

The Clinical Application of FRAX with Bone Mineral Density (BMD) Measurement in Patients Undergoing Hemodialysis in Baqiyatallah Hospital

Zohreh Rostami¹, Leila Khedmat^{2*}, Eghlim Nemati¹, Behzad Einollahi¹, Noushin Bayat³

¹Nephrology and Urology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Health Management Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 2 November 2022 Accepted: 9 January 2023

Abstract

Background and Aim: Patients with end-stage renal disease (ESRD) are at risk for fractures and bone disorders approximately 17 times more than the general population. Evaluating fracture risk in patients with ESRD in the dialysis department of the hospital, can provide useful information to the treatment for staff and researchers. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) algorithm is used along with dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) or bone densitometry and is capable in predicting the rate of 10-year probability of hip and major osteoporotic fracture (MOF) in a certain group of patients.

Methods: This cross-sectional study was conducted to evaluate the fracture risk in 107 hemodialysis patients, who underwent hemodialysis three times a week for 4 hours in 2018 in Baqiyatallah Hospital. Patients who have done bone densitometry and for whom the standardized FRAX questionnaire of the World Health Organization was filled were included in the study.

Results: The mean age of the participants was 59.95 ± 14.18 years and 58.2% of them were male. The average levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, albumin, and vitamin D were determined to be 8.40 ± 1.14 mg/dL, 4.97 ± 1.41 mg/dL, 269.40 ± 297.66 ng/ml, 3.86 ± 0.49 g/dL, 22.15 ± 13.93 nmol/L and -2.08 ± 1 , respectively. The minimum, mean and maximum values of BMD were found to be -5.30, -2.09, and -2.20, respectively. The FRAX scores of hip fracture and MOFs with BMD were 5.01 and 8.81, respectively, while the corresponding values for FRAX scores of hip fracture and MOFs without BMD were determined 2.23 and 5.82, respectively. A significant difference was observed between FRAX scores with and without BMD. Furthermore, a statistically significant difference was found between MOFs and hip fracture risk values calculated with and without BMD. In our study, the patient's previous fracture history predicts a higher hip FRAX score in the future, but the parents' hip fracture history had no effect on the hip FRAX score. We also found that the increase in PTH level had an increasing effect on the FRAX score of the hip joint. The results demonstrated that increasing the height and BMD of patients can significantly reduce the FRAX score related to MOFs and tight, while this index increases with increasing age of patients and PTH. In our study, thin and short patients are prone to more fractures in the hip joint.

Conclusion: Our finding suggests that FRAXB with MD may be a valuable tool for clinicians in this center to accurately assess fracture risk in ESRD patients and ultimately reduce treatment costs. We encourage nephrologists to pay close attention to this algorithm information.

Keywords: Chronic Kidney Disease, End Stage Renal Disease, Bone Fracture, Bone Mineral Density, Fracture Risk Assessment Tool, Hemodialysis.

*Corresponding author: Lila Khedmat, Email: leilakhedmat@yahoo.com

کاربرد بالینی اندازه‌گیری FRAX به همراه سنجش تراکم استخوان (BMD) در بیماران تحت همودیالیز بیمارستان بقیه‌الله الاعظم (عج)

زهرة رستمی^۱، لیلا خدمت^{۲*}، اقلیم نعمتی^۱، بهزاد عین‌اللهی^۱، نوشین بیات^۳

^۱مرکز تحقیقات نفرولوژی و ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

^۲مرکز تحقیقات مدیریت سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

^۳مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بیماران مبتلا به مرحله انتهایی بیماری کلیوی (ESRD) تقریباً ۱۷ برابر بیشتر از جمعیت عمومی در معرض خطر افزایش شکستگی و اختلالات استخوانی قرار دارند. ارزیابی خطر شکستگی در بیماران مبتلا به ESRD می‌تواند اطلاعات مفیدی را در اختیار کادر درمان و پژوهشگران قرار دهد. الگوریتم ابزار ارزیابی خطر شکستگی (FRAX®) به همراه سنجش جذب انرژی اشعه ایکس دوگانه (DXA) یا استخوان (BMD) استفاده می‌شود و می‌تواند میزان احتمال ۱۰ ساله شکستگی لگن و شکستگی‌های مهم ناشی از پوکی استخوان (MOF) را در گروه خاصی از بیماران پیش‌بینی کند.

روش‌ها: این مطالعه مقطعی برای ارزیابی خطر شکستگی در ۱۰۷ بیمار تحت همودیالیز انجام شده است، که طی سال ۱۳۹۸ در هفته سه بار به مدت ۴ ساعت در بیمارستان بقیه‌الله الاعظم (عج) همودیالیز شده‌اند. بیمارانی که سنجش تراکم استخوان انجام داده‌اند و برای آن‌ها پرسشنامه FRAX استاندارد شده سازمان بهداشت جهانی پر شده بود وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی شرکت‌کنندگان $59/95 \pm 14/18$ سال و $58/2\%$ آن‌ها مرد بود. میانگین سطح کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید، آلومین و ویتامین D به ترتیب $1/14 \pm 8/40$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، $1/4 \pm 4/9$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، $297/66 \pm 269/40$ میکروگرم بر میلی‌لیتر، $0/49 \pm 3/86$ گرم بر دسی‌لیتر و $13/93 \pm 22/15$ نانومول بر لیتر تعیین شد. حداقل، میانگین و حداکثر مقادیر BMD به ترتیب $5/30$ ، $-2/9$ و $-2/20$ بوده است. نمرات FRAX برای شکستگی مفصل ران و برای MOFs با استفاده از BMD به ترتیب $5/01$ و $8/81$ بود، در حالی که بدون استفاده از BMD به ترتیب $2/23$ و $5/82$ تعیین شد. بدین ترتیب تفاوت آماری معناداری بین نمرات FRAX با و بدون استفاده از BMD مشاهده شد ($P < 0/05$). همچنین، تفاوت آماری معناداری بین مقادیر خطر MOFs ($P < 0/05$) و مقادیر خطر شکستگی مفصل ران ($P < 0/05$) محاسبه شده با و بدون استفاده از BMD یافت شد. در مطالعه ما، سابقه شکستگی قبلی بیمار نمره بالاتر FRAX ران را در آینده پیش‌بینی می‌کند، اما سابقه شکستگی مفصل ران والدین هیچ تاثیری بر نمره FRAX مفصل ران نداشت. همچنین دریافتیم که افزایش در سطح PTH تأثیر افزایشی بر نمره FRAX مفصل ران داشته است. نتایج نشان داد که افزایش قد و BMD بیماران می‌تواند به طور قابل توجهی نمره FRAX مربوط به MOFs و ران را کاهش دهد، در حالی که این شاخص با افزایش سن بیماران و PTH افزایش می‌یابد. در مطالعه ما نیز بیماران لاغر و کوتاه قد مستعد شکستگی بیشتر در مفصل ران هستند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که FRAX plus BMD ممکن است ابزاری ارزشمند برای پزشکان این مرکز برای ارزیابی دقیق خطر شکستگی در بیماران ESRD باشد و نهایتاً از هزینه‌های درمانی بکاهد. این مطالعه نفرولوژیست‌ها را ترغیب می‌کند که به اطلاعات الگوریتم توجه زیادی داشته باشند.

