

## طراحی مدل فرکس ایرانی و تعیین آستانه مداخله و درمان پوکی استخوان بر اساس آن

پاتریشا خشایار<sup>1</sup>، عباسعلی کشتکار<sup>2</sup>، افشین استوار<sup>3</sup>، باقر لاریجانی<sup>4</sup>، هلنا جوهانسون<sup>5</sup>، نیکلاس هاروی<sup>6</sup>  
ماتیاس لورنتزون<sup>7</sup>، یوژن مک کلوکی<sup>8</sup>، جان آ کنیس<sup>9</sup>

<sup>1</sup> پست داک، مرکز تحقیقات استئوپروز، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛ مرکز تکنولوژی‌های ماکروسیستم، ایمک و دانشگاه گنت، گنت، زوینارده، بلژیک

<sup>2</sup> استادیار، واحد آموزش علوم پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>3</sup> استاد، مرکز تحقیقات استئوپروز، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>4</sup> استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>5</sup> پ‌اچ دی، مرکز ماری مک‌کلپ، دانشگاه کاتولیک استرالیا، ملبورن، استرالیا؛ مرکز بیماری‌های متابولیک استخوانی، دانشگاه شفیلد، انگلستان

<sup>6</sup> استاد، واحد اپیدمیولوژی زندگی MRC، دانشگاه ساتمپتون، انگلستان؛ مرکز تحقیقات پزشکی ساتمپتون NIHR، دانشگاه ساتمپتون و بیمارستان آموزشی ساتمپتون وابسته به NHS، ساتمپتون، انگلستان

<sup>7</sup> استاد، پزشکی سالمندان، واحد بیماری‌های داخلی و تعدیه، مرکز پزشکی ساهلگرنسکا، دانشگاه گوتنبرگ، گوتنبرگ سوئد

<sup>8</sup> استاد، مرکز بیماری‌های متابولیک استخوانی، دانشگاه شفیلد، انگلستان؛ مرکز تحقیقات ادغامی در پیری ماهیچه‌ای (CIMA)، مرکز ملایی برای تحقیقات استخوانی، دانشگاه شفیلد، انگلستان

<sup>9</sup> استاد، مرکز بیماری‌های متابولیک استخوانی، دانشگاه شفیلد، انگلستان؛ مرکز ماری مک‌کلپ، دانشگاه کاتولیک استرالیا، ملبورن، استرالیا

نویسنده رابط: باقر لاریجانی، نشانی: تهران، خیابان جلال آل احمد، پلاک 10، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، تلفن تماس: 02188220096، پست الکترونیک:

larijanib@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: 98/09/1؛ پذیرش: 99/03/03

**مقدمه و اهداف:** هدف از انجام این پروژه بومی‌سازی الگوریتم ارزیابی احتمال 10-ساله شکستگی برای جمعیت ایرانی و توضیح نحوه مناسب استفاده از آن در بالین است.

**روش کار:** احتمال 10-ساله اختصاصی سنی شکستگی‌های اساسی ناشی از پوکی استخوان، در زنان با شاخص توده بدنی معمولی و به‌منظور تعیین احتمال شکستگی در دو آستانه مداخله محاسبه گردید. اولین آستانه، برابر احتمال شکستگی اختصاصی سنی در افراد با T-score معادل 2/5- در گردن فمور بود. رویکرد دوم، احتمال شکستگی اختصاصی سنی معادل احتمال شکستگی در زنان با سابقه قبلی شکستگی و در غیاب تست سنجش تراکم استخوان بود. این آستانه‌ها بر اساس راهنماهای موجود تعریف شدند. تأثیر تراکم معدنی استخوان بر مقادیر این آستانه‌ها نیز به‌طور جداگانه بررسی شد.

**یافته‌ها:** مشابه زنان با سابقه قبلی شکستگی، احتمال 10 ساله شکستگی اساسی ناشی از پوکی استخوان از 4/9% در 50 سالگی به 17% در 80 سالگی افزایش یافت. در صورت استفاده از T-score کمتر از 2/5 به‌عنوان معیار، احتمال شکستگی در زنان 50 ساله با توده استخوانی پایین دو برابر زنان هم‌سن ولی با توده استخوانی طبیعی و در غیاب عوامل خطر بود. در این گروه میزان افزایش نسبی احتمال شکستگی با افزایش سن کاهش یافت، و در سنین بالای 80 سال، داشتن T-score کمتر از 2/5 محافظت‌کننده بود.

**نتیجه‌گیری:** تعیین آستانه مداخله تنها بر اساس توده استخوانی، برای شناسایی زنان در معرض خطر شکستگی بخصوص در سنین بالا کمک‌کننده نیست. استفاده از احتمال شکستگی بر اساس "آستانه شکستگی" می‌تواند شناسایی این زنان را بهبود بخشد.

