

将 1994 年 WHO 骨密度分类标准应用于绝经后白人女性之外的群体中(解读 2005 年 ISCD 官方立场)

杨红斌 译 秦跃娟 审校

摘要: 2003 年, 国际临床骨密度学会(ISCD)发布官方立场: 世界卫生组织(WHO)骨密度分类标准不仅限定在绝经后妇女中应用, 也可以扩展应用于人口总体中。但是, 对绝经前女性、男性和非白种人群骨密度分类的应用, 这一文件并没有完全诠释清楚。2005 年召开 ISCD 共识发展大会, ISCD 专家组成员同 ISCD 专业顾问委员会一起重新讨论了这些主题, 并依据严密、可靠、最新的数据资料回顾, 进一步准确清晰地从以下方面确定了 2005 年 ISCD 官方立场。(1) 骨量减少(osteopenia)术语的通用性(2)骨密度报告中 T 值和 Z 值的适用范围(3)什么年龄范围适用于 WHO 骨密度分类标准(4)哪一个正常数据库可适用于非白种人群。概括地说, 可以继续使用术语“骨量减少(Osteopenia)”, 但应首选“低骨量(low bone mass)”或“低骨密度(low bone density)”。对绝经前女性和 50 岁以下男性, 首选 Z 值(不是 T 值)。等于或低于 -2.0 的 Z 值定义为“低于该年龄预期值范围以下”, 大于 -2.0 以上的 Z 值则定义为“处于该年龄预期值范围以内”。在绝经后女性和 ≥ 50 岁男性中, T 值首选, 适用 WHO 的分类标准。下面行文将对这些正式立场的理论基础和依据展开讨论。

关键词: 密度测量法; 骨质疏松症; 官方立场; DXA

Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal caucasian women: the 2005 ISCD official positions(2006 J Clin Densitom ; 9(1):22-30) William D. Leslie¹, Robert A. Adler, Ghada El-Hajj Fuleihan, et al YANG Hongbin(translator in Chinese)

¹ University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada, et al

Abstract: In 2003, the International Society for Clinical Densitometry(ISCD) developed Official Positions regarding the applicability of the World Health Organization(WHO) classification of bone mineral density of bone mineral density to populations other than postmenopausal women. However, these prior Official Positions do not fully address bone mineral density reporting in females prior to menopause, men, and non-whites. During the 2005 ISCD Position Development Conference, members of the ISCD Expert Panel in conjunction with the ISCD Scientific Advisory Committee re-addressed these topics and, based upon stringent reviews of best available data, developed ISCD Official Positions that provide greater specificity and clarification with respect to the following: (1) the utility of the term ‘osteopenia’, (2) utilization of T- and Z-scores for bone mineral density reporting, (3) when to apply the WHO densitometric classification, and (4) which normative database(s) should be used for non-white individuals. Briefly, the term ‘Osteopenia’ is retained, but ‘low bone mass’ or ‘low bone density’ is preferred. Z-scores, not T-scores, are preferred in females prior to menopause and males under age 50. In these individuals, a Z-score of -2.0 or lower is defined as “below the expected range for age” and a Z-score above -2.0 is “within the expected range for age.” T-scores are preferred and the WHO classification is applicable for postmenopausal women and men age 50 and older. These Official Positions, rationale and evidence are discussed in the following report.

Key words: Densitometry; Osteoporosis; Official positions; DEX

前言

骨密度(BMD)测量简单化彻底改变了临床上诊断骨质疏松的标准。基于这种测量, 世界卫生组织(WHO)对骨质疏松定义为“一种以骨量低下, 骨微

作者单位: 324000 衢州, 浙江省衢州市人民医院骨质疏松防治中心(杨红斌); 上海市第六人民医院骨质疏松防治中心(秦跃娟)

通讯作者: 杨红斌, Email: yanghb12@hotmail.com

结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。尽管BMD是影响骨折风险的一个连续性变量(不存在骨折阈值),但是,从流行病学的目的来划分骨密度T值范围是可行的(Table 1)。很快地,分类标准被应用到骨折风险评估、分类诊断以及个体启动治疗上。WHO分类报告技术部本意只是在绝经后白人女性群体中(高加索人)应用这些分类,但是分类仍被应用到其他群体中,如男性、绝经前女性以及非白种人群,他们加在一起的数量大大超过了绝经后白人女性,而当在该群体中应用分类诊断骨质疏松时,则显现了分类标准的不可靠性。世界范围接受WHO的诊断分类标准,并把骨质疏松作为一个重大公共健康问题来对待,是一个了不起的开端。为了在临床患者群体中应用WHO诊断标准,国际临床骨密度学会(ISCN)阐述了他们应用范畴。新的WHO决议也主张使用BMD的T值与临床风险因素一起来评估骨折的可能性,这为临床医师诊治患者提供了新的指导原则^[2]。

Table 1 World Health Organization Criteria for Diagnosing Osteoporosis using Bone Density Measurements*^a

Category	T-score
Normal	-1.0 or greater
Osteopenia	Between -1 and 2.5
Osteoporosis	-2.5 or less
Severe or established osteoporosis	-2.5 or less and fragility fracture

注:* See referenc[1]

^aUnits are standard deviations above (positive) or below (negative) the young adult mean value

