

USO DO FRAX COMBINADO AO TBS NA AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURA EM PACIENTES COM OSTEOPOROSE

USE OF FRACTURE COMBINED TO TBS IN THE EVALUATION OF FRACTURE RISK IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Romulo Portela Santana¹

José Wanderley Vasconcelos²

Resumo

A osteoporose é um problema de saúde mundial, resultado do próprio envelhecimento fisiológico ou de outros fatores que acabam por gerar perda de massa óssea. As fraturas osteoporóticas são uma causa importante de morbidade e mortalidade, principalmente na população idosa. O padrão ouro na avaliação do risco de fratura é a densidade mineral óssea (DMO), entretanto, a maioria das fraturas de fragilidade ocorre em pacientes com osteopenia ou densidade mineral óssea na faixa da normalidade. Assim, vários métodos têm sido propostos, de modo a cobrir as situações onde a DMO não é eficaz na previsão do risco de fraturas. O FRAX é bem validado em todo mundo e tem sido adequado para inúmeras situações, porém possuindo algumas limitações. O TBS é uma metodologia de desenvolvimento recente, porém com resultados animadores. Vários outros métodos são descritos, porém de não tão fácil aplicabilidade. Estudos recentes têm focado no uso combinado dos métodos de avaliação do risco de fratura. Uma vez que cada método possui suas próprias limitações, estas podem ser compensadas ao utilizar-se outro método como estratégia complementar. Assim, esse trabalho visa analisar a literatura atual, de forma a descrever como o uso combinado das metodologias FRAX e TBS é útil na avaliação do risco de fraturas em pacientes com osteoporose.

Palavras-chave: FRAX. TBS. Osteoporose.

Abstract

Osteoporosis is a health problem worldwide, the result of physiological aging itself or other factors that end up generating loss of bone mass. Osteoporotic fractures are an important cause of morbidity and mortality, especially in the elderly population. The gold standard in assessing fracture risk is bone mineral density (BMD), however, most fragility fractures occur in patients with osteopenia or bone mineral density in the normal range. Thus, several methods have been proposed to cover situations where BMD is not effective in predicting fracture risk. The FRAX is well validated throughout the world and has been suitable for numerous situations, however, it has

¹ Acadêmico do 12º período, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Prof. Dr. Ortopedista, Departamento de Medicina II, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

amounts of some of the limitations. TBS is a recent development methodology, but with encouraging results. Several other methods are described, but not as easy to apply. Recent studies have focused on the combined use of fracture risk assessment methods. Since each method has its own limitations, these can be compensated by using another method as a complementary strategy. Thus, this work aims to analyze the current literature, in order to describe how the combined use of the FRAX and TBS methodologies is useful in the evaluation of the risk of fractures in patients with osteoporosis.

Keywords: FRAX. TBS. Osteoporosis.

Introdução

Osteoporose (OP) é definida conceitualmente como uma doença sistêmica que acomete o tecido ósseo, resultante da baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura dessa estrutura, implicando em aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade à fratura¹. O envelhecimento, fisiologicamente, está associado a mudanças na composição corporal, com perda de massa muscular, ganho de massa gorda e perda óssea. Após os 50 anos de idade, aproximadamente 50% das mulheres e 20% dos homens irão sofrer fraturas relacionadas à osteoporose, com uma redução global da sobrevida em até 20% após fraturas vertebrais ou do quadril². Contribuindo para o agravamento desse quadro, poucas pessoas têm acesso ao tratamento adequado, conforme se ver em dados da IOF³ (International Osteoporosis Foundation): “Apesar de progressos eficazes no diagnóstico, avaliação e tratamentos para a redução do risco de fraturas, uma minoria de homens e mulheres recebe realmente tratamento. Estima-se que apenas 10% das mulheres mais velhas com fraturas devido à fragilidade óssea recebam terapia para a osteoporose. Na União Europeia, em 2010, de 21,3 milhões de pessoas consideradas em alto risco de sofrer fraturas osteoporóticas, 12,3 milhões não receberam tratamento”.

A gravidade dessa doença se intensifica com o desenvolvimento de complicações clínicas como fraturas, que diante desse contexto tem se expandido em escala mundial³. Somado a esta situação observa-se, então, que pouco se tem feito no campo da prevenção.

A osteoporose pode alcançar o indivíduo de diferentes formas, que são divididas em dois subgrupos. Osteoporose primária e secundária. A primeira é aquela que ocorre em uma mulher na pós-menopausa ou quando associada ao

processo de envelhecimento em homens e mulheres, ou seja, aquela que possui natureza idiopática⁴. A segunda está associada a uma doença subjacente como artrite reumatoide, diabetes mellitus, doença renal crônica, entre outras, ou ao uso crônico de alguma medicação, tais como glicocorticoides, anticonvulsivantes, heparina, lítio, tamoxifeno, entre outras^{5,6}.