**واژگان کلیدی:** فرکس، احتمال شکستگی، راهنمای بالینی، ایران، پوکی استخوان

### مقدمه

جمعیت زنان سالم و جوان جامعه (T-Score  $\leq$  -2.5 SD) به‌عنوان آستانه تشخیص این بیماری به‌کاربرده می‌شود (3-1). این تعریف ابتدا برای استفاده در تحقیقات اپیدمیولوژی توصیفی بنیان گذاشته شده بود؛ ولی از آنجایی که تراکم معدنی استخوان یکی از مهم‌ترین عوامل پیشگویی‌کننده شکستگی ناشی از پوکی استخوان

سنجش تراکم استخوان (BMD) به روش Dual Energy X-ray Absorptiometry، که به‌طور مخفف (DXA) نامیده می‌شود، روش مرجع برای تشخیص پوکی استخوان است. بر اساس راهنمای سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در این تقسیم‌بندی، تراکم استخوان با انحراف معیار برابر یا کمتر از 2,5 از مقدار میانگین در

مچ دست) و همچنین احتمال 10- ساله بروز شکستگی لگن است. مدل فرکس برای جمعیت ایرانی بر اساس داده‌های این جمعیت در سال 2016 کالیبره و منتشر شد.

امروزه فرکس در بسیاری از راهنماهای بالینی ادغام شده ولی روش استفاده از این ابزار برای درمان در جمعیت‌های مختلف متفاوت است (13). بسیاری از راهنماهای اخیر توصیه می‌کنند که از آستانه‌های مداخله‌ای استفاده شود که معادل احتمال بروز شکستگی در یک خانم با سابقه قبلی شکستگی استخوانی است. هدف از مطالعه اخیر بررسی آستانه‌های مداخله فرکس برای شناسایی زنان در معرض خطر بالای شکستگی است.

## روش کار

### آستانه مداخله

در ایران، در حال حاضر آستانه شروع درمان بر اساس سنجش تراکم استخوان با استفاده از دگزا مشخص شده و معیار بازپرداخت هزینه‌ها توسط بیمه T-score کمتر از 2,5 انحراف معیار است. در این مطالعه با استفاده از مدل ایرانی فرکس، احتمال 10 ساله بروز شکستگی‌های اساسی ناشی از پوکی استخوان بر اساس سن (در بازه‌های افزایش 5 ساله از سن 40 تا 90 سالگی) در زنان با آستانه پوکی استخوان (T-score = -2.5) محاسبه شد. رفرانس تراکم معدنی استخوان برای محاسبه T-score تراکم معدنی استخوان در گردن فمور در زنان قفقازی 20 تا 29 ساله، بر اساس NHANES III، در نظر گرفته شد (14). در این مدل، فرض بر آن است که این زنان هیچ عامل خطر بالینی دیگری که آن‌ها را در معرض خطر شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان قرار دهد، ندارند. برای محاسبه خطر بروز شکستگی ناشی از پوکی استخوان نمایه توده بدنی 24 کیلوگرم بر مترمربع در نظر گرفته شد. تغییرات نمایه توده بدنی تأثیر ناچیزی بر ارزش پیش‌گویی کنندگی فرکس برای ارزیابی خطر شکستگی در حضور تراکم معدنی استخوان دارند (15).

### آستانه‌های ارزیابی برای سنجش تراکم معدنی استخوان

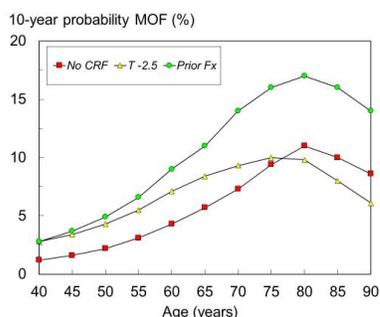
وارد نمودن اندازه تراکم معدنی استخوان در الگوریتم محاسبه احتمال شکستگی، دقت ارزیابی را بهبود می‌بخشد (16)؛ این در حالی است که از نظر بالینی، ارزش واردکردن تراکم معدنی

است (۴،۵)، بسیاری از شرکت‌های بیمه در سراسر جهان از آن به‌عنوان مقیاس بازپرداخت هزینه‌های مداخلات پزشکی استفاده می‌نمایند. در ایران نیز از مقیاس تراکم معدنی استخوان برای شروع درمان پوکی استخوان و بازپرداخت هزینه مداخله‌های پزشکی مربوطه توسط بیمه استفاده می‌شود (6).