关于BMD应用,2003年的ISCN官方文件对绝经前女性、男性和非白种人群的立场陈述地并不完全清晰^[3-6]。对于青年男性(20~50岁)是否像等于和大于50岁的男性一样推荐使用T值,或者同绝经前的女性一样应用Z值,这一点上是含糊的;对于美国之外的非白种人群,是否适用白人参考数据库也不清楚,笔者的中心话题是绝经后白人女性之外群体中的个体是否适用骨质疏松诊断?如果可以,如何界定?下文将重点围绕应用BMD到绝经后白人女性之外群体中ISCN官方立场的某些局限性进行阐述。尽管制定的这些立场仍然是建立在有限的资料基础上,但是相信它会随着科学的发展不断地完善。

制定使用这些ISCN的立场不是孤立发生的。WHO骨代谢疾病协作中心正在领导着一个国际性组织(包括ISCN),该组织的目标是在多风险因素包

括BMD的基础上,建立一个全球性绝对骨折风险的应用标准^[2]。该标准必将解决众多争议,如计算T值数据库的选择、相对主观的骨密度分类标准的应用等^[7-9]。

方法学

在执行概要ISCN官方立场中,这篇文章应用了新的评分系统方法。简言之,这些立场是按照资料支持程度(good, fair, poor)推荐力度(A, B, C)和应用范围(世界范围的=1或限制的=2)给予分级的。

I. 术语骨量减少(Osteopenia)的使用:它应该继续保留在骨密度测量技术的词汇中吗?

ISCN官方立场

术语“骨量减少”可以保留,但首选“低骨量”或“低骨密度”。

等级:Poor-C-1

理论基础

WHO分类的本意是为收集流行病学资料提供一个框架^[1]。若按分类的初衷来讲,骨量减少只属于群体性概念,应用“骨量减少”定义个体是不合适的。尽管WHO分类本意不是为个体所设计,但是分类中“正常”(T值 ≥ -1.0)和“骨质疏松”(T值 ≤ -2.5)两个概念却很适合在个体中应用。数个大型研究显示T值 ≤ -2.5 的患者骨折风险很高,治疗后骨折风险显著降低,因而确立了T值 ≤ -2.5 这个阈值是骨质疏松诊断和治疗启动的一个“循证”标准。

讨论

骨折风险是持续存在的,不存在一个“骨折阈值”^[7]。尽管处理连续变量时,分类的设定有时候是有用的,但分类“骨量减少”这一概念至少存在以下4个方面问题。第一、基于年龄的因素,处于“骨量减少”范围上限部分的个体可能是完全正常的,在健康年轻人中应用医学术语如“骨量减少”肯定会给他们今后生活带来长时间的、相当大的忧虑不安。第二、处于“骨量减少”范围下限部分的个体与设定切割点(潜在地、最大可能性发生骨折的BMD阈值点,这依赖于其他骨折风险因素的存在)另一边附近值的患者都同样存在着高风险骨折率。显而易见,处于“骨量减少”范围上限部分的健康个体,通常情况下,应该安下心来,至多定期监测骨量值;而处于

这个范围下限部分的个体应间隔更短地进行监测,他们很可能就是药物干预的对象,这依赖于患者BMD降低的程度和骨折风险其他因素的存在^[8]。第三、放射科医师通常使用“骨量减少”这个词作为描述骨骼X线平片影像的一个定性术语,而骨密度测量医师却把这个词作为定量专有名词使用。显然二者并用造成的混乱正日趋严重。第四、通常认为骨质疏松是一个相当严重的、需要治疗的医学疾病,患者容易混淆“骨量减少”和“骨质疏松”这两个术语。综上所述,术语“骨量减少”最好避免使用。对T值位于-1和-2.5之间的人群,首选描述性术语“低骨量”或“低骨密度”。在本文后续部分将完全采用“低骨量”或“低骨密度”术语。

WHO分类严重骨质疏松症是指患者已经存在骨折并且T值 ≤ -2.5 ,这个分类虽然定义明确,但在临床上常常忽视它的“亚存在”。脆性骨折,特别是一个椎体骨折,是预测将来骨折的一个高危因素,但T值是-2.6或者-2.4却成了脆性骨折是否真正危险的裁定者。实际上,临床上存在着一个明显矛盾的事实:很多患者存在脆性骨折,但他们的T值却大于-2.5^[9]。符合骨质疏松T值的患者比低骨量者骨折风险高,但由于低骨量人群数太大,所以这个分类中女性骨折人数远远超过了骨质疏松患者。因此有些患者存在脆性骨折,但由于患者T值大于-2.5,所以一些临床医师忽视骨质疏松诊断是很可能的。相比没有脆性骨折却符合WHO骨质疏松分类的患者,低骨量、带有脆性骨折的患者将来发生骨折的可能性要大得多^[10]。因此,临床上有脆性骨折的患者应该明确骨质疏松诊断,并依据将来高风险性骨折的可能性,给予他们相应的治疗。这样,处于“骨量减少”范围上限部分的健康个体可以安下心来,只需采取定期监察的措施,而处于“骨量减少”范围下限部分的个体,则应考虑药物干预。简言之,低骨量或者低骨密度人群不一定存在着高骨折风险,重要的是要综合考虑其他风险因素,尤其是年龄和脆性骨折,从而采取个体化的防治方案。