کلیدواژه‌ها: نارسایی مزمن کلیه، مرحله انتهایی نارسایی کلیه، شکستگی استخوانی، سنجش تراکم استخوان، ابزار ارزیابی خطر شکستگی، همودیالیز.

*نویسنده مسئول: لیلا خدمت. پست الکترونیک: leilakhedmat@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۸/۱۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۱۹

مقدمه

قبل، کاربرد بالینی FRAX به همراه BMD در پیش‌بینی خطر شکستگی در بیماران با کاهش عملکرد کلیه نامشخص بوده و تصور می‌شد که ممکن است در افرادی که عملکرد کلیه آن‌ها کاهش یافته است، BMD نتواند دقیقاً شکستگی را پیش‌گویی کند، زیرا بکارگیری ابزار اندازه‌گیری BMD با استفاده از روش سنجش جذب انرژی اشعه ایکس دوگانه (DXA) که روش استاندارد است، در بیماران ESRD محدودیت داشته و خصوصاً در مراحل ۴-۵ نارسایی کلیوی مقدار دانسیته استخوانی را بیش از آنچه هست نشان می‌دهد (۱۳)، بنابراین اکثر مطالعات که بر مبنای FRAX و BMD طراحی شده بودند، بیماران با اختلال عملکرد کلیوی را از مطالعه خارج کرده بودند.

الگوریتم FRAX از یازده متغیر به علاوه یک روش اختیاری، سنجش تراکم مواد معدنی گردن استخوان ران، برای محاسبه احتمال شکستگی استفاده می‌کند، که می‌تواند برای تعیین نیاز به درمان پیشگیرانه استفاده شود (۱۲). امتیاز FRAX بر اساس عوامل خطر بالینی مانند شاخص توده بدن، سابقه شکستگی، سابقه شکستگی والدین، وجود علل ثانویه پوکی استخوان، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها و همچنین وضعیت سیگار کشیدن و مصرف الکل با یا بدون اندازه‌گیری BMD، احتمال ۱۰ ساله شکستگی‌های پوکی استخوان را محاسبه می‌کند. بنابراین، نمرات FRAX می‌تواند با یا بدون BMD محاسبه کرد. اگرچه عملاً FRAX به یک ابزار ارزیابی گسترده در بالین تبدیل شده است، اما اطمینان کافی در مورد کاربرد این ابزار بدون اطلاعات BMD وجود ندارد. از آنجا که پیش‌بینی خطر شکستگی ممکن است توسط FRAX بدون BMD دست کم گرفته شود، اکثر قریب به اتفاق بیماران ممکن است برای درمان نادیده گرفته شوند (۱۰).

اما بر اساس دستورالعمل‌های فعلی از سال ۲۰۱۷ به بعد با توجه به پیشرفت تکنولوژی و بروزرسانی دستگاه‌های پیشرفته اندازه‌گیری BMD این محدودیت‌ها برداشته شده است و صراحتاً تاکید شده است که بکارگیری این روش برای ارزیابی تراکم استخوانی در بیماران نارسایی پیشرفته کلیوی نیز می‌تواند سودمند واقع شود.

نمرات ترکیبی که هم BMD و هم معیارهای بالینی معتبر را در بر می‌گیرند، برای ارزیابی ریسک شکستگی ارزشمندترند (۱۴). FRAX می‌تواند توانایی پزشکان و محققان را در شناسایی افرادی که بیشتر در معرض خطر شکستگی هستند، بهبود بخشد. با این حال، کاربرد و عملکرد این ابزار در زیرجمعیت‌های خاص نیاز به ارزیابی بیشتر در زمان‌های آینده دارد. بیماری استخوان همراه با خطر شکستگی یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده کیفیت زندگی و بقا در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه است که تحت همدیالیز هستند و وجود ابزارهای تشخیصی زود هنگام و درمان مشکلات استخوانی در بیماران ESRD بسیار حائز اهمیت است (۱۷-۱۵).

بیماری مزمن کلیه یک مشکل جهانی است که منجر به مرحله نهایی بیماری کلیوی (ESRD) می‌شود که با پیش‌آگهی ضعیف و هزینه‌های اقتصادی زیادی همراه است (۱). میزان بروز ESRD تا سال ۲۰۳۰ نزدیک به ۱۸ درصد رشد خواهد کرد (۲). این بیماران، تقریباً ۱۷ برابر بیش از جمعیت عمومی در معرض خطر شکستگی و اختلالات استخوانی قرار دارند (۳). عوامل متعددی خطر ایجاد شکستگی در بیماری مزمن کلیه (CKD) را افزایش می‌دهند که برخی از آن‌ها شامل سوء تغذیه، عدم فعالیت، میوپاتی، نوروپاتی محیطی، اختلال شناختی، اسیدوز متابولیک، پیری، سطح پایین هورمون‌های جنسی و اختلالات همراه با مصرف داروهای متعدد هستند (۸-۴).

