

# ขั้นตอนการดูแลรักษาผู้ป่วย ตามความเสี่ยงต่อการมี กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่มี ความเสี่ยงน้อย มาก และสูงมาก (algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fracture)

โชติตะวันณ ตनावลี  
พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์

## บทนำ

หลังจากที่มูลนิธิโรคกระดูกพรุนนานาชาติ (international osteoporosis foundation, IOF) และสมาคมโรคกระดูกพรุน ข้อเสื่อม และโรคทางกล้ามเนื้อโครงสร้างทางด้านคลินิกและเศรษฐกิจของยุโรป (the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, ESCEO) ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุนจากวัยหมดระดูในปี ค.ศ. 2019<sup>(1)</sup> ทำให้เกิดความเข้าใจแล้วว่าผู้ป่วยในแต่ละรายมีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนไม่เท่ากัน การดูแลรักษา

เพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระดูกหักได้อย่างทันการณ์และเหมาะสม ทั้งในด้านการปฏิบัติดูแลตนเอง การได้รับยาป้องกัน หรือแม้กระทั่งการผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพและสอดคล้องกับ ความคุ้มค่า จึงจำเป็นต้องมีระบบขั้นตอนเพื่อให้ง่ายในการปฏิบัติและความเข้าใจ

### เนื้อเรื่อง

ได้มีการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่ม การศึกษาอย่างเป็นระบบ และการศึกษาแบบวิเคราะห์ อภิमानในช่วงมกราคม ค.ศ. 2017 ถึงธันวาคม ค.ศ. 2019 เพื่อเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ในการ ออกขั้นตอนการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

ความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักตามมาภายหลังการหักจากกระดูกพรุน (imminent risk) นั้น ถือได้ว่ามีความเสี่ยงสูงมาก การให้การรักษารวดเร็วทันทีจะช่วยลดการเกิดกระดูกหักใหม่ มากกว่าการให้การรักษาในภายหลัง นอกจากนี้ ชนิดของยาที่ให้ โดยเฉพาะการให้ยาสร้างมวล กระดูกตามด้วยยาต้านการสลายกระดูกจะช่วยลดความเสี่ยงจากกระดูกหักได้มากกว่ายาต้าน การสลายกระดูกเพียงอย่างเดียว<sup>(2)</sup>

### ความสำคัญของการประเมินความเสี่ยงต่อการหักของกระดูก

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนนานาชาติและสมาคมโรคกระดูกพรุน ข้อเสียม และโรคทางกล้าม เนื้อโครงสร้างทางด้านคลินิกและเศรษฐกิจของยุโรปได้แนะนำให้จัดความเสี่ยงของกระดูกหักเป็น ความเสี่ยงสมบูรณ์ (absolute risk) ยกตัวอย่างเช่น ความน่าจะเป็นที่จะมีกระดูกหักในช่วง 10 ปี (probability of fracture over a ten-year interval) ความเสี่ยงสมบูรณ์นั้นขึ้นกับอายุ ช่วงชีวิตที่เหลืออยู่และความเสี่ยงในขณะนั้น ช่วงเวลา 10 ปีถูกนำมาใช้เพราะครอบคลุมช่วงเวลาที่มีการให้ยา การดูประโยชน์จากยาที่ให้ และความเสี่ยงถ้าการให้ยาถูกหยุดไป ขั้นตอนการดูแลรักษา ผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้ประเมินความเสี่ยงตามความสำคัญ ทางคลินิก โดยมีผลการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกหรือไม่มีก็ได้

ปัจจัยความเสี่ยงตามความสำคัญทางคลินิกที่มีผลต่อการมีกระดูกหัก ยกตัวอย่างดังนี้

การหักของกระดูกในช่วง 2 ปี

ประวัติการล้ม

การใช้ยาสเตียรอยด์ ความเสี่ยงขึ้นกับขนาดการใช้ยา

โรคเบาหวานแบบที่ 2

โรคไตวายเรื้อรัง

ปัจจัยความเสี่ยงตามความสำคัญจากการส่งตรวจที่มีผลต่อการมีกระดูกหัก ยกตัวอย่าง

ดังนี้

ความยาวของแนวกระดูกสะโพก (hip axis length)