II. BMD 报告

ISCD 正式立场

绝经前女性和低于50岁的男性

(1) Z值,不是T值,是首选的,尤其对于儿童。

等级: Poor-C-1

(2) 等于或低于-2.0的Z值定义为“低于该年龄预期值范围以下”,大于-2.0以上的Z值则定义

为“处于该年龄预期值范围以内”。

等级: Poor-C-1

绝经后女性和等于或者大于50岁的男性

T值是首选的

等级: Fair-B-1

理论基础

2003年ISCD正式立场^[3]是“关于绝经前妇女(20岁到绝经)诊断……应该使用Z值而不是T值”,关于“50岁到65岁之间男性的诊断……,可以使用T值……”。这种在20岁与50岁之间应用Z值的描述是间接的,缺乏明确性。ISCD推荐在年轻人中应用Z值,部分原因是不愿在不适当的人口群体中滥用WHO标准,因为该标准是建立在T值基础上的^[4]。WHO标准是为绝经后白人女性制定的,外推应用到其他人群,骨折风险率不等同可能限制了它的推广。此外,由于在许多骨密度仪器上并没有就种族对T值做校正,认为在非白种人群中应用Z值可能更合理。这份报告部分涉及了非白种人群的标准数据库问题。在少年儿童中使用Z值是不容争论的,由于他们还没有达到峰值骨量,所以应用T值毫无意义^[4]。

讨论

青年人中应用T值和Z值有多大差别?

假定50岁前骨密度是相对稳定的,那么从性别、种族匹配的数据库中获取T值和Z值应该只有较小的差别。截至目前,选取哪一个指标作为骨密度报告更合适,仍没有令人信服的实验数据。展开来看,使用骨折结果来支持某一项选择不可行,更没有其他的金标准存在。因此,从T值和Z值中选择一个作为骨密度报告则应基于其他方面考虑,见下面的讨论。

选取20岁和50岁白人男女,应用主流厂商仪器(GE Healthcare, Hologic和Norland)和相同的测量部位(腰椎、髌部、骨股颈、粗隆、33%前臂),就T值和Z值之间的差值进行一个评估实验(Table 2)。正如预期的那样,年轻白人(20岁和50岁)各个部位骨密度测量T值和Z值之间有一个相对小的差值。在20岁,T值和Z值之间的差值变化为+0.2到-0.2。在50岁,T值和Z值之间的差值变化为0.0到-1.4,平均变异值大约为-0.5,这意味着Z值-2.0大致相当于T值-2.5。男性和女性有着同样的试验结论。当然,仪器设备之间会存在着某

些变异。BMD 随年龄变化表达式也是影响变异值的一个因素,常用的要么是一个多项式模型(二次方或三次方的),要么是线性模型(双线性或三线性的)。应用数学方法将仪器之间差值标准化将是有益的。在仪器间,使用不同参考人群库是另一个已知的变异来源^[11]。应用美国第3次国家健康和营养调查研究(NHANES-III)数据库^[12]进行髋部测量标准化可以减少变异,但并不是所有的从业者都选取 NHANES-III 参考数据库。因此,特别鼓励仪器制造商在男女两性中完成髋部所有部位的 NHANES-III 数据库的转换。

Table 2 Difference Between T-Score and Z-Score (T Minus Z) According to Site, Gender, Age, and Equipment Manufacturer

Software Version	Age 20			Age 50		
	GE v8.8	Hologic V10+	Norland Ver 2.9.0	GE v8.8	Hologic V10+	Norland Ver 2.9.0
White Female						
L ₁ -L ₄	0	-0.2	-0.1	-0.4	-0.7	-0.1
Femoral neck	+0.1	0	-0.1	-0.8	-0.7	-1.0
Total hip	+0.1	0	0	-0.5	-0.4	-0.5
Trochanter	+0.1	0	+0.1	-0.5	-0.4	-0.8
33% Radius	0	0	0	0	-0.7	-0.3
White male						
L ₁ -L ₄	0	0	-0.1	-0.2	-0.4	-0.2
Femoral neck	+0.1	0	0	-0.6	-0.7	-1.4
Total hip	+0.2	0	0	-0.3	-0.3	-1.0
Trochanter	+0.1	0	-0.1	-0.3	-0.3	-0.9
33% Radius	0	0	0	0	-0.5	-0.2

Note: Values are +0.1 due to rounding. Hip results based on NHANES III where available

为什么要进行 BMD 测试?

通常只须具备以下条件之一即可进行初次 BMD 测量:评估骨折风险和确定分类诊断。中老年人(绝经后女性和 ≥ 50 岁的男性)可能存在着升高的骨折风险。T 值比 Z 值能更好地反映短期骨折风险,因为随年龄骨折发生率上升与骨量密切相关,应用 Z 值却掩盖了骨量‘真实地’随年龄下降的事实,尽管目前还不能完全解释这种相关性。通过尽可能完全匹配的参考人群(至少在年龄、性别和种族方面)获得的 Z 值,可以明确地了解骨代谢风险因素如何影响个体 BMD 的结果,这时候 Z-分数有价值。

在一些仪器上, Z 值的权重调节是一个可选项。在超重个体中,应用权重调节会产生一个增大的负 Z 值,然而事实上较高的骨折风险并不存在。因此,ISCD 以前已经建议将这一项设为禁用。相反地,低体重者会有一个较正常的 Z 值,尽管事实上低体重和低体重指数是骨折的高危因素^[13,14]。使用 Z 值权重调节选项的合理性值得商榷,若同样的调节应用

