

# GRUPPO DI LAVORO INTERSOCIETARIO

## SIRM

*Società italiana di Radiologia Medica e Interventistica*

(Marina Carotti, Massimo De Filippo, Maria Antonietta Mazzei)

## SIOMMMS

*Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro*

(Daniele Diacinti, Giuseppe Guglielmi, Carmelo Messina)

## OFF Italia

*Osservatorio Fratture da Fragilità Italia*

(Maria Luisa Brandi, Paolo Tranquilli Leali)

## DOCUMENTO CONDIVISO

# Valutazione strumentale dell'osteoporosi

La diagnostica per immagini riveste un ruolo duplice nella valutazione dell'osteoporosi.

- in primis, permette di effettuare una stima del rischio di frattura da fragilità, sia misurando la densità ossea, che valutando la qualità dell'osso;
- in secondo luogo, è fondamentale per la diagnosi di una frattura, per la sua datazione e per la sua caratterizzazione.

### a) Stima strumentale del rischio di frattura

Il calcolo complessivo del rischio di frattura viene effettuato dal Clinico utilizzando uno degli algoritmi validati scientificamente, come FRAX® o DeFRA®, con i quali vengono valutati diversi fattori concorrenti al rischio di frattura, tra cui alcuni anamnestici (familiarità, abitudini di vita, farmaci, etc) ed altri valutabili tramite esami strumentali (densità ossea, microarchitettura trabecolare).

- **Densitometria ossea** con tecnica **DXA** (dual X-ray absorptiometry)

La densitometria ossea con tecnica DXA è la metodica di riferimento per la quantificazione della massa ossea, valutata come contenuto minerale osseo (Bone Mineral Content: BMC) proiettato sull'area del segmento osseo esaminato, in tal modo è possibile ottenere un parametro denominato BMD (Bone Mineal Density espresso in g/cm<sup>2</sup>). La BMD è quindi un "surrogato" della vera densità volumetrica, tuttavia ci sono da oltre 40 anni numerose evidenze scientifiche da cui risulta che la BMD misurata con la DXA rappresenta il principale fattore predittivo del rischio di frattura da fragilità. Infatti è dimostrato che per ogni riduzione di una DS di BMD (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. La predittività del rischio di frattura è maggiore se la misura della BMD è sito-specifica, per cui la densitometria viene effettuata a livello della colonna

lombare, del femore prossimale, totale e collo, che sono le sedi più frequentemente interessate dalle fratture da fragilità. Inoltre tali sedi sono ricche di osso spongioso (almeno il 50%) che, rispetto all'osso corticale, è maggiormente e più precocemente interessato dall'osteoporosi. La valutazione della BMD a livello della colonna potrebbe essere influenzata dalla presenza di reperti extra- o para-vertebrali attenuanti i raggi X (calcificazioni aortiche, osteofiti artrosici) o da fratture vertebrali, che vanno escluse per il calcolo della BMD media. Perché sia valida, la refertazione della BMD lombare deve basarsi sulla valutazione di almeno 2 vertebre adiacenti. Per queste ragioni la misura della BMD del collo femorale è considerata più predittiva del rischio di frattura soprattutto dopo i 65 anni.

In alcuni casi è necessario misurare la BMD a livello del radio, considerando il valore ottenuto a livello del 1/3 distale (o 33%) dell'osso esaminato: nell'iperparatiroidismo primitivo (osso corticale); in soggetti obesi (peso superiore alla capacità del tavolo densitometrico); colonna (artrosi, fratture) e femore (protesi bilaterale) non valutabili.

La refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di adulti sani, all'età del picco di massa ossea, della stessa razza e dello stesso sesso (T-score).

Secondo l'OMS una riduzione della BMD di almeno 2,5 DS rispetto al risultato medio di giovani adulti sani (T-score < -2,5) indica una condizione di "osteoporosi densitometrica".

In realtà la diagnosi di "osteoporosi malattia" non può essere fatta solo sulla base della refertazione densitometrica, ma richiede sempre anche una valutazione clinica.