Como consequência dessas diversas formas de OP, as fraturas de fragilidade causam morbidade e mortalidade significativas. A IOF³ calcula que em torno do mundo a cada 3 segundo uma Fratura de origem osteoporótica (FxOP) esteja ocorrendo. Após a quinta década de vida, uma fratura ocorrerá em 20% dos homens e em 33% das mulheres. Acrescenta ainda que cerca da metade da população que já sofreu FxOP sofrerão outra, com o aumento do risco de novas fraturas a cada novo evento.

Torna-se claro, com essas informações, a importância de se identificar com precisão indivíduos em risco de desenvolver fraturas de fragilidade para que uma intervenção adequada possa ser realizada.

O método utilizado para diagnosticar a osteoporose⁷ é o exame de densitometria óssea (DMO), medida por DXA (raio-X de duplo feixe). Os sítios mais comumente utilizados são a coluna lombar e o quadril, podendo ser utilizado também o antebraço e o calcânhar. Os dados fornecidos pelo densitômetro são avaliados em comparação com valores médios de pessoas adultas jovens, faixa etária representativa do valor de pico da massa óssea. A quantidade de desvios-padrões (DPs) oriunda dessa avaliação gera um valor denominado T-score. Há, ainda, o Z-score, que consiste em comparar aos valores médios da DMO entre as pessoas de mesma idade. São calculadas as porcentagens relativas e os DPs das médias⁸. A OMS estabelece os seguintes limites para diagnóstico operacional da OP: normal, quando o resultado for maior que -1 desvio padrão (DP) no T-score; osteopenia, quando a DMO estiver entre $-2,5$ e -1 DPs, e osteoporose, se for menor de $-2,5$ DPs. Quando o indivíduo já possui uma fratura osteoporótica, independente da DMO, ele recebe o diagnóstico de osteoporose. E, nas pessoas que apresentam valores no Z-score que são iguais ou menores que $-2DP$ deve-se considerar presença de OP secundária⁸. Este método descrito é considerado padrão-ouro na avaliação quantitativa do osso e relevante na predição do risco de fratura. Entre as suas principais vantagens cita-se a disponibilidade, segurança, eficácia e precisão⁹.

Vários trabalhos, e a prática clínica em si, mostram que, apesar do papel importante que a densidade mineral óssea (DMO) desempenha na predição de risco de fratura, a maioria dos indivíduos com fraturas de fragilidade possui valores de DMO no intervalo normal ou osteopênico¹⁰. As fraturas osteoporóticas que ocorrem em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) exemplifica bem essa situação. Quando comparados a não portadores, esses pacientes apresentam maiores valores de DMO¹¹, ou seja, a densitometria óssea não é adequado para predição de fratura na predição de fratura diante de paciente com essa comorbidade.

De fato, uma breve pesquisa é capaz de revelar que vários são as metodologias utilizadas para prever o risco de fraturas, cada uma com vantagens e limitações em relação às outras. Assim, parte do trabalho do médico é identificar quais métodos deve utilizar para uma situação específica, e se estes podem ser utilizados de forma individualizada ou em conjunto¹². Dessa forma, a proposta desse trabalho é realizar uma pesquisa bibliográfica sobre avaliação do risco de fratura usando as ferramentas FRAX (ferramenta de avaliação de risco de fratura) e TBS (trabecular bone score), de forma conjunta, em pacientes com osteoporose.

Método

A busca da literatura se situou principalmente em bases de dados eletrônicas reconhecidamente importantes para realização de trabalhos de pesquisa bibliográfica, tais como SciELO, BIREME, MEDLINE e PUBMED. As palavras-chave usadas em várias combinações foram: FRAX, TBS e osteoporose; e FRAX e TBS (e suas variáveis em inglês). A pesquisa se restringiu a artigos de língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos 5 anos, principalmente. Artigos de anos anteriores foram considerados na pesquisa, por conta de sua relevância para o estudo do tema proposto. Após seleção, foi feita uma leitura rigorosa e criteriosa dos artigos, verificando-se em quais aspectos os mesmos se enquadravam na proposta de estudo e que contribuições tinham a oferecer em relação ao tema estudado.

Resultados e discussão

A busca na base de dados resultou na seleção de vinte e quatro artigos e um documento da IOF que satisfizeram os critérios estabelecidos, tratando do tema

escolhido. Entre estes encontram-se sete artigos de revisão de literatura, cinco de coortes prospectivas, quatro de coortes retrospectivas, três de estudos transversais, quatro artigos de atualização e uma meta-análise. Após análise e categorização, os artigos foram organizados de forma a responder à seguinte indagação: há utilidade no uso conjunto das ferramentas FRAX e TBS como preditores do risco de fraturas osteoporóticas?