到稳定的和变异的体重上,就存在着不一致性,而且厂家间也缺少标准化。总之,从平衡角度看, Z 值的权重调节弊端大于理论上任何可能的益处。

年龄是一个很强的骨折危险预测因素,独立于 BMD。在 BMD 波动很大的范围内,由于年轻成年人短期骨折风险小^[2,15,16],所以诊断截断值 -2.5 的 T 值在 30 岁年龄就不如在 70 岁年龄价值大。因此, BMD 测量不用来评估绝经前健康妇女和小于 50 岁的男性,仅推荐用它评估其他疾病对骨骼的特别作用。从 WHO 标准的概念来看,在年轻成年人中应用 Z 值最合适,并避免了对患者不正确地归类。在年轻人中应用 T 值,它的好处是在青年、中年以至老年这么长的年龄跨度内维持了一个统一的评判方式,这是争论的最热点,但是当前并不认为这样的方式益大于弊。

常见的生物学变量呈正态分布(如 BMD);‘正常范围’或参考范围通常定义为平均值加或减 2 个标准差(SD)。没有充分的理由认定 BMD 不同于其他变量。可以这样理解,一个年龄 25 岁年轻人, Z 值 -1.9, 这个值低于平均数但仍然在期望的年龄范围之内。相反,等于或高于 2.0 SD 的 Z 值,超出了该年龄范围预期值以外,则应考虑为异常。

III. WHO 骨密度分类标准的适用范围

ISCD 官方立场

绝经后妇女和 ≥ 50 岁的男性

WHO 骨密度分类标准是适用的。

等级: Fair-B-1

理论基础

不断升高的绝经后妇女所遭遇的骨折创伤是 WHO 骨密度分类标准发展的动力。随着年龄骨质量可能不断地退化,但骨密度测量却不能准确反映它。年轻人虽有老年人一样的低骨量却没有类似的高骨折风险。因此,谨慎地考虑应用 WHO 分类标准的概念到绝经前妇女和 ≥ 50 岁的男性是重要的。

讨论

诊断标准和临床推荐

不把诊断标准和干预阈值相混淆是非常重要的。尽管 WHO 骨密度分类标准是直接为绝经后妇女所制定,但从没设想把该标准推荐应用到所有的绝经或绝经后妇女,或应用骨质疏松范围的 T 值作为惟一启动治疗的指标。确切地说,WHO 标准是一

个规范的概念,是测量和比较 BMD 频数的基本框架。由于高龄自身就是一个独立的危险因素,所以 ISCD 推荐所有 65 岁以上的女性和 70 岁以上的男性应考虑测量 BMD。绝经前女性或小于 50 岁的男性不提倡进行骨密度检查,因为骨密度有意义减少发生率低、骨折风险也小。当然,如有其他危险因素存在时,可以考虑对绝经前女性或小于 50 岁的男性进行测试^[15]。就女性来讲,引起低 BMD 的常见危险因素有过早绝经、长期糖皮质激素治疗、脆性骨折家族史和体型瘦小^[17]。对于男性,低 BMD 最常见的 3 个危险因素是酗酒、性腺功能减退和糖皮质激素治疗。

WHO 骨密度分类标准可以拓展应用到绝经前女性和年轻男性中去吗?

在年轻男女中应用 WHO 标准是不可行的,因为他们实际骨折风险远远低于具有同等 BMD 水平的老年人。T 值-1.0 的 70 岁妇女 10 年骨折危险率是 11.5%,同样 BMD 的 45 岁妇女危险率评估为 4.3%,约低它 3 倍^[19]。回顾男性相关资料也得出同样的结论^[9]。45 岁妇女髌部 T 值-2.5 发生骨质疏松骨折(如脊柱、髌部、肩部或者椎体)10 年概率评估为 8.1%^[21],60 岁上升至 16.2%,70 岁至 22.8%,80 岁达到 25.6%^[15]。45 岁男性髌部 T 值-2.5 产生骨质疏松骨折 10 年概率评估为 6.3%,60 岁上升至 9.5%,70 岁至 13.1%,80 岁达到 18.7%^[15]。同样地,低骨量根据个人的年龄也具有不同的诊断和预后意义。

由此得出,WHO 诊断分类标准不应在绝经前女性或者年轻男性中应用是正确的。困扰绝经前女性骨质疏松诊断的另一个问题是减少的 BMD 常常映射低峰值骨量而不是高转换的骨丢失。因此,绝经前后骨质疏松的病理生理是截然不同的。仅根据绝经前女性或者年轻男性群体 BMD 进行药物治疗罕见应用。

存在特定危险因素,可以允许 WHO 骨密度分类标准在绝经前女性和年轻男性人群中应用吗?

为了回答这个问题,需要在特定危险因素存在下,检查异常 BMD 关联骨折风险的可用资料。BMD 或者 T 值作为单因素预测骨折风险有它的局限性,因为还有数个独立于 BMD 存在的骨折预测高危因素。除去年龄,居于前面的骨折高危因素应是脆性骨折和糖皮质激素治疗^[20]。

存在脆性骨折是进行 BMD 测试的充分条件。一般情况下,绝经前女性和年轻男性非暴力性骨折

发生的可能性非常低。因此,只要不存在明显的临床原因(如实体器官移植而进行长期糖皮质激素治疗)绝经前女性和年轻男性发生脆性骨折,都应采取一个全面的骨质疏松鉴别诊断。因为其他疾病可能导致低 BMD 和骨折,所以绝经前女性和年轻男性纵使出现不可解释的低 BMD 结果(T 值低于 -2.5),也不足以支持骨质疏松症诊断的成立。在这样的例子中,存在脆性骨折被认为是诊断骨质疏松的最大依据。但是在这样的群体中,应用 WHO 标准评估骨折风险或给予一个明确的骨质疏松诊断显然是不合适的。