Il valore di T-score più basso tra i 3 siti (rachide, femore totale o collo femorale) deve essere considerato per la classificazione densitometrica.

La refertazione densitometrica secondo il T-score viene utilizzata per donne in menopausa e uomini di età superiore a 50 anni. Invece la refertazione densitometrica per le donne in età fertile ed uomini di età inferiore a 50 anni viene effettuata confrontando il valore della BMD misurata con il valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). Un valore di BMD pari ad uno Z-score < -2DS indica una condizione di "ridotta densità ossea per l'età"; un valore di BMD >2DS di Z-score indica una densità ossea normale per l'età.

Uno specifico software, inserito nel computer gestionale del densitometro, consente di valutare un parametro correlato alla componente qualitativa della resistenza dell'osso e quindi utile per completare la valutazione del paziente con fragilità ossea, il cosiddetto TBS (Trabecular Bone Score). Il TBS è un software, che applicato alla scansione DXA della colonna lombare, ne valuta il grado di disomogeneità della distribuzione dei pixel fornendo informazione indiretta sulla microarchitettura trabecolare. I numerosi studi finora pubblicati hanno dimostrato che il TBS è un fattore predittivo del rischio di frattura parzialmente indipendente dalla BMD come descritto dal Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), rispetto alla quale si è dimostrato più utile nelle osteoporosi secondarie in cui prevale l'alterazione qualitativa dell'osso. Per questo motivo il TBS è stato inserito nel FRAX.

La densitometria DXA viene erogata dal SSN, ai sensi del D.M. del 12/01/2017 (GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 -Suppl. Ordinario n.15) che regola i livelli essenziali di assistenza (LEA).

L'accesso alla densitometria ossea nell'ambito del SSN è ammesso alle donne oltre i 65 anni ed ai maschi oltre i 70 anni di età. A qualsiasi età in presenza di fattori di rischio maggiori o minori.

Esami successivi di densitometria DXA consentono di valutare le variazioni della massa ossea nel tempo *per monitorare l'efficacia terapeutica*. Queste variazioni devono tener conto del cosiddetto "least significant change" (LSC) cioè della variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura.

Poiché il LSC può variare a seconda del sito di misurazione, dell'operatore che fa l'esame e della tecnica non deve eccedere il 5,3% per la colonna, il 5% per il femore totale e il 6,9% per il collo femorale, l'esame densitometrico successivo è generalmente giustificato solo dopo 18 mesi. In alcune condizioni gravemente osteopenizzanti (ad esempio, terapia cortico-steroidea ad alte dosi) od in caso

di terapie altamente ricostruenti l'osso l'intervallo tra gli esami densitometrici può essere più breve, anche 12 mesi.

E' fortemente raccomandato eseguire i controlli densitometrici con lo stesso apparecchio e possibilmente presso lo stesso Centro per avere una comparazione più accurata, affidandosi comunque a Centri sottoposti a controlli di qualità.

- **QCT**

La QCT (Quantitative Computerized Tomography) misura la reale densità ossea in un determinato volume, in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ , che non è influenzata dalle dimensioni dell'osso. Inoltre, con la QCT c'è la possibilità di misurare separatamente, all'interno delle ROI, la densità della componente ossea trabecolare che, avendo più elevato turnover metabolico, subisce variazioni di densità più precocemente. La QCT infine non è influenzata da quei fattori extravertebrali, quali osteofiti artrosici e calcificazioni vascolari, che interferiscono invece sulla misurazione della BMD effettuata con la DXA. C'è sufficiente evidenza scientifica sulla capacità da parte della QCT di predire il rischio di fratture vertebrali, ma non di quelle femorali, in donne in post-menopausa, ma non negli uomini. Da considerare inoltre che con la QCT spirale il paziente è esposto ad una dose di radiazioni nettamente inferiore rispetto alla QCT di vecchia generazione.

