

ОЦЕНКА РИСКА ПЕРЕЛОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ FRAX® (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ДЕСЯТИЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» РАМН
(ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН); 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

Актуальность. Использование российской модели FRAX® для решения вопроса о назначении антиостеопоротического лечения актуально для нашей страны. Однако на сегодняшний день нет данных, подтверждающих ее высокую прогностическую ценность для широкой клинической практики.

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность российской модели FRAX® у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Материал и методы. В пилотное исследование включены 117 женщин в возрасте от 50 до 79 лет (средний возраст 64±7,1 года), обследованных в 2003 г. в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, на которых ретроспективно был заполнен вопросник FRAX® для определения десятилетнего абсолютного риска переломов. Риск основных остеопоротических переломов оценивался в соответствии с порогом терапевтического вмешательства, предложенным Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г., с учетом и без учета минеральной плотности кости (МПК). В 2013 г. проведен телефонный опрос для регистрации возможных переломов за прошедший десятилетний период.

Результаты. За исследуемый период переломы при минимальном уровне травмы произошли у 67 (57%) женщин (переломы пальцев рук, ног и костей черепа не учитывались). Средний показатель FRAX® для основных остеопоротических переломов без учета МПК у лиц с вновь случившимися переломами был выше, чем у пациенток без таковых ($p=0,005$), а средние значения FRAX® для переломов бедра в этих группах статистически не различались. Аналогичные данные были получены и при включении в модель показателей МПК шейки бедра. Значения FRAX® без учета МПК выше порога терапевтического вмешательства были выявлены у 41 (35%) женщины. Достоверных различий по частоте встречаемости высокого показателя FRAX®, как для основных остеопоротических переломов, так и только для переломов бедра, среди пациенток с новыми переломами и без таковых не было. Чувствительность российской модели FRAX® без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов составила 42%, а специфичность – 74%. С учетом показателей МПК шейки бедра чувствительность алгоритма FRAX® для основных остеопоротических переломов уменьшилась до 28%, а специфичность увеличилась до 84%. Наличие переломов в анамнезе увеличивало риск последующих в 2,7 раза (отношение шансов (ОШ) 2,74 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-6,28], $p=0,02$), независимо от показателя FRAX®. При значении FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и ранее перенесенных переломах риск новых переломов увеличивался в 10,8 раза (ОШ 10,78 [95% ДИ 2,48-55,97], $p=0,0001$). Курение, ранняя менопауза, перелом бедра у родителей в сочетании с высоким значением FRAX® не увеличивали дополнительно риск новых переломов.

Заключение. Полученные нами предварительные данные указывают на низкую чувствительность и специфичность настоящей версии порога терапевтического вмешательства в российской модели FRAX® для основных остеопоротических переломов, что требует проведения дальнейших эпидемиологических исследований для ее коррекции.

Ключевые слова: FRAX®, риск перелома, факторы риска остеопороза.

ASSESSMENT OF FRACTURES RISK USING THE FRAX® TOOL (A TEN-YEAR RETROSPECTIVE STUDY)

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Background: Application of the Russian FRAX® tool for solving a problem of antiosteoporotic therapy administration is urgent for our country. However today, there is no information confirming its high prognostic value for wide clinical practice.

Aim: Assessment of sensitivity and specificity of the Russian FRAX® tool in therapy of women aged 50 years and above.

Materials and methods: Our pilot investigation involved 117 women of 50 to 79 years (mean age 64±7.1 years), examined in Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2003. All patients filled in a FRAX® questionnaire to reveal absolute risk of fractures within a 10-year period of time. The risk of the most common osteoporotic fractures was assessed according to the threshold of the therapeutic treatment urgency brought forward by the Russian Association on Osteoporosis in 2012, with and without the Bone Mineral Density (BMD) taken into account. In 2003, the telephone questioning of patients was carried out to register possible fractures within the past decade.