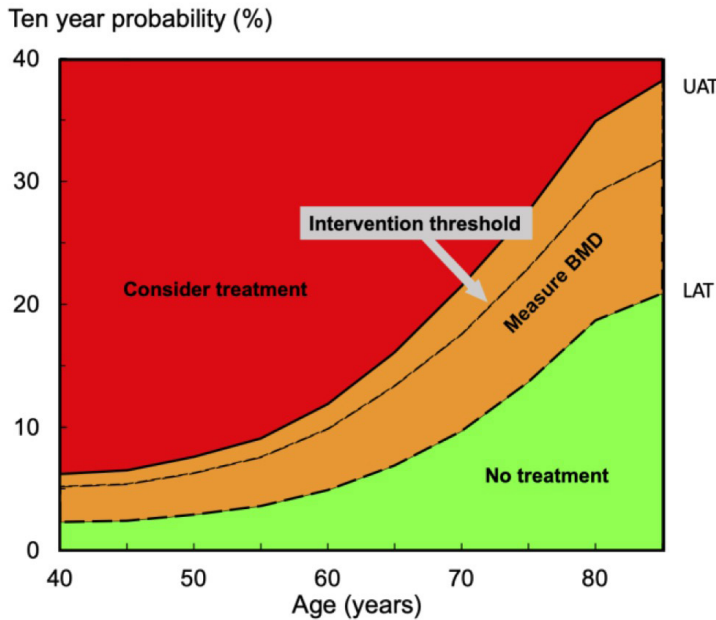
ความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง

คะแนนเส้นลายกระดูก (trabecular bone score) ของกระดูกสันหลัง

การประเมินความเสี่ยงกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนโดยใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก (FRAX tool) ซึ่งได้รับการพัฒนามาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2007 โดยคณะ WHO collaborating centre for metabolic bone diseases ที่ Sheffield ซึ่งผลการประเมินความเสี่ยงต่อการมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนสามารถคาดการณ์ความเสี่ยงในการหักของกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือและกระดูกต้นแขนได้ (Major osteoporotic fracture) ซึ่งผลการใช้งานของการประเมินความเสี่ยงต่อการมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้มีการทดสอบความน่าเชื่อถือซึ่งผลอาจมีการแตกต่างกันไป แต่ได้มีการปรับใช้ใน 67 ประเทศและครอบคลุมประชากรโลกกว่าร้อยละ 80<sup>(3)</sup>

### การประเมิน FRAX tool และการนำไปใช้

การใช้ FRAX tool จะเป็นที่ใช้งานในแนวทางเวชปฏิบัติมากกว่า 100 ที่ แต่ค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่นำไปใช้ประเมินในการให้ยารักษาในแต่ละที่นั้นแตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่นของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนนานาชาติและสมาคมโรคกระดูกพรุน ข้อเสี้อม และโรคทางกล้ามเนื้อโครงสร้างทางด้านคลินิกและเศรษฐกิจของยุโรปจะใช้ค่าความเสี่ยงดังกราฟในรูปที่ 1<sup>(1)</sup> ในการพิจารณาการให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน



**รูปที่ 1.** แสดงถึงระดับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเพื่อพิจารณาการส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกและให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน โดยพื้นที่สีส้ม คือ ค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่แนะนำให้ส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก และเส้น intervention threshold คือ เส้นที่พิจารณาให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนเมื่อผู้ป่วยประเมินค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักรวมกับการใช้ผลการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก<sup>(1)</sup>