- **HR-pQCT**

La HR-pQCT è una metodica che consente con bassa dose di esposizione alle radiazioni (circa  $5\mu\text{Sv}$ ), di misurare a livello delle ossa periferiche, radio e tibia, oltre alla BMD volumetrica, totale e compartimentale, anche alcuni parametri geometrici (spessore corticale, area di sezione, momento di inerzia, etc) ed alcuni parametri della microarchitettura ossea (spessore trabecolare, porosità corticale, spazio intertrabecolare, etc). Questa metodica consente quindi di valutare interamente la resistenza dell'osso, sia come densità che come qualità. Diversi studi hanno dimostrato l'utilità diagnostica della HR-pQCT nelle condizioni di osteoporosi secondaria ad endocrinopatie, nefropatie malattie reumatiche e terapie osteopenizzanti. L'applicazione di questa tecnica è limitata a pochi Centri di Ricerca in relazione agli elevati costi e alla mancata disponibilità di dati di normalità ai fini diagnostici.

- **Densitometria ossea non-ionizzante con tecnica R.E.M.S. (Radiofrequency Echographic Multispectrometry)**

Di più recente introduzione tra le tecniche diagnostiche in ambito clinico troviamo la metodica R.E.M.S., la quale utilizza gli ultrasuoni per la diagnosi di osteoporosi e la valutazione del rischio di fratture da fragilità, tramite una semplice e rapida scansione ecografica eseguita a livello della colonna lombare e del femore prossimale. La tecnologia R.E.M.S. valutando sia i parametri densitometrici di BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), T-score e Z-score che uno specifico indicatore della qualità della microarchitettura ossea definito Fragility Score (FS) indipendente dalla BMD, consente la valutazione completa del rischio di frattura. Il Fragility Score è espresso come numero adimensionale compreso tra 0 e 100: valori bassi di FS indicano un'architettura ossea sana e robusta, mentre valori alti di FS indicano una degradazione significativa del tessuto osseo ed un maggior rischio di frattura.

Studi multicentrici nazionali ed europei hanno dimostrato l'elevata correlazione della R.E.M.S. con la DXA (coeff. di Pearson di 0.94 e 0.93 per rachide e femore, rispettivamente) nell'osteoporosi primitiva evidenziando l'elevata capacità di REMS di distinguere i pazienti osteoporotici da quelli non osteoporotici con una sensibilità del 91.7%. Questo risultato deriva dalla capacità della tecnologia R.E.M.S. di escludere automaticamente gli artefatti (quali calcificazioni, osteofiti, osteoartriti ecc.) che, quando presenti, rendono inaccurata la DXA della colonna lombare. Altri studi clinici hanno dimostrato la maggiore capacità predittiva di rischio di frattura nella osteoporosi secondaria in cui prevale l'alterazione qualitativa dell'osso. Recenti studi hanno dimostrato come R.E.M.S. rappresenti un ottimo strumento per la diagnosi e il monitoraggio anche in donne in

gravidanza, categoria fragile ad oggi sottodiagnosticata e sottostimata, a causa della natura ionizzante delle altre tecniche diagnostiche.

Anche nelle linee guida (LG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la "diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità", la tecnologia R.E.M.S. è stata indicata come tecnica diagnostica capace di migliorare la gestione del paziente fragile garantendo continuità assistenziale e di conseguenza appropriatezza diagnostica, diagnosi precoce e prevenzione delle fratture da fragilità. Le LG riportano che alcune caratteristiche della R.E.M.S. ne favoriscono la diffusione in ambito clinico, quali semplicità del metodo nella sua esecuzione facilitata e guidata dal sistema; praticità e portabilità del dispositivo (es. utilizzo su pazienti allettati); la possibilità di monitorare il paziente in loco e non solo in ospedale. I vantaggi elencati possono consentire l'inserimento della tecnologia R.E.M.S. nelle Fracture Liaison Service (FLS) come strumento per migliorare la gestione del paziente fragile a livello territoriale.