از این رو سازمان جهانی بهبودی پیامدهای بیماری‌های کلیوی (KDIGO)، بیماری مزمن کلیوی - بیماری معدنی استخوان (CKD-MBD) را به عنوان یک بیماری سیستمیک متابولیسم مواد معدنی و استخوان ناشی از سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۱ تعریف کرده است که توسط اینترلوکین ۶ فاکتور نکروز تومور (TNF- α) و نشانگرهای زیستی بیماری معدنی استخوان نظیر استئوپروتئین (OPG)، استئوکلسین (OCN)، استئوپوننتین (OPN) و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF-23) القا می‌شود (۹، ۱). از طرف دیگر، اختلالات کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید، ویتامین D و ناهنجاری‌های محور FGF23-Klotho ممکن است نقشی اساسی در کاهش حجم و قدرت استخوان داشته باشند. بیماری مزمن کلیه (CKD) نیز تأثیری منفی بر روی سلامت استخوان دارد. خطر شکستگی هیپ در بیماران مبتلا به CKD به طور قابل توجهی نسبت به جمعیت عمومی افزایش می‌یابد. همچنین، میزان بروز آن در بیماران دیالیزی ۴ برابر بیشتر از بیماران CKD غیر دیالیزی است. خطر شکستگی مطمئناً در نتیجه تغییر حجم استخوان، ساخت و ساز و معدنی شدن افزایش می‌یابد (۱۰). در جمعیت عمومی نظرات متعددی در مورد بهترین رویکرد شناسایی زود هنگام و جلوگیری از این حوادث ناتوان‌کننده و گاه کشنده وجود دارد، اما در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی روش‌های اصلی و قابل اعتماد برای شناسایی این بیماران ناشناخته هستند.

کمی‌سازی احتمال شکستگی‌های مهم ناشی از پوکی استخوان (MOFs) که شامل مهره، ساعد، مفصل ران یا استخوان بازو است، می‌تواند با استفاده از الگوریتم ابزار ارزیابی خطر شکستگی (FRAX®) به همراه سنجش مواد معدنی استخوان (BMD) (روش اختیاری) با روش سنجش جذب انرژی اشعه ایکس دوگانه (DXA) انجام شود. با کمک این الگوریتم می‌توان پیش‌بینی کرد که در طی ۱۰ سال آینده میزان شکستگی مهم ناشی از پوکی استخوان در جمعیت عمومی و یا گروه خاصی از بیماران در کشورها و نژادهای مختلف به چه میزان می‌باشد (۱۱، ۱۲). اما در دستورالعمل‌های

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای کمی از تجزیه و تحلیل واریانس (ANOVA) و آزمون t-student استفاده شد و داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند. متغیرهای کیفی (طبقه‌بندی شده) به صورت فراوانی یا درصد نشان داده شدند و با استفاده از آزمون χ^2 (Chi-square) مقایسه شدند. همچنین تجزیه و تحلیل همبستگی برای بررسی روابط بین نمرات FRAX در شکستگی مفصل ران و MOFs و هر یک از فاکتورهای دموگرافیک کمی (سن، قد، وزن، BMI، BMD، کلسیم، فسفر، ویتامین دی، PTH و آلومین سرم) از آزمون پیرسون استفاده شد. داده‌ها در سطح معناداری $P < 0.05$ مورد بررسی قرار گرفتند.

ملاحظات اخلاقی

پس از آنکه به بیماران اطلاعات گفتاری و کتبی در مورد جزئیات مطالعه و اطمینان از محرمانه بودن و ناشناس بودن اطلاعاتشان داده شد، فرم رضایت‌نامه کتبی برای استفاده از اطلاعاتشان اخذ شد. این پژوهش استخراج شده از طرح تحقیقاتی با کد IR.BMSU.REC.1397.340 اخلاق و ۹۷۰۰۰۶۲ و کد اخلاق IR.BMSU.REC.1397.340 مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) می‌باشد.

نتایج

در این مطالعه ۵۹/۸ درصد شرکت‌کنندگان مرد و ۴۰/۲ درصد زن بودند که میانگین سنی شرکت‌کنندگان $14/1 \pm 59/9$ سال بود. داده‌های آزمایشگاهی در جدول ۱ ارائه شده است. در شکل ۱ میانگین نمرات FRAX در شکستگی مفصل ران و MOFs با و بدون اندازه‌گیری BMD نشان داده شده است.

جدول ۱- میانگین داده‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به CKD (۹۸ نفر)

پارامتر	میزان
جنسیت (%)	زن: ۴۰/۲ مرد: ۵۹/۸
سن (سال)	$14/1 \pm 59/9$
کلسیم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	$1/4 \pm 1/1$
فسفر (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	$4/9 \pm 1/4$
هورمون پاراتیروئید (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	$269/4 \pm 297/6$
آلومین (گرم بر دسی‌لیتر)	$3/8 \pm 0/4$
سطح ویتامین دی (نانومول بر لیتر)	$22/1 \pm 13/9$
BMD T-score (g/cm ²) b	$-2/0.8 \pm 1/2.0$
قد (سانتی‌متر)	$165/2 \pm 10/2$
وزن (کیلوگرم)	$70/5 \pm 15/3$
BMI (kg/m ²)	$26/3 \pm 8/9$

بنابراین، هدف این مطالعه ارزیابی و مقایسه سودمندی FRAX با و بدون BMD در برآورد خطر شکستگی مفصل ران و شکستگی‌های مهم ناشی از پوکی استخوان (MOFs) در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز در یکی از مراکز درمانی است. همچنین، این مطالعه تأثیر متغیرهای مرتبط با CKD-MBD در میزان کمیت FRAX را بررسی کرده است.