ซึ่งการใช้ FRAX tool ประเมินและการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกนั้นจะเหมาะสมมากโดยเฉพาะกับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่อายุน้อยและผู้ที่ไม่มีกระดูกง่าย โดยเมื่อค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมีค่าต่ำกว่าระดับค่าความเสี่ยงขอบล่าง (lower assessment threshold, LAT) จะพิจารณาให้การรักษาแบบการใช้ฮออร์โมน เมื่อค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมีค่าสูงกว่าระดับค่าความเสี่ยงขอบบน (upper assessment threshold, UAT) จะพิจารณาให้ยาสร้างมวลกระดูกตามด้วยยาต้านการสลายกระดูก ถ้ามีค่าความเสี่ยงของกระดูกหักอยู่ระหว่างระดับค่าความเสี่ยงต่ำ และ ระดับค่าความเสี่ยงสูง ควรส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกเพื่อนำผลมาประกอบการประเมินค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักดังรูปที่ 1 ซึ่งจะมีเส้น intervention threshold คือ เส้นที่พิจารณาให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนเมื่อผู้ป่วยประเมินค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักรวมกับการใช้ผลการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก (ซึ่งผู้แต่งขออนุญาตใช้คำว่า การประเมินค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักตามพื้นที่กราฟเพื่อให้เข้าใจง่าย) โดยค่าความเสี่ยงของผู้ประเมินจะนำไปเทียบกับอายุของประชากรที่เท่ากัน โดยอนุมานว่ามีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ที่เท่ากัน โดยไม่สนใจเพศ เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ามีความคุ้มค่าทาง

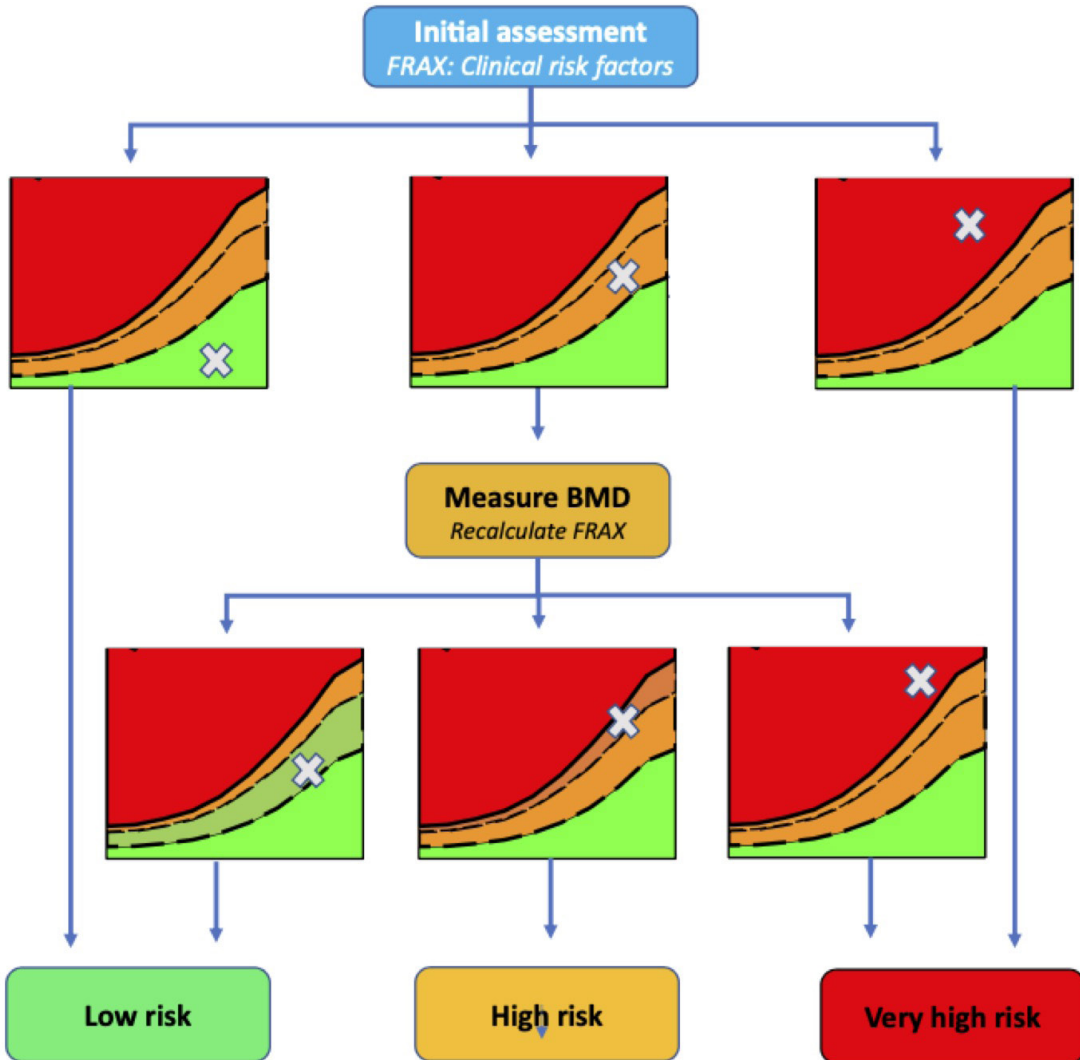
เศรษฐศาสตร์ไม่ต่างกันระหว่างเพศหญิงและชาย<sup>(4)</sup> และถ้าผู้ถูกประเมินมีการหักของกระดูกง่าย จะถูกประเมินให้เป็นกลุ่มความเสี่ยงสูงเป็นอย่างน้อย

