ocenie wystąpienia złamania osteoporotycznego.

### Wnioski

Częstość występowania złamań niskoenergetycznych u kobiet po 50. roku życia wzrasta nieliniowo wraz ze spadkiem BMD oraz TBS osiągając największy odsetek oraz liczbę złamań u badanych z rozpoznaną osteoporozą oraz zaburzoną strukturą kostną. Pomimo tego, istotne w praktyce klinicznej występowanie złamań u kobiet bez rozpoznanej osteoporozy podkreśla konieczność wykorzystania dodatkowych narzędzi w ocenie wystąpienia złamań. U niespełna  $\frac{3}{4}$  kobiet w tej grupie wykazano nieprawidłowości w strukturze kostnej, co wskazuje na przydatność analizy TBS w praktyce klinicznej przede wszystkim u kobiet ze wskaźnikiem  $T>-2,5$ . Pośrednia ocena struktury kostnej niezależnie od BMD oraz z podobnym prawdopodobieństwem przewiduje ryzyko złamania niskoenergetycznego (AUC >0,5). Największą wartość predykcyjną spośród analizowanych zmiennych wykazano w stosunku do FRAX BMD oraz FRAX BMD-TBS, co związane jest z kompleksową oceną zarówno szkieletowych i pozaszkieletowych czynników ryzyka. Skutecznym narzędziem w ocenie predykcji złamań u kobiet z osteopenią wydaje się być ocena struktury kostnej (AUC >0,5) wynik jednak obarczony jest niepewnością wnioskowania. Wszystkie modele diagnostyczne FRAX BMI+TBS, FRAX BMD+TBS oraz FRAX BMI+BMD kręgosłupa+TBS wskazują na istotną ( $p<0,05$ ) wartość predykcyjną pozwalającą na wykorzystanie ich w praktyce klinicznej.

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, złamania niskoenergetyczne, ryzyko złamania, BMD, TBS

*Summary of the doctoral dissertation*

**„EFFECTIVENESS OF FRACTURE RISK PREDICTION BASED ON  
DENSITOMETRY WITH TRABECULAR BONE SCORE (TBS)  
ANALYSIS IN WOMEN OVER 50 YEARS OF AGE”**

**Maja Warzecha**

Rehabilitation Clinic, Institute of Physiotherapy, Faculty of Health Sciences,  
Jagiellonian University Medical College

Introduction

The growing prevalence of low-energy fractures in the modern world is associated with the high prevalence of osteoporosis in the population of postmenopausal women. However research has shown that many fractures also occur in women who do not fulfill the densitometric criteria for the diagnosis of osteoporosis. Therefore it is essential that a comprehensive fracture risk assessment is performed to identify those in whose treatment is needed. Normal bone mineral density as assessed by DXA does not exclude fracture so methods that complement the risk assessment are required. This is related to the fact that not only bone mass is responsible for the strength of the bone but also the structure of the bone and clinical risk factors.

The value of densitometry in the diagnosis and assessment of fracture risk is widely documented while the number of scientific studies comparing the prognostic value of DXA with the TBS analysis is limited. There were also no studies analyzing the value of TBS prediction in various models assessing the risk of fracture taking into account both skeletal and non-skeletal risk factors in the Polish population. In summary this study will provide practical guidelines to healthcare professionals on the predictive value of these studies which may result in a reduction in the frequency of osteoporotic fractures and the development of a new model of management in patients at risk which is extremely important in the group with osteopenia.

Aim

The main aim of this study is to assess the diagnostic value of bone densitometry and the Trabecular Bone Score analysis in fracture risk prediction in women over 50 with suspected osteoporosis.

## Material and methods

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association, after obtaining the consent of the Bioethics Committee. The study is a prospective cohort study with observation started in 2010 and ended in 2019. 5 000 out of 59 270 questionnaires of the patients of the Krakow Medical Center who underwent DXA spine examination and in most cases also hip were randomly selected for the study. Only patients with a completed questionnaire with the consent to the processing of personal data and the result of the spine densitometry carried out in 2010-2013 were included in the further analysis. In this group telephone interview questionnaires were conducted which allowed for final inclusion of 411 women. The following methods were used: a questionnaire, DXA, Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), TBS analysis and telephone interview questionnaire. During the first visit to KCM, in 2010-2013, patients completed a questionnaire with a special part including clinical risk factors for fractures analyzed in the FRAX, as well as past fractures (type, number, location, circumstances). Then the DXA was performed using the densitometer Hologic Delphi W (SN70622) with software version 11:1:7 in accordance with the methodology recommended by the International Society for Clinical Densitometry. In the period from January 2018 until December 2019, after an average of 6,5 years observation, telephone interviews were conducted according to the questionnaire analogously to the content of the first questionnaire in which particular attention was paid to the occurrence of new fractures. Then all subjects included in the study were analyzed for DXA spine examination using the Trabecular Bone Score iNsight computer software (version 2.0). In the study group, based on the information obtained in the first questionnaire, fracture risk was assessed using the FRAX for the Polish population. The likelihood of BKKU fracture and major osteoporotic fractures was calculated using the FRAX BMI, as well as FRAX BMD and FRAX BMD-TBS to evaluate the fracture prediction in more detail.