长期糖皮质激素治疗是另外一个独立的骨折预测因素^[21]。各种双膦酸盐保护 BMD 作用的随机化评估试验表明,长期糖皮质激素治疗的患者有着较高的 BMD 值(T 值-0.7-1.7),但却易于骨折^[22]。尽管大多数研究的参加者都是绝经后妇女,但有些试验却包含了男性和绝经前妇女。Roux 等^[22]的一篇综述中,4 个独立随机化糖皮质激素试验显示,应用糖皮质激素治疗绝经前妇女骨折发生率是 0%(T 值在 0.3 到 0.7 之间),而男性骨折发生率却在 2%~24%之间变化(T 值在-0.5 到-1.7 之间)。数据表明,在男性中应用糖皮质激素治疗,骨折风险升高;而在绝经前妇女中,这种情况却不存在。无论如何需要指出,男性骨折风险的具体年龄以及使用糖皮质激素药物的剂量和时间长短在行文中没有交待。因此,在糖皮质激素治疗的成年男性中应用 WHO 骨密度分类标准是不可行的。

理论上,可以把多个独立骨折风险因素的存在看作是应用 WHO 分类标准的基础。相对于严密的 T 阈值,这可能创造了灵活的骨折风险评估模式。该模式在限定时间段综合个人的危险指标包括 BMD 可以评估个体的骨折风险率^[2]。然而,在年轻人中,许多骨折风险因素的作用还没有得到确切地证实^[20]。

总之,目前资料不足以支持在绝经前女性和年轻男性中应用 WHO 诊断分类标准。除了高龄和绝经后,即使有特定危险因素存在也不行。无论是单个的或是合并的,任何临床存在的危险因素都不能改变这个立场。

男性什么年龄可以适用 WHO 骨密度分类标准?

男性骨折率呈现一个双峰分布曲线^[23,24]。可以发现青年男性(20~30岁)骨折率大于青年女性,较早出现的骨折峰值与暴力性行为 and 体育运动创伤密

切关联。这些骨折几乎很少发生在髌部和脊柱,相反却在颅面部有较高的发生率—该类型与骨质疏松症不一致。年龄大约在50~60岁以后,妇女骨折率超过了男性,而且在女性骨折好发部位,无论男女骨折率都显示不断升高。岁数较大男性的年龄关联骨折率始终如一地小于女性,研究表明男性10年骨折率相比绝经后妇女大约滞后10~15年^[15,24]。这极大挑战了在年轻男性中应用骨质疏松的诊断。不论年轻男性,甚至在中老年男性中,把BMD作为测定或筛查指标的益处都没有很好地研究,并且药物试验也是空白一片。因此,加大力度研究男性骨折风险因素之间相互影响的作用成为当前临床上的一个迫切需求。

尽管男性和女性之间有这些差别,但他们仍有许多相似之处。高龄、BMD减少、低血清游离雌二醇、酗酒、嗜烟、瘦小和脆性骨折每一项都与他们较高骨折风险相关联^[21,25-30]。即使他们的绝对骨折风险不一致,但是他们的BMD风险梯度(相对风险/SD)是相似的^[31-33]。因此,男性与女性之间的差别是定量而非定性。为了能获取和比较BMD降低的患病率,制定一个适用于同龄男女的诊断框架是有价值的。如果WHO诊断分类标准在所有绝经后妇女都可以适用的话,那么这个框架适用到50岁开始的男性身上也是合理的,因为女性正常绝经年龄刚巧也在50岁左右。如上所述,尽管有一个诊断框架,但执行它并不意味着只是一个简单测试。也曾讨论过另外一个立场,把男性应用WHO分类标准延迟到60岁、65岁或70岁,如果这样则限制了流行病学调查群,也使得分类不必要地复杂化。这里将重申本文前面叙述的立场,绝经后妇女和大于等于50岁的男性应使用T值(不是Z值)。该立场在应用T值和WHO骨密度分类标准之间建立了一种自然的联系,同时也在绝经前妇女和小于50岁的男性中避开了WHO骨密度分类标准。因为在这群个体中,Z值是优先应用的。

男性年龄50~69岁应用BMD分类标准诊断骨质疏松的临床方法是什么?

面对当前的形势,为保证ISCD立场的意义,临床诊断方法要确保考虑到了男性和女性之间的一些不同之处。男性50~69岁,T值 ≤ -2.5 ,诊断上一定要考虑临床表现的指征。70岁前的男性使用BMD测量常见的依据是骨折。像妇女一样,脆性骨折也是男性再发骨折的危险因素。在中年男性至少有3项临床症状与骨折相关联(1)IGF-I水平低下

但生长激素分泌正常^[34],这可能与IGF-I基因可变区某些特定等位基因有关^[35](2)血清游离雌二醇低下^[36](3)长期的高尿钙症^[37]。对这些有骨折的男性,临床上骨质疏松因果关系明确,骨质疏松的治疗应该启用。

如果这些男性有骨折但却没有表现出以上症状,该如何处理?处于风险中的一些男性,具有确定的继发性骨质疏松病因,其中最值得注意的是糖皮质激素诱导的继发性骨质疏松症(GIOP)。男性50~69岁,使用糖皮质激素,即使T值 > -2.5 ,当前的GIOP指南^[38]也强烈地推荐治疗骨质疏松。对于其他治疗引起骨质疏松的男性,采取的措施不是治疗T值,应当是治疗原发灶并跟踪骨密度。男性50~69岁,认为可以进行骨密度测量的其他疾病有甲状腺功能减退症、吸收不良、酗酒和甲状旁腺功能亢进症^[39]。许多患者,原发病是可以治疗的。对那些没有骨折的男性,在开始其他特定的骨质疏松治疗前,先进行降低或消除危险因素(如维生素D缺乏、酗酒等)是重要的。对那些已经骨折的男性,有明确原因导致骨质疏松的可以合理治疗,否则骨质疏松药物治疗指征要表明。