با وجود آنکه تراکم معدنی استخوان پایین یکی از قوی‌ترین عوامل خطر برای شکستگی ناشی از پوکی استخوان است، نتایج مطالعات پیشین نشان داده است که در بیش از یک‌سوم بیماران که با شکستگی‌های ستون فقرات یا لگن مراجعه می‌نمایند تراکم معدنی این استخوان‌ها بالاتر از 2,5- انحراف معیار است. (1). به همین دلیل، سیستم تصمیم‌گیری موجود تنها می‌تواند قسمت کوچکی از جمعیت که در خطر شکستگی ناشی از پوکی استخوان می‌باشند را شناسایی نماید. از طرف دیگر به علت محدودیت دسترسی به دستگاه‌های سنجش تراکم معدنی استخوان در بسیاری از مناطق دورافتاده، استفاده از این نظام تصمیم‌گیری می‌تواند مشکل‌آفرین باشد. اخیراً در مطالعه‌ای نشان داده شد که در ایران به ازای هر یک‌میلیون نفر کمتر از دو دستگاه سنجش تراکم استخوان (دگزا) وجود دارد (7)؛ این در حالی است که حداقل 11 دستگاه برای تأمین نیاز این جمعیت لازم است (8). در همین حال مطالعات کشوری نشان می‌دهند که حدود 41% از ایرانی‌ها از درجات مختلف پوکی استخوان رنج می‌برند و بروز شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان 359,1 نفر در هر 10000 نفر در سال گزارش شده است که نشان‌دهنده نیاز مبرم به شناسایی افراد در معرض خطر برای پوکی استخوان و شکستگی‌های ناشی از آن است (۹،۱۰).

فرکس ابزاری برای ارزیابی احتمال بروز شکستگی بدون نیاز به سنجش تراکم معدنی استخوان فراهم می‌آورد. این ابزار (فرکس) یک الگوریتم کامپیوتری ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) است که توسط یکی از مراکز همکار بیماری‌های متابولیک استخوان سازمان بهداشت جهانی طراحی شده است. الگوریتم مورد استفاده در فرکس برای استفاده در سطح اول خدمات طراحی شده و احتمال بروز شکستگی‌های استخوانی را به روشی ساده و با بهره‌مندی از عوامل خطر بالینی در مردان و زنان محاسبه می‌نماید (۱۱،۱۲). خروجی فرکس مشخص‌کننده میزان احتمال 10- ساله بروز شکستگی‌های اساسی (لگن، ستون فقرات، بازو و

شکستگی پایین‌تر از سن 85 سالگی بود که احتمالاً به علت اثر رقابتی مرگومیر بر خطر شکستگی است.



**شکل شماره 1-** احتمال 10-ساله شکستگی اساسی (لگن، ستون فقرات، هومروس، و ساعد) ناشی از پوکی استخوان محاسبه‌شده بر اساس مدل فرکس ایرانی برای زنان

### آستانه T-score

در زنان 50 ساله در آستانه پوکی استخوان (T-score معادل 2,5-، انحراف معیار)، احتمال 10-ساله شکستگی حدود دو برابر بیشتر از زنان در همان سن ولی با تراکم معدنی استخوان معمول و بدون هرگونه عامل خطر بالینی بود. احتمال 10 ساله شکستگی به‌طور فزاینده‌ای با افزایش سن افزایش یافت (از 4,3% در 50 سالگی به 9,8% در 80 سالگی) (شکل 1). احتمال 10 ساله شکستگی در سن 90 سالگی نسبت به 80 سالگی کاهش یافت و با احتمال خطر در سن 60 سالگی قابل‌مقایسه بود. احتمال 10 ساله شکستگی برای زنان با T-score معادل 2,5- انحراف معیار در سن 90 سالگی پایین‌تر از زنان با همان سن ولی بدون هیچ‌گونه عامل خطر بالینی بود (6,1% در مقایسه با 8,6%، به ترتیب). این نتیجه از سن 77 سالگی به بعد دیده می‌شود.

### آستانه شکستگی قبلی

احتمال 10-ساله شکستگی در زنان با سابقه شکستگی قبلی در شکل 1 نمایش داده شده است. این احتمال با افزایش سن، از 4,9% در سن 50 سالگی به 17% در سن 80 سالگی افزایش یافته و سپس کاهش می‌یابد. احتمال شکستگی محاسبه‌شده بر اساس این آستانه همواره بالاتر از این احتمال در زنان بدون هیچ‌گونه عامل خطر بالینی است.

استخوان در محاسبه، در افرادی که احتمال شکستگی در آن‌ها به آستانه مداخله نزدیک‌تر باشد، بالاتر است (11,17,18). به‌عبارت‌دیگر، سنجش تراکم استخوان تنها در افرادی مفید خواهد بود که احتمال تغییر گروه آن‌ها (از پرخطر به کم‌خطر یا بالعکس) بر اساس نتیجه این سنجش به‌طور قابل‌ملاحظه بالا باشد. بر این اساس، دو آستانه ارزیابی تعریف شد تا برای محاسبه آستانه مداخله دوم به شرح فوق بکار برده شود:

- آستانه پایین ارزیابی: برای افراد پائین‌تر از این آستانه نه سنجش تراکم معدنی استخوان و نه درمان پوکی استخوان، هیچ‌کدام توصیه نمی‌شود.
- آستانه بالای ارزیابی: برای افراد بالاتر از این آستانه بدون نیاز به دانستن نتیجه سنجش تراکم استخوان درمان پوکی استخوان توصیه می‌شود.