روش‌ها

نوع مطالعه و نمونه‌گیری

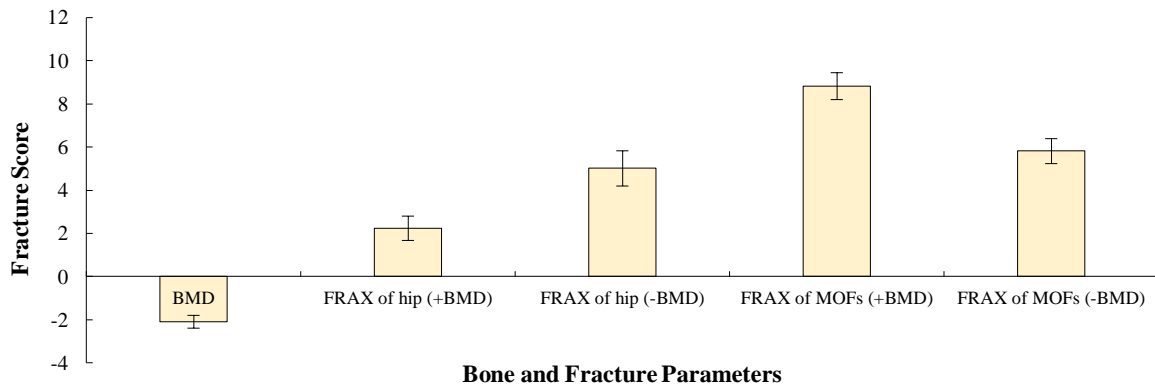
این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۷ بیمار که در سال ۱۳۹۸ در هفته سه بار به مدت ۴ ساعت در بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) (تهران، ایران) همودیالیز شده‌اند، انجام شد. در نهایت ۹ نفر از کل بیماران به دلیل عدم تمایل از مطالعه حاضر خارج شدند و سایر افراد (۹۸ نفر) مجاز به ادامه مطالعه بودند. میانگین سن و وزن شرکت‌کنندگان به ترتیب $14/1 \pm 59/9$ سال و $70/5 \pm 15/3$ کیلوگرم بود.

معیارهای ورود شامل بیماران بالای ۱۸ سال در مرحله انتهایی نارسایی کلیه که حداقل سه ماه از شروع دیالیزشان گذشته باشد، بود. معیار خروج فقط به عدم تمایل به همکاری در این طرح محدود شد. اطلاعات بیماران بر اساس اطلاعات مندرج در پرونده پزشکی آن‌ها و داده‌های موجود در بخش سنجش تراکم استخوان با استفاده از دستگاه تراکم سنج استخوان Prodigy® (شرکت GE، آمریکا) جمع‌آوری شده است.

متغیرهای مورد بررسی و ابزار گردآوری داده‌ها

قد بیماران بدون کفش در حالت ایستاده در حالی که شانه‌ها در حالت طبیعی بودند توسط استادیومتر بر حسب سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. وزن بیمار با پوشیدن لباس سبک و بدون کفش با استفاده از یک ترازوی الکترونیکی استاندارد و کالیبره شده (SecaTM، بیرمنگام، انگلستان) با دقت ۰/۱ بر حسب کیلوگرم اندازه‌گیری و ثبت شد. شاخص توده بدن (BMI) با اندازه‌گیری وزن (به کیلوگرم) تقسیم بر مربع قد (به متر) محاسبه شد. سایر متغیرها شامل سن، جنس، سابقه شکستگی لگن والدین، سابقه شکستگی شخصی، سابقه ابتلا به آرتریت روماتوئید و پوکی استخوان ثانویه، وضعیت سیگار کشیدن، مصرف الکل و استفاده از گلوکوکورتیکوئید بر اساس پرسشنامه FRAX ثبت شدند. هرگونه اطلاع از سابقه شکستگی قبلی و شکستگی والدین از جمله مهره، مفصل ران یا استخوان بازو از خود بیماران کسب شده است.

از نسخه ایرانی (FRAX®، نسخه ۳/۱) ابزار ارزیابی خطر شکستگی استخوان سازمان بهداشت جهانی برای محاسبه احتمال MOFs و احتمال ده ساله شکستگی مفصل ران در بیماران ESRD بر اساس نمره T گردن استخوان ران در BMD مطابق با مدل FRAX استفاده شد.



شکل-۱. میانگین نمرات FRAX در شکستگی مفصل ران و MOF با و بدون اندازه گیری BMD

جدول-۲. ارتباط بین نمرات FRAX در شکستگی مفصل ران و MOFs و پارامترهای دموگرافیک کمی در ۹۶ بیمار مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه تحت درمان با همودیالیز

FRAX [†] scores		پارامترهای کمی									
		سن (سال)	قد (سانتی متر)	وزن (کیلوگرم)	BMI (kg/m ²)	BMD [†] (g/cm ²)	کلسیم (میلی گرم / دسی لیتر)	فسفر (میل گرم / دسی لیتر)	ویتامین دی (میلی مول بر لیتر)	PTH [†] (pg/dL)	آلبومین سرم (گرم بر دسی لیتر)
شکستگی ران	Regression coef.	۰/۵۴۵	-۰/۲۲۵	-۰/۲۳۱	-۰/۱۲۶	-۰/۸۵۳	-۰/۰۴۸	-۰/۰۶۷	-۰/۰۳۶	-۰/۳۴۴	-۰/۰۲۰
	P-value	**/۰۰۰۱	*/۰۰۲۸	*/۰۰۲۴	۰/۲۲۱	**/۰۰۰۱	ns/۰۶۴۵	ns/۰۵۱۷	ns/۰۷۲۹	**/۰۰۰۱	ns/۰۸۴۴
شکستگی مهم استئوپور تیک	Regression coef.	۰/۵۱۱	-۰/۳۲۸	-۰/۱۵۱	۰/۰۲۸	-۰/۸۴۹	-۰/۰۳۹	-۰/۰۴۱	-۰/۰۶۴	-۰/۲۹۷	-۰/۰۴۰
	P-value	**/۰۰۰۱	**/۰۰۰۱	ns/۰۱۴۱	ns/۰۷۸۶	**/۰۰۰۱	ns/۰۷۰۵	ns/۰۶۹۵	ns/۰۵۳۸	**/۰۰۰۳	ns/۰۶۹۹

[†]BMD: Bone mineral density, FRAX: Fracture risk assessment tool, PTH: Parathyroid hormone

[‡] *, and ** are significant statistical levels at 1% and 5%, respectively. Ns: non-significant

مفصل ران دارند. به عبارت دیگر، خطر شکستگی ران در افراد لاغر و کوتاه قد با توده استخوانی کمتر، بیشتر است. همچنین، افزایش سن و افزایش PTH به شکل قابل توجهی ریسک شکستگی ران را می افزاید.