对没有明确指征,70岁以下男性,不推荐双能X线骨密度仪(DXA)检查。但是,如果患者检查,T值 -2.5 或更低,建议鉴别继发性骨质疏松疾病。对多数患者来说,如果骨量正在流失,那么应进行原发病和危险因素治疗并且每两年做1次DXA。50~69岁男性,T值不明原因 ≤ -2.5 或者低强度创伤性骨折,通常认为鉴别继发性骨质疏松是合理的。

IV. 非白种人群应该使用何种正常数据库?

ISCD官方立场

Z值对应于特定人群使用,那里应该存在着足够大的参考数据源。由于Z值计算的需要,所有患者应自报种族。

等级:Poor-C-1

理论基础

以前的ISCD立场是在所有种族的妇女中统一使用白种妇女正常数据库(非种族校准),但是这在美国人口中被限制应用^[5,40]。美国之外相关资料或种族匹配的立场不清楚。推荐立场的基础,部分是基于以下两点(a)定义种族性通常是困难的。(b)多种族骨折资料表明,外周BMD每降低1个SD的骨折相对风险度(RR)是相似的,这在5个种族中

(白人、非洲美国人、亚洲人、西班牙人和本土美国人)使用同一个年轻白人正常参考数据库得到了验证^[41]。

讨论

计算 T 值是否应用特定种族参考数据库存在争议。部分原因是在各个国家和不同种族之间,发现骨折率和骨密度之间存在差异,因此应用一个参考人群来获取 T 值的观点可能不合适^[12, 42-45]。但是在每一台骨密度仪器上,每次都要考虑诸如地域、种族和性别因素,制定并更新青壮年参考数据库和年龄匹配参考数据库几乎是不可能的。这不但挑战多数国家的经济能力,同时假使真地创建一个类似巴别塔的东西,也会为临床带来数不清的混乱。

技术考虑

特定人群参考数据库的应用所带来的问题是独特的。主要问题是两个年轻标准参考人群数据库的 SD 存在小的差值,测定人群或患者 T 值计算时就会产生大的不同,甚至在同台 DXA 仪器上测定相同患者也是这样^[46, 47]。在同一台仪器测量同一个患者的相同骨骼位置时, T 值来自两个不同的年轻健康人群正常数据库,该值可以相差大过 1.0 SD。因此,相比数据库 BMD 峰值均数,准确评估 SD 要求更大的样本量。应用不同 SD 值可以使预期变异升高,应用一个标准 SD 可以使之降低。应用一个标准 SD 符合不同种群中有一个相似危险梯度(骨折 RR/SD)的理论,甚至当种族之间有不同的绝对骨折率时也一样^[42]。

建立特定种族参考数据库需要克服许多难点。难点之一是关于种族的划分。种族划分远远不只是皮肤颜色那么简单。种族性涉及到基因库混杂、地理和社会文化因素,他们之间是相互影响的,是复杂的。种族不是不可以划分,而是临床上定义它很困难^[48]。因而单一种群可以表现种族分布的多样性:正如应用两个不同的白人群体年轻正常参考数据库来计算同一群绝经后白人妇女获得的 T 值不同一样,使用一个种族年轻标准参考数据库计算 T 值和使用另外一个种族定义的参考数据库重新计算,也会产生不同的 T 值。这就会造成临床上的混乱,尤其是在大量移民的国家中,那里种群分布广泛,定义一个特别‘纯正’的种族是很不容易的。

临床考虑

推荐特定参考数据库应用于非白种人群存在的

一个最大困难是种族性骨折资料的缺乏,尤其是在累计骨折危险度方面。WHO 在绝经后白人妇女中建立了特定切割点(如关联 BMD 的累计骨折风险患病率),如果使用同样的原理,在非白种人群中应用骨密度定义‘骨质疏松’,那么应该使用相同的方法学才可以。但这在短期内,几乎不可能实现。

实际上,现有的资料提示应用种族匹配的参考数据库可能正在误导着所谓的骨折风险评估。一些人群(例如非洲美国人)已经多次显示他们具有较高的骨密度和较低的骨折率^[42, 43]。BMD 均数和年龄的差别很大程度上解释了欧洲国家中椎体骨折率的不一致性^[45]。相反地,亚洲人髌部骨折风险度比单独用 BMD 预期的要低^[42, 49, 50]。亚洲人 BMD 和骨折率相互间矛盾的关系中,较小的骨骼和/或者髌轴长度的差别被认为是一个重要的影响因素^[51-55]。事实上,由于人类长期成长方式的演变,资料表明人种尺码差异正在消失^[56, 57]。当有关尺码问题影响到某个种族和患者人群时,使用体积调整 BMD 如体积表观骨密度(bone mineral apparent density, BMAD)可能有助于这个矛盾的解决^[58-61]。BMAD 计算技术需要在仪器之间、在软件整合方面进行标准化,以便它能容易地应用到临床实践中。当前,发展一个有关 BMAD 的标准还言之过早。