Un'altra caratteristica molto importante emersa è l'elevata ripetibilità e precisione (inter- ed intra-operatore ed inter-dispositivo) inferiori allo 0.5% su entrambi i siti ossei per tutte le categorie di BMI, che rivelano come la tecnologia R.E.M.S. possa essere efficacemente utilizzata anche in programmi di monitoraggio dello stato osseo a breve termine (ogni 3-6 mesi), sia in programmi di follow-up longitudinale, che nella valutazione dell'effetto/efficacia di un farmaco nel tempo.

La diversa frequenza del follow-up e la maggiore accessibilità alla diagnosi tramite R.E.M.S. possono avere un impatto significativo e positivo sulla capacità del SSN di diagnosticare tempestivamente l'osteoporosi, definire di conseguenza il percorso terapeutico più appropriato per il paziente, identificare terapie personalizzate e prevenire le fratture da fragilità, che sono associate ad un burden clinico ed economico sostanziale.

## **b) Diagnosi delle fratture da osteoporosi**

Complicanza dell'osteoporosi è l'insorgenza della frattura per un trauma da lieve entità agente su un osso scarsamente resistente.

Le sedi più frequenti delle fratture da osteoporosi sono il femore, le vertebre, il radio distale e l'omero prossimale: 2.7 milioni di fratture da osteoporosi nel 2017 in EU6 (Francia, Germania, Italia, Spagna, Gran Bretagna, Svezia), di cui 2/3 nelle donne.

Le fratture delle ossa lunghe sono facilmente diagnosticabili in quanto causano dolore ed impotenza funzionale, per cui viene eseguito subito un esame radiologico tradizionale del segmento interessato per accertare la presenza della frattura.

Le fratture vertebrali da fragilità invece possono essere identificate in due modi:

- in quanto acute e sintomatiche, così da indurre il paziente a rivolgersi all'attenzione medica
- se non recenti ed asintomatiche, vengono diagnosticate in maniera casuale, mediante esami strumentali eseguiti per altre patologie concorrenti, o ricercate in determinate categorie di pazienti che presentino specifici fattori di rischio di frattura

### **1. Fratture vertebrali da fragilità in *pazienti sintomatici***

Nel caso di sintomatologia sospetta per frattura vertebrale la radiologia tradizionale costituisce l'indagine di elezione, tramite due proiezioni ortogonali frontale e laterale.

Una frattura vertebrale da fragilità si presenta come una deformazione del corpo vertebrale spesso in assenza di un'interruzione della continuità della corticale somatica. Poiché non tutte le deformazioni vertebrali sono fratture, per la corretta identificazione delle fratture vertebrali da fragilità, viene raccomandato l'uso associato di due metodi:

- **SQ** (semiquantitative): metodo che si basa sulla valutazione della perdita di altezza del corpo vertebrale oltre il valore soglia del 20% per la diagnosi della frattura vertebrale che viene classificata secondo Genant in tre gradi e tre possibili morfologie: lieve o 1 grado (riduzione

del 20-25%), moderata o 2 grado (riduzione del 25-40%), grave o 3 grado (riduzione oltre il 40%), con aspetto “a cuneo” o “biconcavo” se ridotta l’altezza anteriore o centrale.

- **ABQ** (algorithm based qualitative): metodo qualitativo, secondo il quale la frattura vertebrale è definita dalla presenza dell'avvallamento centrale della limitante somatica associato alla riduzione (anche <20%) dell'altezza corpo vertebrale.

Associando i due metodi è possibile diagnosticare le vere fratture vertebrali differenziandole dalle varie deformazioni vertebrali che presentano la sola riduzione di altezza del corpo vertebrale, le cosiddette “short vertebral height (SVH): anomalie vertebrali (vertebra a farfalla, arco di Cupido), cuneizzazioni da artrosi o da Scheuermann's disease, biconcavità da grandi noduli di Schmorl, etc.

Il crescente impiego della **intelligenza artificiale (IA)**, ha un ruolo significativo nella diagnosi delle fratture vertebrali da osteoporosi in quanto è in grado di eseguire il riconoscimento automatico dei metameri vertebrali, la loro morfologia e di riconoscere e classificare la presenza di fratture vertebrali. I software di IA possono risultare nella pratica clinica, un valido aiuto per i radiologi nel riconoscimento e management delle fratture vertebrali da osteoporosi.