โดยทั่วไปค่าความเสี่ยงของกระดูกหักจะหมายถึงที่กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือและกระดูกต้นแขน ในแนวทางเวชปฏิบัติของยุโรปมีการแบ่งย่อยถึงค่าความเสี่ยงเฉพาะที่กระดูกสะโพกด้วย โดยจากการศึกษาพบว่าการใช้ค่าความเสี่ยงเฉพาะสะโพกก็จะสามารถลดการเกิดการหักใน 10 ปีเฉพาะกระดูกสะโพกเท่านั้น<sup>(5)</sup>

ปัญหา คือ บางประเทศและบางสิทธิ์การรักษาจะไม่ให้เบิกจ่ายการรักษาตามการประเมินค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักตามพื้นที่กราฟ โดยเฉพาะผู้ที่อายุน้อยและมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักน้อยกว่าร้อยละ 10 ยกตัวอย่างเช่น จากรูปที่ 1 จะพบว่าผู้ที่อายุระหว่าง 50-54 ปี จะมีค่าความเสี่ยงที่ intervention threshold เฉลี่ยเพียงร้อยละ 8.18 ถึงแม้ว่าจากการศึกษาพบว่า การให้รักษาตาม intervention threshold จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ก็ตาม<sup>(1)</sup>

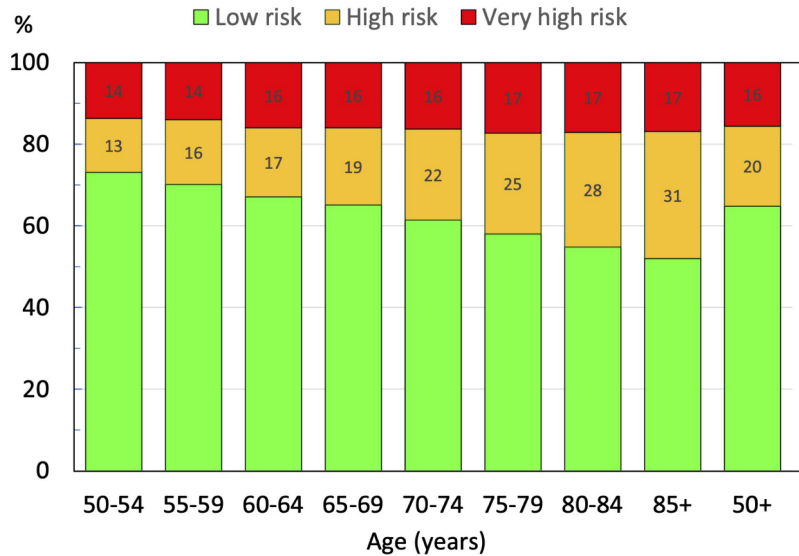
### การแบ่งกลุ่มตามความเสี่ยงของกระดูกหัก