尽管全球使用一个统一的参考数据库可能是理想的,但是覆盖全球的真实效果仍然难以预测。当前的 ISCD 立场是不推荐在美国人口中统一应用白人的 T 值正常数据库(非种族校准),并认为改变它可能还不到时候。Z 值的情形却不同,因为是用患者的 BMD 与一个相近的正常匹配人群做比较,不是用来预测骨折(看早点的讨论)。所以,推荐全球使用衍生 Z 值的特定人群(如种族匹配)参考数据库是可行的。

尽管了解到 BMD 和骨折关系的不同步,但是没有直接证据就不能主观臆断特定参考人群数据库可以解决这个差异。实际上,全球性骨折危险度变异(50岁妇女髌部骨折累计危险度从1%到28.5%,10年概率变化范围有15倍)大大地超过了 BMD 的变化。因此,特定人群参考数据库将不能调节 BMD 和骨折关系的不同步。需要大量的科学实验研究解释骨折率和特定人群 BMD 不同步的相互归属问题。人群间的差异小于人群内的差异是很可能的。所以,单一参考数据库的使用将可能满足大多数人群的需要。如本文曾指出的, NHANES III 是髌部 BMD 标准化的一个适当数据库。令人遗憾地是,腰脊椎

和前臂没有等价的适当数据库。由于 WHO 绝对骨折危险度偏重于白种人群的研究,所以它可以完全适合在白种人群中应用^[2]。但在非白种人群中使用 WHO 绝对骨折危险度,需要在应用之前对这种方式的可靠性进行验证。为白种人群设定的预期风险模式解释不了非白种人群骨折危险度问题时,需执行种族特别校准。

总结

本文陈述的 ISCD 官方立场尝试解决早期 ISCD 官方立场固有的局限性,那就是 BMD 报告只局限于白种(高加索人种)绝经后女性。当然,即便证明当前立场都是由最可靠的数据资料演化而来的,不完善之处仍会存在。无论如何,所有的一切都会随着科学的发展而不断地进步。

【 参 考 文 献 】

- [1] Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994 World Health Organ Tech Rep Ser ,1994 ,843 :1-129.
- [2] Kanis J , Borgstrom F , De Laet C , et al. Review :assessment of fracture risk. Osteoporos Int ,2005 ,16 :581-589.
- [3] The Writing Group for the International Society for Clinical Densitometry(ISCD) Position Development Conference. Position statement : executive summary. J Clin Densitom 2004 ,7 :7-12.
- [4] Khan AA , Bachrach , Brown JP , et al. Diagnosis of osteoporosis in men , premenopausal women , and children. J Clin Densitom 2004 ,7 :17-26.
- [5] Binkley NC , Schmeer P , Wasnich RD , et al. What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians ? J Clin Densitom 2002 ,5(Suppl) :S19-S27.
- [6] Leib ES , Lewiecki E , Binkley N , et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom , 2004 ,7 :1-6.
- [7] Marshall D , Johnell O , Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ ,1996 ,312 :1254-1259.
- [8] Hodgson SF , Watts NB , Bilezikian JP , et al. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Pract 2001 ,7 :293-312.
- [9] Stone KL , Seeley DG , Lui LY , et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types : long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 2003 ,18 :1947-1954.
- [10] Ross PD , Davis JW , Epstein RS , et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med ,1991 ,114 :919-923.
- [11] Lu Y , Genant HK , Shepherd J , et al. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. J Bone Miner Res ,2001 ,16 :901-910.
- [12] Looker AC , Wahner HW , Dunn WL , et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporos Int , 1998 ,8 :468-489.
- [13] Cummings SR , Nevitt MC , Browner WS , et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med ,1995 ,332 :767-773.
- [14] Espallargues M , Sampietro-Colom L , Estrada MD , et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements : a systematic review of the literature. Osteoporos Int , 2001 ,12 :811-822.
- [15] Kanis JA , Johnell O , Oden A , et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int 2001 ,12 :989-995.
- [16] Hui SL , Slemenda CE , Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J Clin Invest ,1988 ,81 :1804-1809.
- [17] Fuleihan G , Baddoura R , Awada H , et al. Lebanese guidelines for osteoporosis assessment and treatment : Who to test ? What measures to use ? When to treat ? J Clin Densitom 2005 ,8 :148-163.
- [18] Kelepouris N , Harper KD , Gannon F , Kaplan FS , Haddad JG. Severe osteoporosis in men. Ann Intern Med ,1995 ,123 :452-460.
- [19] Selby PL , Davies M , Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities ? Osteoporos Int 2000 ,11 :153-157.
- [20] Kanis JA , Gluer CC. Committee of Scientific Advisors , International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int 2000 ,11 :192-202.
- [21] Kanis JA , Johansson H , Oden A , et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004 ,19 :893-899.
- [22] Roux C , Orcel P. Steroid induced osteoporosis : prevention and treatment. Rev Med Interne 2003 ,24 :384-388.
- [23] Leslie WD , Derksen S , Metge C , et al. Fracture risk among First Nations people : a retrospective matched cohort study. CMAJ ,2004 ,171 :869-873.
- [24] Singer BR , McLaughlan GJ , Robinson CM , et al. Epidemiology of fractures in 15 000 adults : the influence of age and gender. J Bone Joint Surg Br ,1998 ,80 :243-248.
- [25] Binkley N , Krueger D. Osteoporosis in men. WMJ ,2002 ,101 :28-32.
- [26] Kanis JA , Johansson H , Johnell O , et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int 2005 ,16 :737-742.
- [27] Olszynski WP , Shawn DK , Adachi JD , et al. Osteoporosis in men : epidemiology , diagnosis , prevention , and treatment. Clin Ther , 2004 ,26 :15-28.
- [28] Orwoll Es. Men , bone and estrogen : unresolved issues. Osteoporos Int 2003 ,14 :93-98.
- [29] Olofsson H , Byberg L , Mohsen R , et al. Smoking and the risk of fracture in older men. J Bone Miner Res 2005 ,20 :1208-1215.
- [30] Kanis JA , Johnell O , Oden A , et al. Smoking and fracture risk : a meta-analysis. Osteoporos Int 2005 ,16 :155-162.