Nel caso di riscontro radiologico di fratture multiple in un paziente sintomatico è necessario eseguire la risonanza magnetica (RM) per stabilire quale sia la frattura recente responsabile del dolore ricercando con apposite sequenze fluido-sensibili (STIR o T2-pesate con saturazione del segnale del tessuto adiposo) l’iperintensità del segnale dovuta all’edema endomidollare.

Questa informazione è necessaria per effettuare una eventuale vertebro- o cifoplastica della frattura. La RM può inoltre individuare le fratture intraspongiose di vertebre, ancora non deformate alla morfometria, ma dolorose e nelle quali è presente edema e devono essere trattate prima che avvenga il loro cedimento strutturale.

### Caratterizzazione delle fratture vertebrali

Nel paziente sintomatico e nel sospetto di fratture vertebrali non sicuramente attribuibili ad osteoporosi o nel caso di anamnesi positiva per neoplasie, la frattura vertebrale individuata con l’esame radiologico tradizionale deve essere caratterizzata con la **RM** con *sequenze in diffusione* per giungere alla diagnosi di natura benigna o maligna della frattura.

Infine, nel caso in cui la presentazione clinica ponga il sospetto, la RM con mdc permette di diagnosticare una eventuale spondilodiscite.

La TC vertebrale con ricostruzioni triplanari permette di studiare nel dettaglio la matrice ossea della vertebra fratturata, ottenendo informazioni, ad esempio sull’eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale vertebrale in caso di frattura traumatica. Inoltre, è una valida alternativa alla RM se questa fosse controindicata (pace-maker) o rifiutata (claustrofobia).

La **TC Dual-Energy** può evidenziare la presenza di edema midollare come una RM, unendo quindi i vantaggi delle due metodiche.

La **PET-TC** può aggiungere informazioni utili per giungere alla diagnosi di natura della frattura vertebrale.

Nella **Tabella 1** sono presentate le caratteristiche radiologiche delle fratture vertebrali da fragilità e quelle da patologia neoplastica.

**Tabella 1-** Caratteristiche radiologiche delle fratture da fragilità e da patologia neoplastica

Tecnica	Frattura da fragilità	Frattura secondaria a malignità
RM (morfologica)	Deformità a cuneo o biconcava, minima retropulsione di frammenti ossei, più di una frattura contigua	Compressione del midollo spinale, massa di tessuti molli epidurale o paravertebrale, metastasi in altre vertebre non contigue
RM (pattern del segnale)	Segnale del midollo osseo conservato, osso corticale regolare, banda T1/T2 orizzontale lineare, nessun miglioramento e sequenza STIR normo intensa a 3 mesi dalla frattura	Segnale tipo sale-pepe al midollo osseo, corticale irregolare, segnale coinvolge disco intervertebrale adiacente
RM (diffusione) TC	Nessuna restrizione della diffusione Deformità a cuneo o biconcava, minima retropulsione di frammenti ossei, più di una frattura contigua	Restrizione della diffusione Compressione del midollo spinale, massa di tessuti molli epidurale o paravertebrale, metastasi in altre vertebre non contigue
PET-TC	SUV 2 DS al di sotto del SUV epatico	SUV 2 DS al di sopra del SUV epatico o SUV 3-4.7

## 2. Fratture vertebrali da fragilità in *pazienti asintomatici*

Nei pazienti asintomatici la diagnosi di frattura vertebrale, in genere non recente, può avvenire *incidentalmente* con esami strumentali eseguiti per altre patologie, come esami radiografici o TC del torace o dell'addome.

Oppure con esami radiologici richiesti dal Clinico allo scopo di identificare fratture vertebrali in soggetti asintomatici con sospetta fragilità scheletrica:

- in tutte le donne >70 anni e uomini >80 anni;
- in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando T-score <-1,5;
- in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con almeno uno dei fattori maggiori di rischio per frattura: *pregresse fratture da fragilità*; riduzione dell'altezza >4 cm rispetto alla giovane età; osteoporosi densitometrica; terapia cortisonica protratta (>5 mg di prednisone al giorno per >3mesi); patologie osteopenizzanti associate.