در مورد ارتباط نمره FRAX مربوط به MOFs با پارامترهای دیگر باید به این نکته اشاره کرد که این ارتباط با وزن از لحاظ آماری معنادار نبود ($P = ۰/۱$)، ولی با قد ($P = ۰/۰۰۱$) و سن ($P = ۰/۰۰۰۱$) و BMD ($P = ۰/۰۰۰۱$) و PTH ($P = ۰/۰۰۳$) معنادار بود. به عبارت دیگر خطر MOFs نیز در افراد لاغر و کوتاه قد با توده استخوانی کمتر، بیشتر است و همچنین با افزایش سن و افزایش PTH به طور قابل توجهی این خطر بیشتر می شود.

عوامل دیگری همچون سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلبومین و ویتامین D از لحاظ آماری تاثیر قابل توجهی بر خطر شکستگی ران و MOFs نداشتند.

جدول ۳ نمرات FRAX مربوط به ران و MOFs را نشان می دهد. نتایج نشان داد که نمرات FRAX مربوط به MOFs به طور معناداری تحت تاثیر جنسیت ($P = ۰/۰۱$) و سابقه شکستگی شخصی ($P = ۰/۰۰۱$) قرار گرفتند. همچنین، سابقه شکستگی شخصی به طور قابل توجهی نمرات FRAX ران را تحت تاثیر قرار داد ($P = ۰/۰۰۱$). با این حال، نمرات FRAX ران و MOFs تحت تاثیر پارامترهای دیگر قرار نگرفتند.

حداقل، میانگین و حداکثر مقادیر BMD به ترتیب $۵/۳۰-$ ، $۲/۰۹-$ و $۲/۲۰-$ تعیین شد. نمرات FRAX مفصل ران و نمرات MOFs به همراه BMD به ترتیب $۵/۰۱$ و $۸/۸۱$ ثبت شدند، در حالی که مقادیر مربوط به نمرات FRAX شکستگی مفصل ران و نمرات MOFs بدون BMD به ترتیب $۲/۲۳$ و $۵/۸۲$ تعیین گردید. جدول ۲ رابطه بین نمرات FRAX مربوط به ران و MOFs و گستره وسیعی از فاکتورهای جمعیتی کمی را در شرکت کنندگان نشان می دهد.

نتایج ما نشان داد که نمره FRAX مفصل ران به طور معناداری با سن بیماران ($P = ۰/۰۰۰۱$)، دانسیتمتری استخوان ($P = ۰/۰۰۰۱$)، PTH ($P = ۰/۰۰۰۱$) و وزن ($P = ۰/۰۲۴$) مرتبط بود. با این حال، هیچ ارتباط معناداری بین نمره FRAX ران و سایر پارامترهای دموگرافیک، از جمله قد، BMI، کلسیم، فسفر، ویتامین D3 و آلبومین سرم وجود نداشت. ارتباط بین نمره FRAX ران و PTH مثبت بود، در حالی که رابطه منفی بین نمره FRAX با سن، قد، وزن و BMD بیماران مشاهده شد.

ارتباط معناداری بین نمرات FRAX برای MOFs و برخی مشخصات دموگرافیک مانند سن ($P = ۰/۰۰۰۱$)، BMD ($P = ۰/۰۰۰۱$)، قد ($P = ۰/۰۰۱$) و PTH ($P = ۰/۰۰۳$) مشاهده شد. بر اساس نتایج جدول ۲، لاغری و کوتاهی قد و دانسیته استخوانی کمتر به شکل معناداری نمرات FRAX بالاتری برای

جدول-۳. نمرات FRAX در شکستگی مفصل ران و MOFs به عنوان تابعی از CRF مورد مطالعه

CRFs †	خطر شکستگی	گروه بیمار	تعداد بیمار ‡ (n)	FRAX† Scores	P-value #
جنسیت	شکستگی ران	زن (♀)	۳۹	۷/۵۴±۲/۲۴	ns/۰/۲۲۸
		مرد (♂)	۵۷	۳/۲۹±۰/۵۶	
	MOFs	زن (♀)	۳۹	۱۲/۸۶±۲/۴۵ ^a	۰/۰۱۰
		مرد (♂)	۵۷	۶/۰۳±۰/۶۵ ^b	
تاریخچه شکستگی در بیمار	شکستگی ران	منفی (-)	۸۰	۳/۱۱±۰/۴۳ ^b	۰/۰۰۱
		مثبت (+)	۱۶	۱۴/۵۲±۵/۰۰ ^a	
	MOFs	منفی (-)	۸۰	۶/۱۹±۰/۵۶ ^b	۰/۰۰۱
		مثبت (+)	۱۶	۲۱/۸۶±۵/۰۴ ^a	
تاریخچه شکستگی ران در بیمار	شکستگی ران	منفی (-)	۹۱	۵/۰۱±۱/۰۳	۰/۳۵۵
		مثبت (+)	۵	۵/۱۰±۲/۳۱	
	MOFs	منفی (-)	۹۱	۸/۶۷±۱/۱۷	۰/۰۸۸
		مثبت (+)	۵	۱۱/۳۲±۲/۶۴	
مصرف سیگار	شکستگی ران	منفی (-)	۹۰	۴/۷۴±۱/۰۲	۰/۰۵۲
		مثبت (+)	۶	۹/۰۸±۳/۵۴	
	MOFs	منفی (-)	۹۰	۸/۵۹±۱/۱۶	۰/۱۵۸
		مثبت (+)	۶	۱۲/۰۱±۳/۹۴	
مصرف گلوگوکورتیکوئید	شکستگی ران	منفی (-)	۸۳	۴/۵۶±۰/۶۸	۰/۱۴۴
		مثبت (+)	۱۳	۷/۹۰±۵/۹۶	
	MOFs	منفی (-)	۸۳	۸/۴۵±۰/۹۰	۰/۱۵۰
		مثبت (+)	۱۳	۲۱/۸۷±۶/۰۶	
تاریخچه روماتیسم مفصلی	شکستگی ران	منفی (-)	۹۴	۵/۰۵±۱/۰۰	۰/۸۲۷
		مثبت (+)	۲	۳/۲۵±۳/۰۵	
	MOFs	منفی (-)	۹۴	۸/۷۷±۱/۱۳	۰/۸۶۸
		مثبت (+)	۲	۱۰/۳۵±۷/۶۵	