โดยจากการแบ่งกลุ่มเสี่ยงตามรูปที่ 2<sup>(6)</sup> จะพบว่าผู้ถูกประเมินที่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงมาก คือ มีค่าความเสี่ยงสูงกว่า ระดับค่าความเสี่ยงขอบบน ไม่ว่าจะประเมินจากข้อมูลทางคลินิกอย่างเดียวหรือรวมกับการใช้ผลการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก โดยระดับค่าความเสี่ยงขอบบน และ ระดับค่าความเสี่ยงขอบล่าง มาจากการศึกษาใน 5 ประเทศ คือ เยอรมัน ฝรั่งเศส อิตาลี สเปน และอังกฤษ



รูปที่ 2. แสดงแผนภูมิการประเมินค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เมื่อประเมินค่าความเสี่ยงจากทางคลินิกจะแบ่งผู้ถูกประเมินเป็นสามพื้นที่จากเส้นระดับค่าความเสี่ยงขอบบน และ ระดับค่าความเสี่ยงขอบล่าง พื้นที่สีแดงจะแสดงถึงค่าความเสี่ยงสูงมาก จะให้ยาสร้างมวลกระดูกตามด้วยยาต้านการสลายกระดูก พื้นที่สีส้ม คือ ค่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่แนะนำให้ส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก พื้นที่สีเขียวจะแสดงถึงค่าความเสี่ยงต่ำ จะพิจารณาการรักษาแบบการใช้ฮอร์โมน เมื่อนำผู้ถูกประเมินในพื้นที่สีส้มไปส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกเพื่อนำผลมาประกอบการประเมินค่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก จะแบ่งออกเป็นสามกลุ่ม คือ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ความเสี่ยงสูง และความเสี่ยงสูงมาก จากเส้น intervention threshold และเส้นระดับค่าความเสี่ยงขอบบน โดยกลุ่มความเสี่ยงสูงจะแนะนำให้ใช้ยาต้านการสลายกระดูก<sup>(6)</sup>

การศึกษากลุ่มความเสี่ยงจากกลุ่มแนวทางเวชปฏิบัติเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนแห่งชาติ (national osteoporosis guideline group, NOGG) พบว่า กลุ่มความเสี่ยงสูงมากจะมีสัดส่วนคงที่ในทุกช่วงอายุ โดยกลุ่มความเสี่ยงต่ำจะมีสัดส่วนลดลงในขณะที่กลุ่มความเสี่ยงสูงจากมีสัดส่วนเพิ่มมากขึ้น ดังรูปที่ 3<sup>(7)</sup>



**รูปที่ 3.** แสดงสัดส่วนของกลุ่มความเสี่ยงตามช่วงอายุ และความเสี่ยงโดยรวมเมื่อมีอายุมากกว่า 50 ปี ทางขวามือ<sup>(7)</sup>

จากการศึกษา พบว่า การเกิดความเสียหายการหักของกระดูกมีปัจจัยสำคัญมาจากการหักของกระดูกสันหลังในช่วง 2 ปี การเกิดกระดูกหักที่ไม่ทราบช่วงเวลาแน่นอน ประวัติกระดูกสะโพกหักในครอบครัว ความหนาแน่นของกระดูกสะโพก และขนาดยาสเตียรอยด์ ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>(6)</sup>