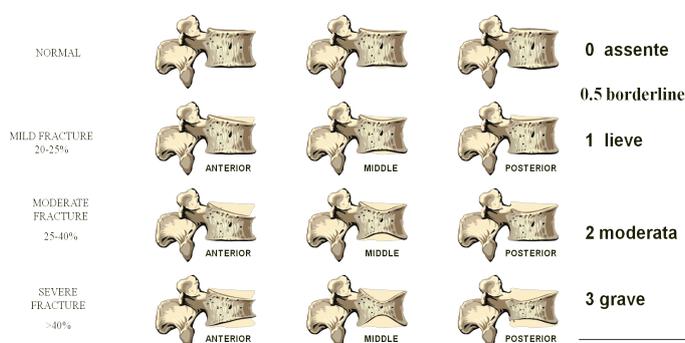
Per la diagnosi delle fratture vertebrali in pazienti asintomatici verrà richiesto esame mirato della colonna dorsale e lombare effettuato con la radiologia tradizionale o con la tecnica DXA, utilizzando il software **VFA (Vertebral Fracture Assessment)** di cui possono essere dotati i densitometri. La VFA consente, con una bassa dose di esposizione per il paziente (50 µSv) l'acquisizione in una singola immagine del rachide dorsale e lombare su cui un software dedicato effettua automaticamente la *morfometria vertebrale*, cioè la misura delle altezze dei corpi vertebrali. Si deve precisare che la morfometria vertebrale, essendo quantitativa, classifica secondo il metodo SQ tutte le deformazioni vertebrali con altezza ridotta >20% come fratture, senza escludere le cosiddette SVH. E' necessario quindi che il Medico Radiologo dapprima applichi un'interpretazione visuale qualitativa secondo il metodo ABQ sulle vertebre deformate e solo successivamente dovrà graduare la frattura vertebrale guidando il software della morfometria che classificherà la frattura sulla base dell'entità della riduzione dell'altezza.

Quindi il Medico Radiologo riporterà nel referto di morfometria vertebrale il numero ed il grado delle fratture vertebrali:

- a) La morfometria vertebrale non ha evidenziato fratture (secondo i metodi ABQ e SQ);  
oppure
- b) La morfometria vertebrale ha evidenziato frattura di grado (lieve o moderato o grave) di un determinato corpo vertebrale (secondo i metodi ABQ e SQ).

*Il numero e la gradazione delle fratture vertebrali sono elementi necessari perché il Clinico possa prescrivere i farmaci contro l'osteoporosi secondo la nota 79 dell'AIFA.*

**Figura 1.** Classificazione delle fratture (HK Genant, 1993)



HK Genant, JBMR 1993

*Le fratture vertebrali anche lievi ed asintomatiche sono considerate il più alto fattore predittivo di ulteriori fratture tra cui quelle femorali, indipendentemente dal valore della BMD e quindi*

dovrebbero essere diagnosticate correttamente ed il maggior numero possibile per iniziare un adeguato trattamento farmacologico per l'osteoporosi evitando così l'effetto "domino".

*La richiesta di un esame di diagnostica per immagini è il solo modo per consentire di diagnosticare le fratture vertebrali lievi ed asintomatiche*, mediante un approccio multidisciplinare al paziente con osteoporosi che preveda una completa integrazione tra il Clinico richiedente ed il Medico Radiologo refertante, entrambi indispensabili nel rispettivo ruolo per consentire un precoce e corretto trattamento dell'osteoporosi.