† CRFs: Clinical risk factors; FRAX: fracture risk assessment tool; MOFs: major osteoporotic fracture

‡ Total number of patients (N = 96)

Values (mean ± SE) in the same rows followed by different letters (a–b) are significantly different

بحث

BMD نادیده گرفته خواهد شد. بنابراین، ترجیح ما این بوده است که در بیماران ESRD خطر شکستگی را با استفاده از الگوریتم FRAX به علاوه BMD محاسبه کنیم، زیرا شکستگی در این بیماران می‌تواند منجر به مرگ شود.

در مطالعه حاضر، ارتباط معناداری بین خطر MOFs و برخی مشخصات دموگرافیک مانند سن، BMD، قد و PTH مشاهده شد. سن یک عامل خطر بسیار مهمی برای شکستگی است (۱۸). در یک بررسی مروری که به وسیله Kanis صورت گرفته، خطر بروز یک شکستگی پاتولوژیک طی ۱۰ سال در مچ دست، بازو، مهره و لگن، از سن ۴۵ تا ۸۵ سالگی در زنان ۸ برابر و در مردان ۵ برابر بوده است (۱۹).

در گذشته نه چندان دور تصور می‌شد استئوپروز بیشتر به عنوان یک بیماری زنانه شناخته است اما امروزه نشان داده شده که استئوپروز در مردان نیز شایع است.

در مطالعه مشابهی Leslie (۲۰) با استفاده از ابزار FRAX (۲۱) نیز نشان داده است که، بیماران مسن بیشتر در معرض خطر شکستگی قرار دارند و MOFs در زنان بیشتر است. در حالی که در این مطالعه تفاوت واضحی بین زنان و مردان برای خطر

در مطالعه حاضر، هنگامی که این گروه بیماران خاص به صورت جداگانه (با و بدون استفاده از BMD) ارزیابی شدند، تفاوت معناداری بین نمرات FRAX (احتمال شکستگی) با و بدون استفاده از BMD مشاهده شد. به عبارت دیگر، تفاوت آماری معناداری بین خطر MOFs و خطر شکستگی مفصل ران محاسبه شده با و بدون استفاده از BMD به دست آمده است.

علاوه بر این با توجه به معیارهای بنیاد ملی پوکی استخوان (NOF)، $FRAX\ score \geq 20\%$ برای MOFs و یا $FRAX\ score \geq 3\%$ برای شکستگی مفصل ران به عنوان یک بیمار در معرض خطر تعریف شده است، و این مقادیر به عنوان آستانه مداخله در نظر گرفته می‌شود (۱۰). در مطالعه ما خطر MOFs بدون استفاده از BMD تقریباً ۶٪ بوده درحالی که با استفاده از BMD این خطر تا ۹٪ افزایش یافته است. همچنین خطر شکستگی ران بدون استفاده از BMD فقط ۲٪ محاسبه شده در حالی که با استفاده از BMD این خطر به بیش از ۵٪ افزایش یافته است که امر مداخله در درمان را بسیار ضروری می‌سازد، در حالی که بر اساس معیارهای فوق درمان این بیماران بدون انجام

بیشتر در مفصل ران هستند. مشابه این یافته‌ها در برخی از مطالعات کوهورت و مطالعات پیگیری اپیدمیولوژیک به دست آمده است (۳۱،۳۲). یک مطالعه کوهورت نتیجه گرفته است که وزن کم و BMI پایین پوکی استخوان را پیش‌بینی می‌کند و با افزایش خطر شکستگی در زنان جوان‌تر همراه است و تأثیر منفی وزن کم بدن بر سلامت استخوان باید به طور گسترده‌تری شناخته شود، این نتایج کم و بیش با یافته‌های ما منطبق هستند.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، خطر شکستگی ران و خطر MOFs تحت تأثیر مصرف گلوکوکورتیکوئیدها قرار نگرفتند. مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها، به صورت سیستمیک، یک عامل خطر بسیار مهم برای پوکی استخوان و شکستگی پاتولوژیک است و مصرف روزانه بیش از ۷/۵ میلی‌گرم پردنیزولون یا معادل آن نیاز به درمان پیشگیرانه پوکی استخوان دارد (۳۳).

مطالعه Przedlacki در تایوان در سال ۲۰۰۸-۱۹۹۸ نشان داد که مصرف کورتیکواستروئیدها با خطر زیاد شکستگی مفصل ران همراه نبوده است (۱۱)، که این نتایج منطبق با یافته‌های ماست. با این حال، اثر استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی در خطر شکستگی ران مسلماً به مدت زمان و دوز مصرفی بستگی دارد و ممکن است به جز مفصل ران سایر مفاصل را بیشتر تحت تأثیر قرار دهد.

ناهنجاری‌های بیوشیمیایی CKD-MBD، بیماری استخوان کلیوی و عوامل خطر مرتبط با از دست دادن استخوان مرتبط با افزایش سن و پوکی استخوان منجر به تأثیر تجمعی بر خطر شکستگی و مرگ و میر می‌شود.