**ตารางที่ 1.** แสดงถึงกลุ่มความเสี่ยง และความน่าจะเป็นที่จะมีกระดูกหักในช่วง 10 ปี ของชาวอังกฤษที่มีดัชนีมวลกายที่ 25 กก./ตร.ม. ตามปัจจัยความเสี่ยง การเกิดกระดูกหักที่ไม่ทราบช่วงเวลาแน่นอน การหักของกระดูกสันหลังในช่วง 2 ปี ประวัติกระดูกสะโพกหักในครอบครัว ขนาดยาสเตียรอยด์ ขนาดยาสเตียรอยด์ที่มากกว่า 7.5 มก.ต่อวัน และความหนาแน่นของกระดูกสะโพก<sup>(6)</sup>

Age (years)	Prior fracture	Recent spine fracture	Family history	GC	GC high dose	BMD (T-score)	10-year probability (%)	Category of risk
70	Yes					-	20	Low
70			Yes			-	17	Low
70	Yes		Yes			-	30	Very high
70		Yes				-	30	Very high
60				Yes		-1.5	10	Low
60				Yes		-2.0	13	High
60				Yes	Yes	-2.0	15	Very high

ซึ่งในผู้ที่อายุ 70 ที่มีการหักของกระดูกสันหลังในช่วง 2 ปี เพียงข้อเดียวจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงมาก และจากตารางที่ 2<sup>(6)</sup> พบว่าการที่มีการหักของกระดูกสันหลังในช่วง 2 ปี ในทุกช่วงอายุจะเพิ่มโอกาสในการเกิดกระดูกหัก และเพิ่มความเสี่ยงในการจัดกลุ่มความเสี่ยงของกระดูกหักยกเว้นในช่วงอายุ 80-90 ปีที่มีความเสี่ยงสูงมากอยู่แล้วแต่ก็ยังเพิ่มโอกาสในการเกิดกระดูกหัก

**ตารางที่ 2.** แสดงถึงกลุ่มความเสี่ยง และความน่าจะเป็นที่จะมีกระดูกหักในช่วง 10 ปี ของชาวอังกฤษที่มีดัชนีมวลกายที่ 24 กก./ตร.ม. โดยเปรียบกับกลุ่มที่มีการเกิดกระดูกหักที่ไม่ทราบช่วงเวลาแน่นอน และกลุ่มที่มีการหักของกระดูกสันหลังในช่วง 2 ปี<sup>(6)</sup>

Age	Prior fracture in adult life		Recent clinical vertebral fracture	
	Probability (%)	Category of risk	Probability (%)	Category of risk
50	7.3	High	18.0	Very high
60	12.2	High	22.7	Very high
70	20.3	High	30.9	Very high
80	27.6	Very high	34.2	Very high
90	33.9	Very high	35.3	Very high