## Bibliografia

- 1) Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019, 30:3–44
- 2) Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, Peng R, Jiang N, Xu XH, Ma YG, Liu D, Lu HD. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2137-2153. doi: 10.1007/s00198-022-06454-3. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35687123.
- 3) Kanis JA, Johansson H, Odén A, Cooper C, EV I MC (2014) Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos* 9:166. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0166-8>
- 4) Adami S, Bianchi G, Brandi ML, et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: 561-70.
- 5) Watts NB (2004) Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int* 15:847–854
- 6) Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Honkanen R, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2006) The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 17: 527–534
- 7) Johnell O, Kanis JA, Odén A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20: 1185–1194
- 8) Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP (2014) Trabecular bone score: a non-invasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 29:518–530
- 9) Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada AL, Kohlmeier L, Lecart MP, Messina D, Camargos BM, Payer J, Tuzun S, Veronese N, Cooper C, McCloskey EV, Harvey NC. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int*. 2023 Sep;34(9):1501-1529. doi: 10.1007/s00198-023-06817-4. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37393412; PMCID: PMC10427549.
- 10) Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics* 2011;31:1343-64.
- 11) Link TM, Kazakia G. Update on Imaging-Based Measurement of Bone Mineral Density and Quality. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Apr 9;22(5):13. doi: 10.1007/s11926-020-00892-w. PMID: 32270332; PMCID: PMC7875476.
- 12) Boehm E, Kraft E, Biebl JT, Wegener B, Stahl R, Feist-Pagenstert I. Quantitative computed tomography has higher sensitivity detecting critical bone mineral density compared to dual-energy X-ray absorptiometry in postmenopausal women and elderly men with osteoporotic fractures: a real-life study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024 Jan;144(1):179-188. doi: 10.1007/s00402-023-05070-y. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37796283.
- 13) Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Mbala A, Seeman E (2013) A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images. *Bone* 54:8–20
- 14) Rasmussen NH, Dal J, Kvist AV, van den Bergh JP, Jensen MH, Vestergaard P. Bone parameters in T1D and T2D assessed by DXA and HR-pQCT - A cross-sectional study: The DIAFALL study. *Bone*. 2023 Jul;172:116753. doi: 10.1016/j.bone.2023.116753. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37001628.