به نظر می‌رسد تغییرات شیوه زندگی (شامل عادات غذایی سالم، افزایش فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی، قطع مصرف الکل و مصرف سیگار، اجتناب از داروهای استروئیدی) همچنین جلوگیری از افتادن بیمارانی که در معرض خطر بالای شکستگی هستند، بسیار حائز اهمیت است، اما این اقدامات معمولاً نادیده گرفته می‌شود و نیاز به ارزیابی روتین خطر شکستگی و پیشگیری از شکستگی در این جمعیت وجود دارد. اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان و استفاده از ابزار FRAX دارای ارزش پیش‌بینی‌کننده برای شکستگی‌های اتفاقی در جمعیت عمومی و در مبتلایان به نارسایی کلیه است.

محدودیت پژوهش

محدودیت مطالعه حاضر شامل عدم ثبت دقیق داده‌های سابقه والدین و سابقه قبلی بیماران و اتکا به حافظه بیماران بود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که FRAX همراه با BMD که به خوبی در مراکز درمانی در دسترس می‌باشد، ممکن است ابزاری ارزشمند برای پزشکان جهت ارزیابی دقیق خطر شکستگی در بیماران ESRD که در این مراکز دیالیز می‌شوند، باشد. ما

شکستگی ران مشاهده نشده است. اما نتایج نشان داد که خطر MOFs به‌طور معناداری تحت تأثیر جنسیت و سابقه شکستگی قبلی قرار دارد. و در مردان بیشتر است. احتمالاً به این دلیل که بیماران مرد در مطالعه ما بیش از زنان بودند.

شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد مبنی بر اینکه شکستگی قبلی و شکستگی والدین احتمال شکستگی به خصوص شکستگی مفصل ران را افزایش می‌دهد (۲۲). در مطالعه ما نیز، سابقه شکستگی قبلی بیمار احتمال بالاتری برای شکستگی ران را در آینده پیش‌بینی می‌کند، اما سابقه شکستگی مفصل ران والدین هیچ تأثیری بر احتمال شکستگی مفصل ران نداشت. احتمالاً به دلیل در دسترس نبودن اطلاعات کافی در مورد سابقه شکستگی والدین بیماران است. این یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است، زیرا ما مجبور بودیم به جای داده‌های مستند به حافظه بیماران اعتماد کنیم.

بر اساس مطالعات گذشته، سابقه خانوادگی شکستگی ناشی از پوکی استخوان بیشتر در مورد شکستگی لگن مطالعه شده است. اثر ژنتیک بر تراکم استخوان و پوکی استخوان آنچنان مهم است که تخمین زده می‌شود که ۶۰-۸۰ درصد تفاوت‌ها در توده استخوانی مربوط به اختلافات ژنتیکی و وراثتی می‌باشد (۲۳). همچنین سابقه قبلی شکستگی پاتولوژیک خطر شکستگی بعدی را افزایش می‌دهد (۲۴،۲۵). به طوری که وجود یک شکستگی در مهره‌ها، خطر شکستگی دوم را چهار برابر افزایش می‌دهد (۲۵) در یک مطالعه نشان داده شده که ۲۰٪ کسانی که دچار یک شکستگی در ستون فقرات شده‌اند، در طی سال اول، دومین شکستگی ستون فقرات را هم تجربه کرده‌اند (۲۶). بر اساس اطلاعات موجود، مشخص شده است که خطر شکستگی بعدی در افرادی که یک شکستگی پاتولوژیک را در هر یک از مناطق استخوانی تجربه کرده‌اند، ۲/۲ برابر افرادی است که سابقه شکستگی پاتولوژیک را نداشته‌اند (۲۵).

ما همچنین دریافتیم که افزایش سطح PTH تأثیر افزایشی بر احتمال شکستگی استخوان ران داشته است. همانطور که مطالعات قبلی نشان داده است، هایپوپاراتیروئیدیسم می‌تواند باعث باز جذب استخوان، از دست دادن بیش از حد استخوان و ضعف عضلانی شود که منجر به شکستگی ناشی از پوکی استخوان در آینده شود (۲۶-۲۹). نتایج نشان داد که افزایش قد و BMD بیماران می‌تواند به طور قابل توجهی احتمال خطر MOFs و احتمال خطر شکستگی ران را کاهش دهد، در حالی که این احتمالات با افزایش سن بیماران و PTH افزایش می‌یابد. بیماران کوتاه قد و بیماران با توده استخوانی کمتر در کل بیشتر در معرض خطر شکستگی هم برای مفصل ران و هم برای MOFs قرار دارند.

در مطالعه دیگری که توسط بیات و همکاران (۳۰) در بررسی عوامل خطر کاهش تراکم استخوان در زنان یائسه به عمل آمده به افزایش خطر استئوپروز در افراد لاغر اشاره شده است. در این مطالعه نیز بیماران لاغر و کوتاه قد مستعد شکستگی