Results: During the 10-year period studied, the fractures of a minimal traumatic level were noted in 67 (57%) women (fractures of fingers, toes, and skull were ignored). The mean FRAX® score for the most common osteoporotic fractures, regardless of BMD, was higher in women with subsequent fractures than in those without them ($p=0.005$). The difference between mean FRAX® scores for hip fractures in these groups of women was statistically insignificant. When BMD measures of the hip neck were included into the FRAX® tool, the data obtained were similar. FRAX® tool scores, regardless of BMD, above the threshold of

therapeutic treatment urgency were revealed in 41 (35%) women. The differences in prevalence of the high FRAX[®] scores for both most common osteoporotic fractures and hip fractures alone were absent among both the women with subsequent fractures and those without them. Sensitivity of the Russian FRAX[®] tool, regardless of BMD values, for the most common osteoporotic fractures formed 42%, and specificity – 74%. Given BMD values of the hip neck, sensitivity of the FRAX[®] tool for the most common osteoporotic fractures diminished to 28% but specificity grew to 84%. Presence of fractures in patients' history increased for them the risk of the subsequent fractures 2.7 fold (odds ratio [OR] = 2.74; 95% confidence interval [CI] = 1.21-6.28, p=0,02) independently of the FRAX[®] score. When FRAX[®] score is higher than the threshold of the therapeutic treatment urgency, the risk of subsequent fractures in women who had them in the past increased 10.8 fold (OR = 10.78; 95% CI = 2.48-55.97; p=0.0001). Smoking, early menopause, hip fracture in parents associated with a high FRAX[®] score of a patient didn't additionally increase the risk of subsequent fractures.

Conclusion. The preliminary data obtained are indicative of the low sensitivity and specificity of the present version of therapeutic treatment urgency threshold of the Russian FRAX[®] tool for the most common osteoporotic fractures. Further epidemiological investigations are needed for correction of this version.

Key words: FRAX[®], fracture risk, osteoporosis risk factors.

Переломы при остеопорозе могут быть как основным клиническим проявлением заболевания, так и его осложнением. Они встречаются при повышенной хрупкости костной ткани вследствие снижения ее плотности и ухудшения качества. Особое значение имеют переломы позвонков и шейки бедренной кости как самые тяжелые, приводящие не только к ограничению физической активности, но и к увеличению инвалидизации и смертности населения [1, 2]. В последнем докладе Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF) отмечено, что в 2010 г. в Европе произошли 3,5 млн остеопоротических переломов. Среди них 620 тыс. переломов бедра, 520 тыс. – позвонков, 560 тыс. – предплечья и 1,8 млн переломов других локализаций, причем две трети переломов случились у женщин. К 2010 г. среди европейцев в возрасте 50 лет и старше 3,3 млн человек уже перенесли ранее перелом бедра, а 3,5 млн имели клинические переломы позвонков. Переломы явились причиной смерти 43 тыс. женщин, 50% из которых умерли после перелома бедра, 28% – после переломов позвонков [3]. Именно поэтому для более эффективной профилактики возможных переломов в последние годы предлагаются различные подходы к выявлению групп высокого риска среди населения. В их основе лежат не только показатели минеральной плотности кости (МПК) (значения МПК ниже нормативных являются важным, но не единственным фактором риска перелома), но и клинические факторы риска. Наиболее значимы-

ми, влияние которых на риск переломов было доказано в различных исследованиях, систематических обзорах и метаанализах, оказались пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение, злоупотребление алкоголем, предшествующие переломы, перелом шейки бедра у родителей, прием системных глюкокортикостероидов, наличие ревматоидного артрита и некоторых других заболеваний и состояний, приводящих к развитию вторичного остеопороза [4]. Влияние этих факторов на увеличение риска переломов довольно велико, поэтому они были использованы в предложенном Всемирной организацией здравоохранения новом алгоритме для определения десятилетней вероятности возникновения остеопоротического перелома (Fracture Risk Assessment Tool – FRAX[®]).

Инструмент FRAX[®] (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), представляющий собой компьютерную программу, рассчитывает десятилетний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедренной кости, позвонка, плечевой кости или предплечья) и перелома бедра для конкретного пациента на основе оценки перечисленных клинических факторов в комбинации как с показателем МПК шейки бедра, так и без него, с учетом ИМТ. Принимая во внимание, что эпидемиологические данные по частоте переломов имеют свои особенности в каждой стране, были разработаны отдельные алгоритмы. В течение последних двух лет появилась возможность использовать этот инструмент прогнозирования и в России. В его

Никитинская Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории остеопороза ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. **Торопцова Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, руководитель лаборатории остеопороза ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

Для корреспонденции: Никитинская Оксана Анатольевна – 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. Тел.: +7 (910) 433 10 21; +7 (499) 615 93 64. E-mail: NikitinskayaOx@yandex.ru