- [31] Kanis JA , Johnell O , Oden A , et al. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int* 2001 ;69 :218-221.
- [32] De Laet CE , Van Hout BA , Burger H , et al. Hip fracture prediction in elderly men and women : validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998 ;13 :1587-1593.
- [33] Van Der KM , De Laet CE , McCloskey EV , et al. The incidence of vertebral fractures in men and women : the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :1051-1056.
- [34] Kurland ES , Rosen CJ , Cosman F , et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ;82 :2799-2805.
- [35] Rosen CJ , Kurland ES , Vereault D , et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) gene : implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ;83 :2286-2290.
- [36] Van Pottelbergh I , Goemaere S , Zmierczak H , et al. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ;89 :4949-4953.
- [37] Zerwekh JE , Sakhae K , Breslau NA , et al. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis : further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporos Int* 1992 ;2 :128-134.
- [38] Lippuner K , Golder M , Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2005 ;16 (Suppl 2) S8-S17.
- [39] Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 84 , 1999. :3431-3434.
- [40] Lenchik , Leib ES , Handy RC , et al. Executive summary International Society for Clinical Densitometry position development conference Denver , Colorado July 20-22 , 2001. *J Clin Densitom* , 2002 ;5 (Suppl) S1-S3.
- [41] Miller PD , Siris ES , Barrett-Connor E , et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry : evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :2222-2230.
- [42] Barrett-Connor E , Siris ES , Wehren LE , et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* , 2005 ;20 :185-194.
- [43] Cauley JA , Lui LY , Ensrud KE , et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005 ;293 :2102-2108.
- [44] Kanis JA , Johnell O , De Laet C , et al. International variations in hip fracture probabilities : implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002 ;17 :1237-1244.
- [45] Lunt M , Felsenberg G , Reeve J , et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers : the EVOS Study. *J Bone Miner Res* , 1997 ;12 :1883-1894.
- [46] Binkley N , Kiebzak GM , Lewiecki EM , et al. Recalculation of the NHANES Database SD Improves T-Score Agreement and Reduces Osteoporosis Prevalence. *J Bone Miner Res* 2005 ;20 :195-201.
- [47] Leslie WD , Caetano PA , Roe EB. The impact of hip subregion reference data on osteoporosis diagnosis. *Osteoporos Int* 2005 ;16 :1669-1674.
- [48] Cooper R. A note on the biological concept of race and its application in epidemiologic research. LaVeist TA , ed. *Race , ethnicity and health : a public health reader*. San Francisco : Jossey-Bass 2002 :99-114.
- [49] Ross PD , Norimatsu H , Davis JW , et al. A comparison of hip fracture incidence among native Japanese , Japanese Americans , and American Caucasians. *Am J Epidemiol* 1991 ;133 :801-809.
- [50] Lau EM , Lee JK , Suriwongpaisal P , et al. The incidence of hip fracture in four Asian countries : the Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporos Int* 2001 ;12 :239-243.
- [51] Ross PD , He Y , Yates AJ , et al. The EPIC (Early Postmenopausal Interventional Cohort) Study Group. Body size accounts for most differences in bone density between Asian and Caucasian women. *Calcif Tissue Int* 1996 ;59 :339-343.
- [52] Bhudhikanok GS , Wang MC , Eckert K , et al. Differences in bone mineral in young Asian and Caucasian Americans may reflect differences in bone size. *J Bone Miner Res* 1996 ;11 :1545-1556.
- [53] Cummings SR , Cauley JA , Palermo L , et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture. *Osteoporos Int* 1994 ;4 :226-229.
- [54] Chin K , Evans MC , Cornish J , et al. Differences in hip axis and femoral neck length in premenopausal women of Polynesian , Asian and European origin. *Osteoporos Int* 1997 ;7 :344-347.
- [55] Wang MC , Aguirre M , Bhudhikanok GS , et al. Bone mass and hip axis length in healthy Asian , black , Hispanic , and white American youths. *J Bone Miner Res* 1997 ;12 :1922-1935.
- [56] Tanner JM , Hayashi T , Preece MA , et al. Increase in length of leg relative to trunk in Japanese children and adults from 1957 to 1977 : comparison with British and with Japanese Americans. *Ann Hum Biol* 1982 ;9 :411-423.
- [57] Hauspie RC , Vercauteren M , Susanne C. Secular changes in growth and maturation : an update. *Acta Paediatr Suppl* 1997 ;423 :20-27.
- [58] Benbassat CA , Eshed V , Kamjin M , et al. Are adult patients with Laron syndrome osteopenic ? A comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and volumetric bone densities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ;88 :4586-4589.
- [59] Jergas M , Breitenseher M , Gluer CC , et al. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1995 ;10 :1101-1110.
- [60] Neely EK , Marcus R , Rosenfeld RG , et al. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ;76 :861-866.
- [61] Carter DR , Bouxsein ML , Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992 ;7 :137-145.