آستانه پایین ارزیابی معادل احتمال خطر 10-ساله بروز شکستگی‌های اساسی ناشی از پوکی استخوان، در زنانی که هیچ‌کدام از عوامل خطر بالینی را دارا نبودند، در نظر گرفته شد. این محاسبه در غیاب نتایج سنجش تراکم معدنی استخوان و با در نظر گرفتن نمایه توده بدنی 24 کیلوگرم بر مترمربع انجام شد. این تعریف با بسیاری از راهنماهای بالینی که در آن‌ها ارزیابی افرادی که هیچ عامل خطر بالینی ندارند، توصیه نمی‌شود، همخوانی دارد (19).

آستانه بالای ارزیابی برای بهینه نمودن موارد انجام سنجش تراکم استخوان با توجه به محدودیت دسترسی در ایران تعریف شده است. همان‌طور که در بالا بیان شد، احتمال تغییر از گروه پرخطر به گروه کم‌خطر و یا برعکس، در صورت افزودن نتایج سنجش تراکم معدنی استخوان به محاسبات تخمین احتمال بروز شکستگی ناشی از پوکی استخوان، در نزدیکی آستانه مداخله وجود دارد. زمانی که احتمال بروز شکستگی در بیماران 20% یا بیشتر از آستانه مداخله باشد، با اضافه نمودن نتیجه سنجش معدنی تراکم استخوان به محاسبات فرکس تقریباً هیچ‌گونه تغییری در نتیجه طبقه‌بندی بیماران صورت نمی‌گیرد (17). به همین دلیل، آستانه ارزیابی بالا 1,2 برابر آستانه مداخله تعریف شد.

### یافته‌ها

در زنان بدون عامل خطر بالینی، احتمال بروز شکستگی با افزایش سن از 2,2% در سن 50 به 10% در سن 85 سالگی افزایش یافت (شکل شماره 1). در سن 90 سالگی، احتمال

### آستانه ارزشیابی سنجش تراکم استخوان

مقادیر کمتر از آن ارزش پایینی دارد، آستانه بالای ارزیابی (معادل 1/2 برابر آستانه مداخله) و آستانه مداخله ارزیابی در جدول 1 نشان داده شده است.

آستانه پایین ارزیابی (احتمال اختصاصی-سنی در زنان بدون هیچ‌گونه عامل خطر بالینی، که انجام سنجش تراکم استخوان در

جدول شماره 1- احتمال 10-ساله شکستگی اساسی ناشی از پوکی استخوان (%). در زنان بر اساس سن به همراه آستانه مداخله و آستانه بالا و پایین ارزشیابی

سن (سال)	آستانه پایین ارزیابی	آستانه مداخله	آستانه بالای ارزیابی
40	1,19	2,75	3,30
45	1,64	3,68	4,42
50	2,23	4,90	5,88
55	3,07	6,58	7,90
60	4,29	8,97	10,76
65	5,67	11,49	13,79
70	7,32	13,96	16,75
75	9,40	16,48	19,78
80	10,65	17,34	20,81
85	10,06	16,28	19,54
90	8,55	13,84	16,61

جدول شماره 2- احتمال 10 ساله شکستگی‌های اساسی ناشی از پوکی استخوان (لگن، ستون فقرات، بازو و ساعد) و شکستگی لگن محاسبه شده بر اساس مدل

ایرانی فرکس برای زنان

سن (سال)										
90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40
شکستگی اساسی										
8/6	10	11	9/4	7/3	5/7	3/4	3/1	2/2	1/6	1/2
بدون CRF										
6/1	8/0	9/8	10	9/3	8/4	7/1	5/5	3/4	3/4	2/8
تراکم معدنی استخوان معادل 2/5- انحراف معیار*										
14	16	17	16	14	11	9/.	6/6	4/9	3/7	2/8
شکستگی قبلی*										
نسبت احتمال‌ها										
بدون عامل خطر بالینی:										
0/7	0/8	0/9	1/1	1/3	1/5	1/7	1/8	2/.	2/1	2/3
T-score: -2.5 در مقابل بدون تراکم معدنی استخوان										
1/6	1/6	1/5	1/7	1/9	1/9	2/1	2/1	2/2	2/3	2/3
شکستگی قبلی در مقابل بدون تراکم معدنی استخوان										
عامل خطر بالینی										

\* بدون عامل خطر بالینی

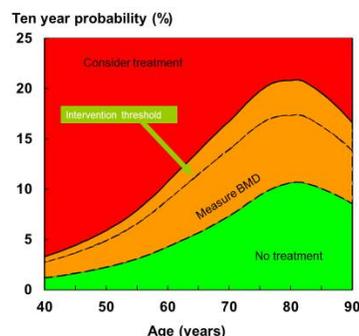
در این افراد کمتر از سایر افراد بدون علائم بالینی در این سن است. به همین دلیل، ارزش عملی استفاده از اندازه تراکم معدنی استخوان به تنهایی برای برآورد احتمال شکستگی و در نتیجه مداخله، با استفاده از یک T-score ثابت، با افزایش سن کمتر می‌شود.