Nikitinskaya Oksana Anatol'evna – PhD, scientific worker, Laboratory of Osteoporosis, Nasonova Research Institute of Rheumatology. **Toroptsova Natal'ya Vladimirovna** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Osteoporosis, Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Correspondence to: Nikitinskaya Oksana Anatol'evna – 34A Kashirskoe shosse, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 433 10 21; +7 (499) 615 93 64. E-mail: NikitinskayaOx@yandex.ru

основу легли данные эпидемиологических исследований, проведенных в нескольких городах Российской Федерации. Одновременно с этим были рассчитаны пороги терапевтического вмешательства в зависимости от возраста пациента и значения риска основных остеопоротических переломов. Возможность использования алгоритма FRAX® без измерения МПК для решения вопроса о назначении антиостеопоротического лечения представляется актуальной для нашей страны ввиду того, что в отличие от крупных городов большинство населенных пунктов не располагают денситометрами. В то же время высокая прогностическая ценность метода для широкой клинической практики нуждается в подтверждении.

Целью нашего исследования была оценка чувствительности и специфичности российской модели FRAX® у женщин в возрасте 50 лет и старше.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В пилотное исследование были включены 117 женщин в возрасте от 50 до 79 лет (средний возраст $64 \pm 7,1$ года), обследованных в 2003 г. в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, на которых ретроспективно можно было заполнить вопросник FRAX® для определения десятилетнего абсолютного риска переломов.

Риск основных остеопоротических переломов оценивался в соответствии с порогом терапевтического вмешательства, предложенного Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г., как без, так и с учетом денситометрических показателей плотности кости. В 2013 г. проведен телефонный опрос для регистрации возможных переломов за прошедший десятилетний период.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Чувствительность рассчитывалась как доля лиц, у которых случился новый перелом и был высокий риск, полученный по FRAX®, от всех тех, у кого случился перелом. Специфичность определялась как доля лиц, у которых наличие нового перелома было изучаемым тестом отвергнуто, от людей, у которых за десятилетний период переломы не произошли.

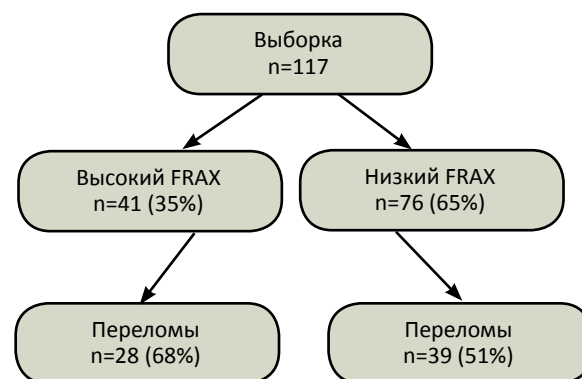
РЕЗУЛЬТАТЫ

За десятилетний период переломы различных локализаций при минимальном уровне травмы произошли у 67 (57%) женщин (переломы пальцев рук, ног и костей черепа не учитывались). Общая характеристика женщин, включенных в исследование, приведена в таблице.

Пациентки в группах с новыми переломами и без них не различались по возрасту и ИМТ. Средний показатель FRAX® для основных остеопоротиче-

ских переломов без учета МПК у лиц с вновь случившимися переломами, как следовало ожидать, был выше, чем у пациенток без таковых ($p=0,005$), а средние значения FRAX® для переломов бедра в этих группах статистически не различались. Аналогичные данные были получены и при включении в модель показателей МПК шейки бедра.

Значения FRAX® без учета МПК выше порога терапевтического вмешательства были выявлены у 41 (35%) анкетированного (см. рисунок). Достоверных различий по частоте встречаемости высоких показателей FRAX® как для основных остеопоротических переломов, так и только для переломов бедра среди пациенток с новыми переломами и без таковых установлено не было (см. таблицу). Чувствительность российской модели FRAX® без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов составила 42%, специфичность – 74%. Прогностическая ценность положительного результата оказалась 68%, отрицательного – 47% с индексом точности теста 55%. С учетом показателей МПК шейки бедра чувствительность алгоритма FRAX® для основных остеопоротических переломов уменьшилась и составила лишь 28%, в то время как специфичность увеличилась до 84%.