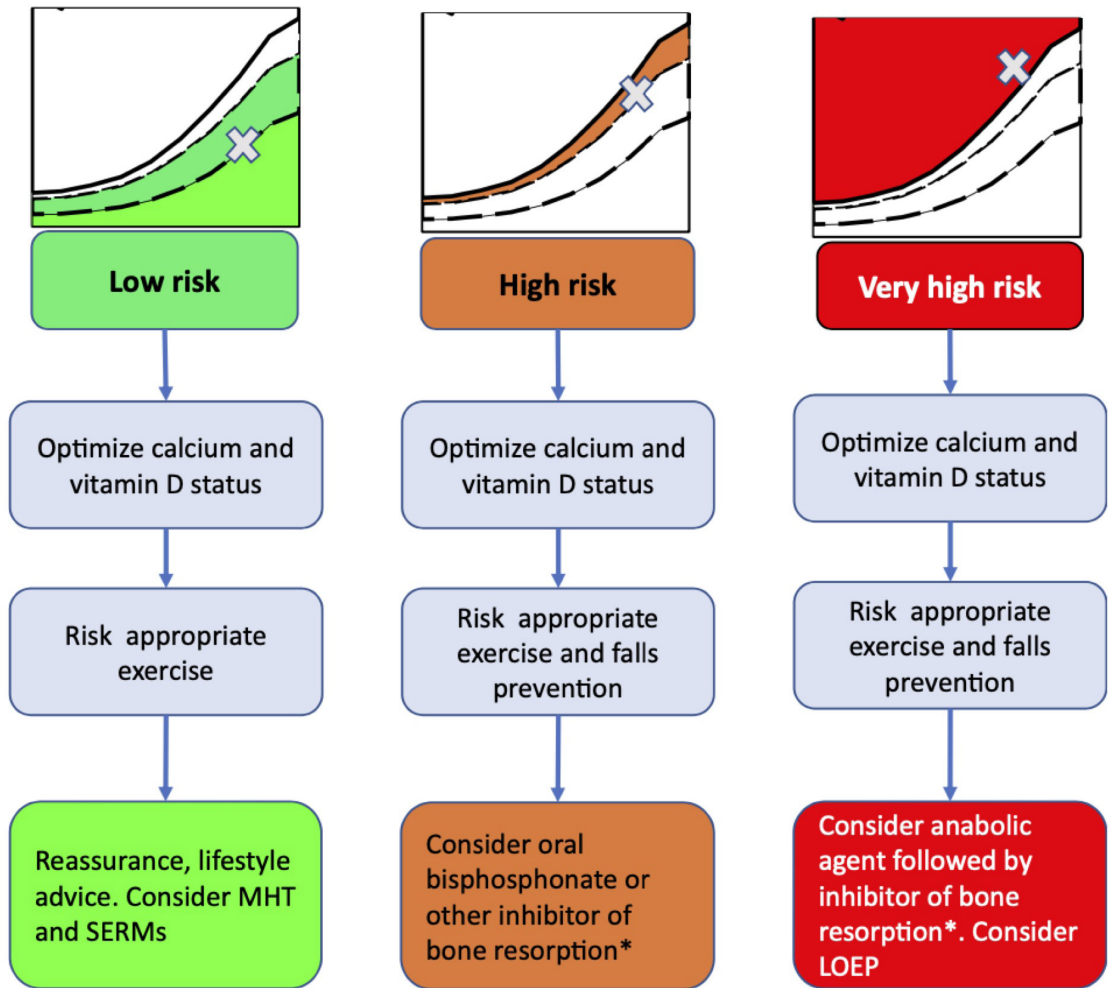
### การรักษาตามกลุ่มความเสี่ยงของกระดูกหัก

การให้การรักษาแบบไม่ใช้ยาจะแนะนำให้ใช้กับทุกกลุ่มความเสี่ยง ประกอบด้วย การให้ความรู้ อาหาร การออกกำลังกายทั้งแบบลงน้ำหนัก การควบคุมการทรงตัว ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ โดยออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และการป้องกันหกล้ม แม้ว่าผลของการรักษาแบบไม่ใช้ยาจะยังคงไม่แน่ชัดในเรื่องการลดต่อความเสี่ยงของกระดูกหัก<sup>(6)</sup>

แม้ว่าตามแนวทางเวชปฏิบัติของยุโรป จะแนะนำให้ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีการหักของกระดูกง่าย (fragility fracture) ให้ได้รับการรักษาโดยไม่จำเป็นต้องตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกหรือประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก แต่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก จะไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

ซึ่งในแต่ละกลุ่มความเสี่ยงจะมีการแนะนำให้การรักษา ดังนี้ (รูปที่ 4<sup>(6)</sup>)





รูปที่ 4. แสดงถึงการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ที่มี ความเสี่ยงน้อย มาก และสูงมาก<sup>(6)</sup>

MHT: menopausal hormone therapy, SERM: selective estrogen receptor modulator,

LOEP: local osteo-enhancement procedure

กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ให้การรักษาแบบไม่ใช้ยา ร่วมกับการให้แคลเซียมและวิตามินดี และ จะพิจารณาให้การรักษาแบบการใช้ฮอร์โมน