نتایج مشابهی در هنگام استفاده از مدل فرکس در مطالعات قبلی گزارش شده است (22-20). دلیل این نتایج آن است که میانگین T-score در افراد مسن از 2,5- پایین‌تر است چراکه در عموم مردم با افزایش سن کاهش می‌یابد. به همین دلیل، در سن 50 سالگی خطر نسبی شکستگی لگن در زنان در آستانه پوکی استخوان (T-score برابر 2,5- انحراف معیار) معادل 2,9 است ولی در آستانه سن 75 سالگی این عامل کمتر از 1 است (23). بعلاوه، تراکم معدنی استخوان پایین با افزایش خطر مرگ‌ومیر همراه است که از طرف دیگر با مکانیسم یک خطر رقابتی، خطر شکستگی را کاهش می‌دهد.

دسترسی محدود به سنجش تراکم استخوان در ایران مانع دیگر برای استفاده از تراکم معدنی استخوان به‌تنهایی به‌عنوان آستانه مداخله است (7). این ملاحظات نشان می‌دهد که مقادیر T-score به‌تنهایی نمی‌تواند معیار مناسبی برای شروع درمان باشد.

بسیاری از راهنماهای بالینی، درمان مناسب را برای زنان باسابقه قبلی شکستگی توصیه می‌نمایند (13). در ایران، همانند آمریکا، این انتخاب تنها به افرادی که اخیراً دچار شکستگی لگن یا مهره (بالینی یا مورفومتریک) شده باشند، محدود می‌شود. لذا می‌توان استدلال کرد که اگر بر اساس راهنما، مداخله برای زنان باسابقه شکستگی توصیه می‌شود، زنانی که احتمال شکستگی در آن‌ها برابر یا حتی بیشتر از زنان باسابقه قبلی شکستگی است نیز باید کاندید دریافت درمان باشند.

در راستای راهنماهای انگلستان و اروپا، آستانه مداخله بر اساس احتمال 10- ساله شکستگی اساسی ناشی از پوکی استخوان در زنان باسابقه قبلی شکستگی محاسبه گردید. آستانه مداخله وابسته به سن بوده و از 8/2% در سن 40 سالگی تا 17% در سن 80 سالگی متغیر است. در تمامی گروه‌های سنی مورد مطالعه، در زنان باسابقه شکستگی قبلی، احتمال شکستگی به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای در مقایسه با زنان بدون عامل خطر بالینی بالاتر بود. (شکل شماره 1). همچنین احتمال شکستگی در تمامی گروه‌های سنی بیشتر از احتمال شکستگی محاسبه‌شده بر اساس تراکم معدنی استخوان به‌تنهایی بود.



شکل شماره 2- آستانه‌های مداخله برای جمعیت ایرانی بر اساس احتمال 10 ساله شکستگی اساسی ناشی از پوکی استخوان بر پایه مدل فرکس (%). درمان در محدوده قرمز توصیه می‌شود. در محدوده سبز، درمان لازم نیست. در محدوده نارنجی، سنجش تراکم استخوان (در صورت در دسترس بودن) برای بهبود تخمین خطر شکستگی توصیه می‌شود. خطوط منقطع آستانه مداخله را نمایش می‌دهند.

بر اساس این اطلاعات آستانه‌های مداخله برای جمعیت ایرانی بر اساس احتمال 10 ساله شکستگی اساسی ناشی از پوکی استخوان بر پایه مدل فرکس (%). ترسیم گردید (شکل 2). درمان در محدوده قرمز توصیه می‌شود. در محدوده سبز، درمان لازم نیست. در محدوده نارنجی، سنجش تراکم استخوان (در صورت در دسترس بودن) برای بهبود تخمین خطر شکستگی توصیه می‌شود. خطوط منقطع آستانه مداخله را نمایش می‌دهند.

## بحث

در این مطالعه، دو سناریو برای ارزیابی و درمان زنان با خطر بالای شکستگی با استفاده از ابزار فرکس ایرانی مورد بررسی قرار گرفت. اولین سناریو راهنماهای ایرانی موجود را که بر اساس آن‌ها مداخله بر اساس داشتن تراکم معدنی استخوان کمتر یا مساوی 2,5- انحراف معیار توصیه می‌شود را مورد آزمایش قرارداد. داشتن یک آستانه مشخص بر اساس T-score معادل 2,5- انحراف معیار، مزیت‌هایی همچون سادگی و جامعیت را به همراه دارد. ولی در عین حال محدودیت‌هایی را نیز ایجاد می‌نماید. مطالعه اخیر نشان داد که خطر شکستگی در زنان 40 تا 50 ساله با T-score معادل 2,5- انحراف معیار دو برابر این خطر در زنان فاقد هرگونه عامل خطر بالینی در همین گروه سنی است (شکل شماره 1، جدول شماره 2)؛ با افزایش سن، اما این تفاوت کاهش می‌یابد. به‌طوری‌که از حدود سن 80 سالگی داشتن T-score معادل 2,5- یک عامل محافظت‌کننده تلقی می‌شود و برآورد احتمال شکستگی