- 15) Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int* 2019;30(2):391-402. doi: 10.1007/s00198-018-4686-3. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178159.
- 16) Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(10):1375-1389. doi: 10.1007/s40520-019-01294-4. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31422565; PMCID: PMC6763416.-
- 17) Cortet B, Dennison E, Diez-Perez A, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. *Bone*. 2021;143:115786. doi: 10.1016/j.bone.2020.115786. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33278653.
- 18) Caffarelli C, Tomai Pitinca MD, Al Refaie A, Ceccarelli E, Gonnelli S. Ability of radiofrequency echographic multispectrometry to identify osteoporosis status in elderly women with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Jan;34(1):121-127. doi: 10.1007/s40520-021-01889-w. Epub 2021 May 29. PMID: 34050917; PMCID: PMC8795029.
- 19) Pisani P, Conversano F, Muratore M, Adami G, Brandi ML, Caffarelli C, Casciaro E, Di Paola M, Franchini R, Gatti D, Gonnelli S, Guglielmi G, Lombardi FA, Natale A, Testini V, Casciaro S (2023) Fragility Score: a REMS-based indicator for the prediction of incident fragility fractures at 5 years. *Aging Clin Exp Res* 35(4):763–773
- 20) Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, Lorentzon M, McCloskey EV, Harvey NC, Javaid MK, Kanis JA; International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020 Apr 19;15(1):59. doi: 10.1007/s11657-020-0706-y. PMID: 32306163; PMCID: PMC7166207.
- 21) Delmas P.D., van de Langerijt L., Watts N.B. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:557–563.
- 22) Diacinti D., Vitali C., Gussoni G. Misdiagnosis of vertebral fractures on local radiographic readings of the multicentre POINT (Prevalence of Osteoporosis in INTERNAL medicine) study. *Bone*. 2017;101:230–235.
- 23) Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. Incidental Vertebral Fractures Discovered With Chest Radiography in the Emergency Department: Prevalence, Recognition, and Osteoporosis Management in a Cohort of Elderly Patients. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):905–909.
- 24) Davy SW, Bergin D. Opportunistic diagnosis of osteoporotic vertebral fractures on standard imaging performed for alternative indications. *BJR Open*. 2021 Dec 17;3(1):20210053.
- 25) Kleerekoper M, Nelson DA. Vertebral fracture or vertebral deformity? *Calcif Tissue Int* 1992;50:5-6.
- 26) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–1148.
- 27) Ferrar L, Jiang G, Schousboe JT, DeBold CR, Eastell R. Algorithm-Based Qualitative and Semiquantitative Identification of Prevalent Vertebral Fracture: Agreement Between Different Readers, Imaging Modalities, and Diagnostic Approaches. *J Bone Miner Res* 2008;23:417-24.
- 28) Wáng Y X J, Che-Nordin N, Deng M, Leung JCS, Kwok AWL, He LC, Griffith JF, Kwok TCY, Leung PC. Osteoporotic vertebral deformity with endplate/cortex fracture is associated with higher further vertebral fracture risk: the Ms.OS (Hong Kong) study results *Osteoporos Int* 2019;30:897-905.
- 29) Diacinti D, Guglielmi G. How to define an osteoporotic vertebral fracture? *Quant Imaging Med Surg* 2019;9(9):1485-1494. doi: 10.21037/qims.2019.09.10
- 30) Wáng YXJ, Diacinti D, Aparisi Gómez MP, Santiago FR, Becce F, Tagliafico AS, Prakash M, Isaac A, Dalili D, Griffith JF, Guglielmi G, Bazzocchi A. Radiological diagnosis of prevalent osteoporotic vertebral fracture on radiographs: an interim consensus from a group of experts of the ESSR osteoporosis and metabolism subcommittee. *Skeletal Radiol*. 2024 Apr 25. doi: 10.1007/s00256-024-04678-4. Epub ahead of print. PMID: 38662094.
- 31) Lee JH, Lee YK, Oh SH, Ahn J, Lee YE, Pyo JH, Choi YY, Kim D, Bae SC, Sung YK, Kim DY (2016) A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. *Osteoporos Int* 27: 1691–1699
- 32) Shen L, Gao C, Hu S, Kang D, Zhang Z, Xia D, Xu Y, Xiang S, Zhu Q, Xu G, Tang F, Yue H, Yu W, Zhang Z. Using Artificial Intelligence to Diagnose Osteoporotic Vertebral Fractures on Plain Radiographs. *J Bone Miner Res*. 2023 Sep;38(9):1278-1287. doi: 10.1002/jbmr.4879. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37449775.
- 33) Shen L, Gao C, Hu S, Kang D, Zhang Z, Xia D, Xu Y, Xiang S, Zhu Q, Xu G, Tang F, Yue H, Yu W, Zhang Z. Using Artificial Intelligence to Diagnose Osteoporotic Vertebral Fractures on Plain Radiographs. *J Bone Miner Res*. 2023 Sep;38(9):1278-1287. doi: 10.1002/jbmr.4879. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37449775.
- 34) Majumdar S (2013) Magnetic resonance imaging of bone. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition. Ed Rosen CJ, Chapter 32, pp 277–282. John Wiley & Sons
- 35) Andrew D. Smith, Screening of Bone Density at CT: An Overlooked Opportunity. *Radiology* 2019: 368-369
- 36) Strickland, C.D., DeWitt, P.E., Jesse, M.K. *et al.* Radiographic assessment of acute vs chronic vertebral compression fractures. *Emerg Radiol* 30, 11–18 (2023).

- 37) Cho WI, Chang UK (2011) Comparison of MR imaging and FDG-PET/CT in the differential diagnosis of benign and malignant vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine* 14:177–183
- 38) Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1349-55.
- 39) Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:1617-24.
- 40) Schousboe JT, Lix LM, Morin SN, Derkatch S, Bryanton M, Alhrbi M, Leslie WD. Vertebral Fracture Assessment Increases Use of Pharmacologic Therapy for Fracture Prevention in Clinical Practice. *J Bone Miner Res* 2019;34(12):2205-2212.
- 41) Guglielmi G, Balzano RF, Cheng X. What is changed in the diagnosis of osteoporosis: the role of radiologists. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8:1-4.