กลุ่มความเสี่ยงสูง ให้การรักษาแบบไม่ใช้ยา ร่วมกับการให้แคลเซียมและวิตามินดี และ ตามแนวทางของสถาบันความเป็นเลิศทางคลินิกแห่งชาติของอังกฤษ (national institute for clinical excellence, NICE) มูลนิธิโรคกระดูกพรุนนานาชาติและสมาคมโรคกระดูกพรุน ข้อเสื้อม และโรคทางกล้ามเนื้อ โครงสร้างทางด้านคลินิกและเศรษฐกิจของยุโรป จะแนะนำให้เริ่มการรักษา ด้วยยาต้านการสลายกระดูกแบบการรับประทาน

กลุ่มความเสี่ยงสูงมาก ให้การรักษาแบบไม่ใช้ยา ร่วมกับการให้แคลเซียมและวิตามินดี แนะนำให้ยาสร้างมวลกระดูกตามด้วยยาต้านการสลายกระดูก นอกจากนี้ ยังพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดเพิ่มมวลกระดูกที่บริเวณสะโพกหัก (local osteo enhancement procedure, LOEP)

### ผลของการให้ยาสร้างมวลกระดูกตามด้วยยาต้านการสลายกระดูก และความสำคัญ ของลำดับในการให้ยา

จากผลการติดตามผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เกิดกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญ major osteoporotic fracture ที่ได้รับยาสร้างมวลกระดูก 18 เดือนตามด้วยยาต้านการสลายกระดูก พบว่า การเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงระยะเวลา 10 ปี เมื่อเทียบกับการให้ยาต้านการสลายกระดูก ตามด้วยยาสร้างมวลกระดูก 18 เดือน จะสามารถป้องกันการเกิดกระดูกสะโพกหักได้มากกว่า ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>(9)</sup>

**ตารางที่ 3.** ผลของลำดับการให้ยา โดยการให้ยาสร้างมวลกระดูก 18 เดือนตามด้วยยาต้านการสลายกระดูก (ทางซ้าย) และการยาต้านการสลายกระดูกตามด้วยยาสร้างมวลกระดูก 18 เดือน (ทางขวา) โดยให้ยาสร้างมวลกระดูกที่มีประสิทธิภาพให้การลดการหักที่ร้อยละ 70 และยาต้านการสลายกระดูกที่มีประสิทธิภาพให้การลดการหักที่ร้อยละ 40<sup>(9)</sup>

Age	Untreated	AA/AR RRR 70/40%	Fractures saved	AR/AN RRR 40/70%	Fractures saved
	N/1000	N/1000	N/1000	N/1000	N/1000
50	8.1	2.4	5.7	4.7	3.4
55	12.8	3.8	9.0	7.5	5.3
60	20.4	6.1	14.3	11.9	8.5
65	31.3	9.4	21.9	18.3	13.0
70	48.3	14.5	33.8	28.3	20.0
75	73.6	22.1	51.5	43.1	30.5
80	104.7	31.4	73.3	61.2	43.5
85	160.4	48.1	112.3	93.8	66.6
90	180.9	54.3	126.6	105.8	75.1

### สรุป

การแบ่งกลุ่มตามความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจาก FRAX tool ร่วมกับการส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก โดยการแบ่งผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากออกมา และให้การรักษาที่เหมาะสมทั้งชนิดของยาและลำดับ จะสามารถช่วยป้องกันการเกิดกระดูกหักในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## เอกสารอ้างอิง

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, et al. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(1):15-7.
2. Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):59-70.
3. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):25.
4. Tosteson AN, Melton LJ, 3rd, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):437-47.
5. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):741-7.
6. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyere O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
7. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, Harvey N, Oden A, Cooper A, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds--an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2091-9.
8. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, Maltais M. Association of Long-term Exercise Training With Risk of Falls, Fractures, Hospitalizations, and Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019;179(3):394-405.
9. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1747-57.