بیان شد، در بسیاری از راهنماهای اروپایی و آمریکای شمالی، درمان بدون نیاز به انجام سنجش تراکم معدنی استخوان برای زنان با سابقه قبلی شکستگی توصیه می‌شود. این در حالی است که بسیاری از پزشکان هنوز سنجش تراکم استخوان را در این افراد، معمولاً به دلایلی غیر از تأیید تصمیم مداخله (مثلاً به‌عنوان پایه برای پایش سیر درمان) انجام می‌دهند. در موارد دیگر، احتمال شکستگی آن‌قدر پایین است که تصمیم‌گیری برای عدم شروع درمان بدون انجام سنجش تراکم معدنی استخوان صورت می‌گیرد. مثال این موارد، زنان یائسه سالم و بدون عامل خطر بالینی می‌باشند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که انجام سنجش تراکم استخوان در همه افراد ضروری نیست.

استفاده از آستانه ارزیابی در جمعیت ایرانی در الگوریتم مدیریتی در شکل 2 نشان داده شده است:

- 1- درمان می‌بایست برای همه زنان با سابقه شکستگی قبلی آغاز شود.
- 2- محاسبه احتمال شکستگی با کمک ابزار فرکس و بدون انجام سنجش تراکم استخوان در زنان یائسه در حضور عوامل خطر بالینی توصیه می‌شود.
- 3- افراد با احتمال شکستگی اساسی کمتر از آستانه مداخله بر اساس شکل 2 نیاز به درمان ندارند. بررسی بعدی در این افراد در یک بازه زمانی 5- ساله بر اساس شواهد بالینی توصیه می‌شود.
- 4- درمان در افراد با احتمال شکستگی اساسی بالاتر از آستانه مداخله و یا با احتمال شکستگی لگن بالاتر از محدوده مشخص شده در شکل 2 می‌تواند بدون انجام سنجش تراکم استخوان آغاز شود.
- 5- برای افراد با احتمال شکستگی اساسی در محدوده آستانه‌های بالا و پایین ارزیابی بر اساس شکل 2، سنجش تراکم استخوان توصیه شده و سپس این مقادیر بر اساس نتایج مجدداً محاسبه می‌شود. اگر احتمال محاسبه شده بالاتر از آستانه درمان باشد، مداخله آغاز می‌شود.

استفاده از آستانه‌های مداخله نمایش داده شده در بالا با محدودیت‌هایی همراه می‌باشند. نتایج تأثیر استفاده از آستانه‌های ارزیابی و مداخله بر روی نیاز به انجام سنجش تراکم استخوانی در

استفاده از آستانه مداخله بر اساس چنین "آستانه شکستگی" امکان درمان زنان در معرض خطر بیشتری را فراهم نموده و از درمان گروه کم‌خطر جلوگیری می‌نماید. به همین دلیل مداخله هدفمندتری را در مقایسه با زمانی که درمان بر اساس آستانه مداخله بر اساس تراکم معدنی استخوان به‌تنهایی محاسبه شده، فراهم می‌آورد. به‌طور مثال، احتمال شکستگی یک خانم 65 ساله ایرانی با T-score معادل -2,0 انحراف معیار و با سابقه شکستگی لگن در مادر معادل 12% است؛ این احتمال بالاتر از احتمال شکستگی در یک خانم با همان سن و با سابقه شکستگی قبلی ولی در غیاب سایر عوامل خطر بالینی است (10%؛ نمایه توده بدنی معادل 25 کیلوگرم بر مترمربع در نظر گرفته شده است). به همین دلیل این خانم حتی در غیاب سابقه شکستگی قبلی و بدون نیاز به انجام سنجش تراکم استخوان کاندید درمان می‌شود. برعکس، احتمال شکستگی در یک خانم 80 ساله با T-score معادل -2,5 انحراف معیار (10%) بسیار پایین‌تر از آستانه مداخله برای آن سن (17%) است. به همین دلیل این فرد، با وجود اینکه نتیجه سنجش تراکم استخوان وی دال بر وجود پوکی استخوان است، کاندید درمان نیست.

با وجود آنکه استفاده از نتایج سنجش تراکم استخوان به‌عنوان تنها معیار شروع مداخله، مشکلاتی را ایجاد می‌نماید، طبقه‌بندی بیماران به گروه‌های کم‌خطر و پرخطر با استفاده از نتایج سنجش تراکم استخوان بهبود می‌یابد. به همین دلیل، مطالعه اخیر آستانه ارزیابی را برای انجام سنجش تراکم استخوان تعریف می‌نماید. هم‌راستای عملکرد بالینی موجود، آستانه ارزیابی برای انجام سنجش تراکم استخوان وجود یک یا تعداد بیشتری از عوامل خطر بالینی است. آستانه بالای ارزیابی (به‌طور مثال بیماران با احتمال شکستگی بالاتر از این آستانه بدون نیاز به انجام سنجش تراکم استخوان کاندید درمان می‌شوند) بر اساس بهینه‌سازی ارزش اخباری مثبت ابزار ارزیابی تعریف شد (24).