Частота высокой и низкой десятилетней вероятности переломов и вновь случившихся переломов в обследованной выборке

Среди женщин с переломами в течение десятилетнего периода достоверно чаще отмечались переломы в анамнезе по сравнению с теми лицами, у которых они не произошли ($p=0,02$). Наличие переломов в анамнезе увеличивало риск последующих в 2,7 раза (отношение шансов (ОШ) 2,74 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-6,28], $p=0,02$) независимо от показателя FRAX®. При значении FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и ранее перенесенных переломах риск новых переломов увеличивался в 10,8 раза (ОШ 10,78 [95% ДИ 2,48-55,97], $p=0,0001$).

Общая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметр	С переломами (n=67)	Без переломов (n=50)	p
Средний возраст, годы	63,3±7,0	61,1±7,1	0,09
ИМТ	27,7±3,6	26,2±4,9	0,07
FRAX общий, %	17,7±7,7	13,6±6,2	0,005
FRAX бедро, %	3,0±2,5	2,3±2,2	0,12
Переломы в анамнезе, n (%)	41 (61%)	19 (38%)	0,02
Перелом бедра у родителей, n (%)	11 (16%)	6 (12%)	0,5
Курение, n (%)	5 (7%)	7 (14%)	0,2
Прием глюкокортикостероидов, n (%)	6 (9%)	0	0,03
Ревматоидный артрит, n (%)	4 (6%)	0	0,07
Ранняя менопауза, n (%)	15 (22%)	16 (32%)	0,24
Остеопороз L1-L4 и/или бедра	36 (54%)	30 (60%)	0,5
Высокий FRAX общий, n (%)	28 (42%)	13 (26%)	0,08
Высокий FRAX общий с МПК бедра, n (%)	19 (28%)	8 (16%)	0,12
Высокий FRAX бедро, n (%)	24 (36%)	12 (24%)	0,17
Высокий FRAX бедро с МПК бедра, n (%)	14 (21%)	9 (18%)	0,7

По таким факторам риска, как перелом бедра у родителей, курение, наличие ревматоидного артрита и других причин вторичного остеопороза, группы не различались, но оказалось, что среди пациенток с вновь произошедшими переломами было достоверно больше тех, кто получал глюкокортикостероиды ($p=0,03$). Курение, ранняя менопауза, перелом бедра у родителей в сочетании с высоким значением FRAX[®] не оказали дополнительного влияния на увеличение риска новых переломов. У лиц с высокими значениями FRAX[®] не было выявлено различий по частоте встречаемости отдельных факторов риска независимо от того, произошел у них перелом или нет.

У 17 (25%) человек за 10 лет произошло более одного перелома, при этом только девять из них имели показатели FRAX[®] выше порога терапевтического вмешательства для основных переломов и восемь – для перелома бедра. При сравнении возраста, ИМТ и средних значений FRAX[®] мы не обнаружили достоверного различия по частоте различных факторов риска остеопороза между лицами с одним и множественными переломами.

Поскольку в динамике регистрировались все переломы, произошедшие при минимальной травме, мы выделили группу пациенток, у которых случились остеопоротические переломы, прогнозируемые FRAX[®]: бедра, плеча, предплечья и клинические переломы позвонков. Таких женщин оказалось 56 из 67 (84%), среди них у 4 (6%) случился перелом бедра. Высокий показатель FRAX[®] для основных переломов в этой группе был выявлен у 22 (39%), а для переломов бедра – у 21 (38%) человека. В данном случае чувствительность и специфичность российской модели FRAX[®] без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов существенно не изменились и составили 40 и 70%

соответственно. У всех женщин с произошедшими переломами бедра показатель FRAX[®] для этой локализации перелома был больше 3%, однако только у трех из них было высокое значение FRAX[®] для основных переломов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного пилотного исследования выяснилось, что российская модель FRAX[®] без учета показателей МПК предсказала риск основных остеопоротических переломов у 42% пациенток с вновь произошедшими в течение десятилетнего периода переломами, в то время как использование этого алгоритма с добавлением МПК шейки бедра даже снизило этот показатель до 28%. Прогностическую ценность модели определения абсолютного риска перелома бедра мы оценить не смогли, так как за указанный период произошли всего четыре таких перелома. В то же время у 3 (75%) пациенток, у которых случился перелом, значения FRAX[®], независимо от того, вносились в модель показатели МПК или нет, были выше 3%, что является порогом для терапевтического вмешательства. Результаты, аналогичные нашим, были получены в одном из последних исследований на испанской когорте, в которой FRAX[®] без учета МПК предсказал риск основных остеопоротических переломов у 41,1% женщин [5]. При расчете десятилетнего риска перелома с использованием показателей костной денситометрии модель FRAX[®] предсказала переломы несколько лучше – у 46% пациенток. В этой работе были представлены и результаты прогнозирования риска перелома бедра, который составил 35,5% без учета и 42,8% – с учетом МПК бедра. Низкая чувствительность алгоритма десятилетнего абсолютного риска переломов (48-50%) была продемонстрирована еще на двух