After obtaining the complete data a statistical analysis of quantitative variables, a frequency analysis and a correlation analysis were performed. The prediction of data classification was performed using the ROC curve and AUC values while the data modeling techniques used the Cox regression model.

## Results

The study group consisted of 411 women aged 50-85 years (av.  $63,5 \pm 6,6$ ) at baseline and 56-90 years old (mean  $70 \pm 6,6$ ) in follow-up. More than half of the study group was diagnosed with osteoporosis based on the DXA result of the spine and/or hip while osteoporosis was more often diagnosed based on spine densitometry (49%) compared to hip (15%). It was found that, before starting the research, about every fourth woman had a low-energy fracture while the main information concerned the occurrence of fractures during the observation period. In the follow-up study 96 of the examined women reported a new low-energy fracture (23%) while 41% of them had a refracture. The analysis of all fractures showed the highest prevalence of women with fractures in the group with osteoporosis but it should be emphasized that 37 women (18,7% of the study group) were diagnosed with a fracture without the densitometric criterion of osteoporosis. In conclusion, among women with an low-energy fracture, 61% of them suffered from osteoporosis, 29% from osteopenia and 10% had normal bone mineral density. In the analysis of fracture incidence, depending on changes in bone structure, 5 times more women with TBS deviating from the norm ( $\leq 1,31$ ) were found in the group of women with a fracture than in the group with a normal bone structure. Among women with low-energy fractures 45% had a degraded, 37% partially degraded and 17% normal bone structure. As expected the greatest number of people (55%) with low-energy fractures were found among women with a degraded bone structure (TBS  $< 1,23$ ) with diagnosed osteoporosis. In clinical practice it should be noted that in the group of women with fractures without densitometric criterion of osteoporosis 29,7% of them had a degraded and 43,2% partially degraded bone structure which confirms that the normal BMD does not exclude the fracture for which might be responsible abnormal bone structure (and associated clinical risk factors). Therefore in order to comprehensively assess the occurrence of fractures depending on skeletal and non-skeletal risk factors in our own research an analysis was performed using various FRAX combinations (BMI, BMD, BMD-TBS). There was an increase in the frequency of fractures along with the increase in fracture risk in all models, i.e. FRAX BMI, BMD and BMD-TBS, while significant ( $p < 0,05$ ) differences in the identification of fractures in individual groups of fracture risk were shown only in relation to the FRAX BMI and BMD. The analysis of the predictive value of all diagnostic models (except for the T-score BKKU) was characterized by a significant classification of a low-energy fracture, different from random selection, i.e: T-score spine (AUC: 0,57), TBS (AUC: 0,573), BMI FRAX (AUC: 0,596), BMD FRAX (AUC: 0,601), BMD-TBS FRAX (AUC: 0,6).

It should be emphasized that in the group of women suffering from osteopenia only the assessment of the bone structure (AUC 0,51; 95% CI 0,39-0,634), in contrast to the bone mineral density of the spine (AUC 0,459; 95% CI 0,343-0,575), achieved the AUC > 0,5 which confirms the predictive value of TBS in the assessment of fracture occurrence (result with uncertainty due to lack of significance and confidence intervals). Supplementing the FRAX BMI, FRAX BMD and FRAX BMI + BMD spine models with bone structure analysis increased the odds of the fracture occurrence for this factor (by 6%, 24%, 12% respectively). The increase in spine BMD prediction by 29% was found after taking it into account in the FRAX-BMI + BMD spine + TBS diagnostic model. All the analyzed FRAX BMI + TBS, FRAX BMD + TBS and FRAX BMI + BMD spine + TBS models show a significant ( $p < 0,05$ ) predictive value in the assessment of the occurrence of low-energy fracture.

### Conclusions

The frequency of a low-energy fractures in women over 50 years of age increases non-linearly with a decrease in BMD and TBS, reaching the highest prevalence in patients diagnosed with osteoporosis and a degraded bone structure. Despite the above the significant clinical incidence of fractures in patients without diagnosed osteoporosis emphasizes the need to use additional tools to assess the risk of fracture. Almost  $\frac{3}{4}$  of women in the fracture group without diagnosed osteoporosis showed abnormalities in the bone structure which indicates the usefulness of TBS analysis in clinical practice in particular in women with T-score  $T > -2,5$ . Evaluation of the bone structure predicts the risk of osteoporotic fracture (AUC > 0,5) independently to BMD and with similar probability while the highest probability of fracture was shown in relation to FRAX BMD and FRAX BMD-TBS which most likely results from a comprehensive assessment taking into account both skeletal and non-skeletal risk factors. The evaluation of the bone structure turned out to be a valuable tool in the assessment of fracture prediction in the group of women with osteopenia (AUC > 0,5), however the results are subject to uncertainty of conclusions. All diagnostic models FRAX BMI + TBS, FRAX BMD + TBS and FRAX BMI + BMD spine + TBS indicate a significant ( $p < 0,05$ ) predictive value in the assessment of low-energy fracture which allows their use in clinical practice.

**Key words:** *osteoporosis, low-energy fractures, fracture risk, BMD, TBS*