مفهوم آستانه ارزیابی را می‌توان در ارتباط با فرآیند درمان ترسیم نمود. فرآیند درمان بیماران با ارزیابی احتمال شکستگی و طبقه‌بندی آن‌ها بر اساس سن، جنس، نمایه توده بدنی، و عوامل خطر بالینی آغاز می‌شود. درمان برای برخی از بیماران با احتمال خطر بالا تنها بر اساس این اطلاعات و بدون نیاز به انجام سنجش تراکم استخوان توصیه می‌شود. به‌طور مثال، همان‌طور که در بالا

پوکی استخوان انجام شود. استفاده از تراکم معدنی استخوان به‌عنوان ابزاری برای ارزیابی عوامل خطر بخصوص در افراد مسن با احتمال شکستگی بالا با مشکلاتی همراه است. برخی از این مشکلات با استفاده از ابزار فرکس برطرف می‌شوند. چراکه این ابزار برای محاسبه احتمال شکستگی و نه تشخیص پوکی استخوان طراحی شده است. بعلاوه، این ابزار در همه‌جا و بدون هزینه در دسترس بوده و همچنین می‌تواند با و یا بدون استفاده از نتایج تراکم معدنی استخوان مورد استفاده قرار گیرد. آستانه مداخله بررسی شده در این مطالعه احتمال شکستگی اختصاصی - سنی بوده و بر اساس احتمال شکستگی در زنان بدون عامل خطر بالینی ولی با سابقه شکستگی قبلی با استفاده از مدل فرکس ایرانی و بدون استفاده از تراکم معدنی استخوان تخمین زده شده است. این روش که برای اولین بار در انگلستان بنیان‌گذاری شده است (25)، امروزه در بسیاری از راهنماهای ملی و اروپایی بکار برده می‌شود (19).

### تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس مقاله مشابهی از رومانی ولی بر اساس داده‌های مدل فرکس ایرانی بجای مدل رومانیایی فرکس نگارش شده است (21). نسخه اصلی این مقاله به زبان انگلیسی در مجله استئوپروز اینترنشنال به چاپ رسیده است (26).

جمعیت ایرانی تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. ضروری است که مقرون به صرفه بودن این مداخله و تأثیر مالی تغییرات در رویه بازپرداخت هزینه‌ها توسط بیمه مورد بررسی بیشتر قرار گیرند. با وجود کاستی‌های موجود، نشان داده شد که استراتژی‌های مداخله بر اساس احتمال شکستگی، از راهکارهایی که تنها بر اساس سنجش تراکم معدنی استخوان عمل می‌کنند در شناسایی افراد پرخطر کاندید درمان و خودداری از مداخله در افراد کم‌خطر مؤثرتر می‌باشند. مزیت دیگر این روش این است که برای ارزیابی یا درمان بیماران انجام سنجش تراکم معدنی استخوان لازم نیست. این مزیت بخصوص در مناطقی از ایران که دسترسی به دستگاه‌های DXA محدود است، ارزش بالایی دارد. بعلاوه، هزینه‌های کمتری را نیز بر افراد تحمیل می‌نماید.

### نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، اجماع نظر بر آن است برای افرادی که سابقه شکستگی قبلی دارند می‌بایست درمان‌های اختصاصی پوکی استخوان انجام شود؛ این در حالی است که نوع شکستگی که برای این معیار در نظر گرفته می‌شود در کشورهای مختلف متفاوت است. در افراد بدون سابقه شکستگی (بدون در نظر گرفتن تعریف این شکستگی‌ها)، تصمیم‌گیری برای ارزیابی احتمال شکستگی می‌بایست بر اساس وجود عوامل خطر بالینی برای

### منابع

- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva; 1994.
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res*. 1994; 9: 1137-41.
- Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Jun 6]; 42: 467-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180210>
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* [Internet]. 1996 May 18 [cited 2019 Feb 18]; 312: 1254-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8634613>
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2005 Mar 7 [cited 2019 Apr 9]; 20: 1185-94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/JBMR.050304>
- Osteoporosis Research Center E and MRI. Osteoporosis guideline. Tehran: Endocrinology and Metabolism Research Institute; 2014.
- El-Hajj Fuleihan G, Adib G, Nauroy L. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. The Middle East & Africa regional audit. [Internet]. 2011. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/data-publications/regional-audits/middle-east-africa-audit>
- Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Mar 24 [cited 2019 Apr 9]; 16: 229-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618996>
- Khashayar P, Aghaei Meybodi HR, Homami MR, Heshmat R, Larijani B. The Prevalence of Osteoporosis in an Iranian Population. *J Clin Densitom* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Nov 4]; 13: 112. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109469501000235>
- Ghafoori S, Keshtkar A, Khashayar P, Ebrahimi M, Ramezani M, Mohammadi Z, et al. The risk of osteoporotic fractures and its associating risk factors according to the FRAX model in the Iranian patients: A follow-up cohort. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13.
- Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® - Assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;
- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level [Internet]. 2007 [cited 2017 Jun 6]. Available from:

- [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)
13. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey E V., et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2016 Dec 27 [cited 2019 Apr 9]; 11: 25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>
  14. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 1998 [cited 2019 Apr 9]; 8: 468–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850356>
  15. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2019 Apr 9]; 16: 1330–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-005-1863-y>
  16. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2007 Aug 24 [cited 2019 Apr 9]; 18: 1033–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323110>
  17. Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, et al. Optimization of BMD Measurements to Identify High Risk Groups for Treatment-A Test Analysis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2019 Apr 9]; 19: 906–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.2004.19.6.906>
  18. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. High fracture probability with FRAX?? usually indicates densitometric osteoporosis: Implications for clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012;
  19. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2019 Apr 9]; 30: 3–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4704-5>
  20. Johansson H, Azizieh F, al Ali N, Alessa T, Harvey NC, McCloskey E, et al. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2019 Apr 9]; 28: 3099–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782072>
  21. Grigorie D, Sucaliuc A, Johansson H, Kanis JA, McCloskey E. Incidence of Hip Fracture in Romania and the Development of a Romanian FRAX Model. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2013 May 19 [cited 2019 Apr 9]; 92: 429–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-013-9697-7>
  22. Kanis JA, McCloskey E V, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Apr 9]; 30: 1747–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26390977>
  23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 Apr 9]; 27: 585–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062343>
  24. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 1675–82.
  25. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2019 Apr 9]; 12: 43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425085>
  26. Khashayar P, Keshtkar A, Ostovar A, Larijani B, Johansson H, Harvey NC, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds for osteoporosis in Iran. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2019 Oct 28]; 30: 2225–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-019-05078-4>

# Designing an Iran FRAX Model and Defining Intervention and Assessment Thresholds for Osteoporosis

Khshayar P<sup>1</sup>, Keshtkar A<sup>2</sup>, Ostovar A<sup>3</sup>, Larijani B<sup>4</sup>, Johansson H<sup>5</sup>, Harvey N<sup>6</sup>, Lorentzon M<sup>7</sup>, Mc Closkey U<sup>8</sup>, A Kanis J<sup>9</sup>

1- Postdoc, Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Center for Microsystems Technology, Imec and Ghent University, Gent-Zwijnaarde 9052, Belgium

2- Assistant Professor of Epidemiology, Department of Health Sciences Education Development, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor of Epidemiology, Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Professor of Medicine, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- PhD, Mary McKillop Health Institute, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK

6- Professor, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK; NIHR Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Tremona Road, Southampton, UK

7- Professor, Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, and Region Västra Götaland, Geriatric Medicine Clinic, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden

8- Professor, Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK; Centre for Integrated research in Musculoskeletal Ageing (CIMA), Mellanby Centre for Bone Research, University of Sheffield, Sheffield, UK

9- Professor, Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK; Mary McKillop Health Institute, Australian Catholic University, Melbourne, Australia

(Received 22 November 2019; Accepted 23 May 2020)

**Background and Objectives:** The purpose of this study was to adopt and calibrate the fracture risk assessment algorithm FRAX<sup>®</sup> for the Iranian population and to provide the required guidance on how to apply it in clinical practice.

**Methods:** The age-specific ten-year probability of major osteoporotic fractures was calculated in women with an average BMI to determine the fracture probability at two potential intervention thresholds. The first threshold was the age-specific fracture probability associated with a femoral neck T-score of -2.5 SD and the other was age-specific fracture probability in women with a history of fracture without BMD. Current Iranian guidelines were used to define these thresholds. The effect of adding BMD values to the assessment of these thresholds was also evaluated separately.

**Results:** Similar to women with a previous fracture, the 10-year probability of a major osteoporotic fracture increased from 4.9% at the age of 50 years to 17% at the age of 80 years. When using a BMD T-score of  $\leq -2.5$  SD as the intervention threshold, the FRAX probability was twice as high in women aged 50 years as in women of the same age with an average BMD and no risk factor. The FRAX probability increased with age but a T-score of -2.5 SD was actually protective after 80 years or age.

**Conclusion:** Intervention thresholds based on BMD alone cannot effectively identify high-risk women for fracture, particularly in advanced ages. Using fracture probability based on 'fracture threshold' can help to improve the identification of these women.

**Keywords:** Fracture risk assessment tool (FRAX), Fracture probability, Guidelines, Intervention threshold, Iran, Osteoporosis