когортах французских женщин, различавшихся по возрасту. При этом отмечалось, что прогностическая ценность данного теста для переломов была выше, чем использование только показателей МПК [6, 7].

В нескольких других работах было установлено, что использование алгоритма FRAX® не имеет существенного прогностического значения в отношении риска переломов, но обладает высоким потенциалом для выявления остеопороза, подтвержденного денситометрическим обследованием [8, 9]. Результаты нашего исследования не позволяют говорить о том, что российская модель алгоритма хорошо прогнозирует остеопороз, так как он выявлялся при денситометрии с одинаковой частотой у пациенток как с высокими значениями FRAX®, так и с низкими (в 53 и 52% случаев соответственно).

Ранее считалось, что МПК аксиальных отделов, измеренная с помощью денситометрии, является лучшим прогностическим фактором перелома [10], однако в нашей выборке низкая МПК определялась только у 54% женщин с новыми переломами, в то время как у пациенток без них остеопороз выявлялся в 60% случаев. Эти результаты свидетельствуют о том, что МПК является важным, но не основным предиктором перелома. В этой связи подчеркнем: на риск перелома влияют и другие факторы, которые не учитываются в модели FRAX®. Падения и их частота в анамнезе, мышечная слабость, или саркопения, низкая физическая активность также влияют на повышение риска перелома. Использование показателей десятилетнего абсолютного риска в сочетании с дополнительными факторами может повысить прогностическую ценность инструмента. Так, например, предпринимались попытки оценить прогностическое значение FRAX® совместно с показателями МПК поясничного отдела позвоночника или с учетом поправочных коэффициентов, полученных при делении случившихся переломов в длительно наблюдаемых выборках на ожидаемые переломы [5]. И если добавление показателей МПК позвоночника не оказывало существенного влияния на прогнозирование перелома, то калибровка модели FRAX® на описанный выше коэффициент повышала ее прогностический потенциал.

Отметим, что в исследование были включены женщины, которые на момент начала исследования не получали антиостеопоротического лечения, однако в течение последующих 10 лет пациентки получали терапию остеопороза, влияние которой на риск переломов мы не оценивали. Это может быть одним из ограничивающих факторов, повлиявших на полученные результаты. Тем не менее мы не могли при оценке переломов исключить этих пациенток из анализа, так как большинство из них

имели высокий риск нового перелома. Еще один фактор, который мог снизить риск переломов, – дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами предварительные данные указывают на низкую чувствительность и специфичность настоящей версии порога терапевтического вмешательства в российской модели FRAX® для основных остеопоротических переломов, что требует проведения дальнейших эпидемиологических исследований для коррекции алгоритма.

Литература

1. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004;15(1):38-42.
2. Huntjens KM, Kosar S, van Geel TA, Geusens PP, Willems P, Kessels A, Winkens B, Brink P, van Helden S. Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2075-82.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):136.
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. 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.* 2007;18(8):1033-46.
5. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Gisbert MC, López-Expósito F, Pujol-Salud J, Fernandez-Hermida Y, Puente A, Rosàs M, Bou V, Antón JJ, Lansdberg G, Martín-Sánchez JC, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
6. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res.* 2010;25(5):1002-9.
7. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2101-7.
8. Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez-Pérez A; grupo de estudio FRIDEX. Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population. *Med Clin (Barc).* 2011;136(14):613-9.
9. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Encabo G. Precautions required on using the predictive thresholds of the FRAX® tool to decide the need for an axial bone density scan in the Spanish population. *Aten Primaria.* 2012;44(3):183-4.

10. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Falch JA, Felsch B, Felsenberg D, Finn JD, Gennari C, Hozowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazowski T, Naves-Diaz M, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, O'Neill TW. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002;13(7):565-71.