امکان‌پذیر می‌سازد. با این وجود مطالعات بیشتر و طولی برای ارزیابی ارزش FRAX در جمعیت بیماران مدنظر مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله نویسندگان از کلیه واحدهای پژوهش، بیماران و پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) که در پیشبرد اهداف این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماید. همچنین نویسندگان از واحد توسعه بالینی بیمارستان به علت استفاده از اطلاعات بیماران تشکر می‌نمایند. ضمناً از جناب آقای دکتر رضا قلی پور گودرزی که صمیمانه در تکمیل پرسشنامه و اجرای طرح مارا یاری نمودند بطور خاص تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu D, et al. Inflammation-related patterns in the clinical staging and severity assessment of chronic kidney disease. *Disease Markers*. 2019; 2019:1814304. doi:10.1155/2019/1814304
2. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD incidence and prevalence in the United States through 2030. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(1):127-35. doi:10.1681/ASN.2018050531
3. Sidibé A, Auguste D, Desbiens LC, Fortier C, Wang YP, Jean S, et al. Fracture risk in dialysis and kidney transplanted patients: a systematic review. *JBMR Plus*. 2019;3(1):45-55. doi:10.1002/jbm4.10067
4. Goto NA, Weststrate AC, Oosterlaan FM, Verhaar MC, Willems HC, Emmelot-Vonk MH, et al. The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2020;31:13-29. doi:10.1007/s00198-019-05190-5
5. López-Soto PJ, De Giorgi A, Senno E, Tiseo R, Ferraresi A, Canella C, et al. Renal disease and accidental falls: a review of published evidence. *BMC Nephrology*. 2015;16:176. doi:10.1186/s12882-015-0173-7
6. Nowak KL, Hung A, Ikizler TA, Farmer-Bailey H, Salas-Cruz N, Sarkar S, et al. Interleukin-1 inhibition, chronic kidney disease-mineral and bone disorder, and physical function. *Clinical Nephrology*. 2017;88(3):132-9. doi:10.5414/CN109122
7. McNerny EM, Nickolas TL. Bone quality in chronic kidney disease: definitions and diagnostics. *Current Osteoporosis Reports*. 2017;15:207-13. doi:10.1007/s11914-017-0366-z
8. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *International Journal of*

توصیه می‌کنیم که نفرولوژیست‌ها به اطلاعات این الگوریتم توجه زیادی داشته باشند. این به پزشکان امکان می‌دهد تا بیماران ESRD را که بیشتر در معرض خطر شکستگی هستند شناسایی کنند و نیز رویکرد هدفمندتری برای پیشگیری از شکستگی را

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- با توجه به حساسیت شغلی کارکنان نیروهای مسلح توصیه می‌شود در مراکز درمانی مجهز به امکانات سنجش تراکم استخوان (BMD)، با استفاده از ابزار پرسشنامه‌ای FRAX در گزارش نهایی میزان خطر شکستگی استخوانی نیز علاوه بر T-score درج شود.
- پس از جمع‌آوری اطلاعات، وجود بیماری کلیدی به عنوان یکی از پارامترهای الگوریتم FRAX در نظر گرفته شود.

9. Imerci A, Kılınc CY, Aydogan NH, Karalezli MN, Savran A. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) results calculated with and without bone mineral density values for the evaluation of fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Journal of Clinical Densitometry*. 2018;21(4):464-71. doi:10.1016/j.jocd.2017.06.027
10. Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, Niemczyk E, Wojtaszek E, Gieglis E, et al. The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. *Osteoporosis International*. 2018;29: 1105-15. doi:10.1007/s00198-018-4406-z
11. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2019;95(2):447-54. doi:10.1016/j.kint.2018.09.022
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International*. Supplement. 2009;76(113): S1-130. doi:10.1038/ki.2009.188
13. 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. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2014;13:93. doi:10.1186/s40200-014-0093-2
14. Wright NC, Saag KG. From fracture risk prediction to evaluating fracture patterns: recent advances in the epidemiology of osteoporosis.

- Current Rheumatology Reports. 2012;205-11. doi:10.1007/s11926-012-0251-9
15. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *Journal of Nephrology*. 2017;30:677-87. doi:10.1007/s40620-017-0404-z
16. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(2):290-304. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.018
17. Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M. When, how, and why a bone biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2014;34(6):612-25. doi:10.1016/j.semnephrol.2014.09.004
18. Uzunel E, Lundin H, Wändell P, Salminen H. Association between self-rated health and the risk of hip fracture and mortality in a cohort of older women during a 10-year follow-up. *Plos One*. 2021;16(3):e0247924. doi:10.1371/journal.pone.0247924
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson BJ. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis International*. 2001;12:989-95. doi:10.1007/s001980170006
20. Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L, Berger C, Goltzman D, Hanley DA, et al. Construction of a FRAX® model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporosis International*. 2011;22:817-27. doi:10.1007/s00198-010-1464-2
21. Blank RD, Members FPDC. Official positions for FRAX® clinical regarding prior fractures from joint official positions development conference of the international society for clinical densitometry and international osteoporosis foundation on FRAX®. *Journal of Clinical Densitometry*. 2011;14(3):205-11. Available from: doi:10.1016/j.jocd.2011.05.009
22. Wang XF, Yu JJ, Wang XJ, Jing YX, Sun LH, Tao B, et al. The associations between hypovitaminosis D, higher PTH levels with bone mineral densities, and risk of the 10-year probability of major osteoporotic fractures in Chinese patients with T2DM. *Endocrine Practice*. 2018;24(4):334-41. doi:10.4158/EP-2017-0164
23. Yang TL, Shen H, Liu A, Dong SS, Zhang L, Deng FY, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(2):91-103. doi:10.1038/s41574-019-0282-7
24. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott III TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(4):721-39. doi:10.1359/jbmr.2000.15.4.721
25. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80:57-65. doi:10.1016/j.metabol.2017.10.003
26. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the number of prior fractures. *Osteoporosis International*. 2022;33(12):2507-15. doi:10.1007/s00198-022-06550-4
27. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-3. doi:10.1001/jama.285.3.320
28. Pham HM, Nguyen SC, Ho-Le TP, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Association of muscle weakness with post-fracture mortality in older men and women: a 25-year prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(4):698-707. doi:10.1002/jbmr.3037
29. Xiao Z, Ren D, Feng W, Chen Y, Kan W, Xing D. Height and risk of hip fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BioMed Research International*. 2016;2016:2480693. doi:10.1155/2016/2480693
30. Bayat N, Hajiamini Z, Alishiri Gh, Paidar M, Ebadi A, Parandeh A. Risk factors of low bone mineral density in premenopausal women. *Journal of Military Medicine*. 2010;12(1):1-6.
31. Opotowsky AR, Su BW, Bilezikian JP. Height and lower extremity length as predictors of hip fracture: results of the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(9):1674-81. doi:10.1359/jbmr.2003.18.9.1674
32. Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporosis International*. 2009;20:363-70. doi:10.1007/s00198-008-0688-x
33. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(8):437-47. doi:10.1038/s41574-020-0341-0