a) Avaliação do risco de fratura

Em termos de tratamento, a maioria das sociedades médicas tem pautado suas diretrizes no tratamento farmacológico da osteoporose buscando diminuir o risco de ocorrência de fraturas. A indicação desse tratamento baseia-se não apenas nos valores da DMO, mas também na presença ou ausência de fatores de risco. Analisando detalhadamente a definição conceitual de osteoporose, inferi-se que outros fatores além da DMO interferem na avaliação da resistência óssea e do risco de fratura, incluindo a deterioração da microarquitetura óssea¹³. Assim, novas estratégias são necessárias para que situações onde a DMO não possui utilidade possam também ter uma avaliação eficaz. Tomografia computadorizada, ressonância magnética e biópsia óssea, por exemplo, são recursos bem descritos na literatura na avaliação qualidade óssea. Porém, estes possuem limitações difíceis serem contornadas no cenário atual. São métodos com alto custo envolvido, pouco acessíveis, invasividade e não direcionados para avaliação do tecido ósseo da coluna vertebral – região com grande frequência de fraturas¹⁴.

A avaliação do risco de fratura tem sido aprimorada recentemente. Um algoritmo computadorizado denominado FRAX foi criado para determinar a probabilidade de fratura em indivíduos integrando importantes fatores de risco clínicos individuais para fratura e mortalidade, com ou sem adição da densidade mineral óssea. FRAX® é uma sigla que se refere a expressão em inglês “Fracture Risk Assessment Tool”, que significa ferramenta de avaliação do risco de fratura. O algoritmo estima a probabilidade, em um intervalo de 10 anos, de haver uma fratura do quadril e/ou de uma grande fratura osteoporótica¹⁵.

Existem varios trabalhos científicos que confirmam a eficácia e importância desse algoritmo. Porém a relação de fatores de risco que são considerados pelo FRAX é limitada. Fatores de risco relevantes não foram incluídos. O turnover ósseo,

a deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, a mineralização e a geometria óssea afetam o risco de fratura e são exemplos de fatores não considerados¹⁰.

Atualmente, tem sido bastante estudado um método chamado TBS – do inglês, “trabecular bone score”¹⁶, que consiste em uma medida do osso trabecular da coluna lombar. Por meio de um software que avalia uma imagem de densitometria óssea (DXA) da coluna lombar, pode-se estimar a qualidade microarquitetura óssea. Através da avaliação de variações de nível de cinza de pixel de uma imagem bidimensional de DXA que guarda relações com as características tridimensionais do osso trabecular, essa ferramenta faz uma inferência da qualidade óssea, tornando-se um índice indireto de microarquitetura trabecular¹. Nesse sentido, um osso poroso avaliado pelo TBS resultará um baixo número de variações de valores de pixel de alta amplitude, gerando um valor de TBS baixo, enquanto um osso trabecular bem estruturado em um plano produz uma imagem com um grande número de variações de valores de pixel de pequena amplitude, condizente com um valor de TBS elevado¹.

Trabalhos científicos prévios vêm confirmando que o TBS se associa à microarquitetura trabecular e à resistência óssea. Bem como, estudos transversais e prospectivos, envolvendo um grande número de indivíduos, revelaram associação importante entre TBS e fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Informações sobre avaliação da qualidade óssea pelo TBS em homens são escassos, mas os que existem apresentaram resultados semelhantes. Além disso, o TBS tem mostrado relação positiva na discriminação de indivíduos com OP secundária com relação a predição de risco de fratura e, ainda, vários estudos afirmam que a combinação TBS e FRAX melhora a previsão de fratura^{1,17}.

b) FRAX combinado ao TBS como ferramenta de avaliação do risco de fratura

Em estudo envolvendo 3620 homens com idade maior que 50 anos (média de 67,6 anos), na Província de Manitoba (Canadá), Leslie et al.¹⁸ observaram que o TBS da coluna lombar é capaz de prever fraturas osteoporóticas maiores e fraturas de quadril (mas não fraturas vertebrais clínicas), em modelos ajustados ao FRAX e ao tratamento da osteoporose. Os autores afirmam ser esse o primeiro estudo a mostrar que o TBS da coluna lombar prediz fraturas osteoporóticas em homens mais velhos.

O FRAX não é a ferramenta adequada para medidas repetitivas (acompanhamento), pois possui variáveis não modificáveis ou raramente modificáveis. Porém, Kim et al.¹⁹ afirmam que se o FRAX combinado com o TBS pode ser um substituto útil para avaliar a resposta ao tratamento ou as mudanças tempo-dependentes em pacientes com artrite reumatoide, a fim de prever com maior acurácia o risco de fratura futura. Nesse contexto, o TBS ganha papel importante como principal elemento modificador do FRAX. Shevroja et al.⁴, ratificam que o TBS, apesar de pouco sensível, é passível de modificação após ação de terapia farmacológica, mas a redução de risco de fratura diretamente relacionada em resposta ao tratamento atualmente não é conhecido e necessita ser melhor esclarecida.

Choi e Chung¹¹ trazem informações que tangenciam as assertivas acima descritas. Eles afirmam, em trabalho de revisão, que o TBS deve ser utilizado na avaliação da osteoporose de forma complementar. Orientam também que na avaliação de mulheres na fase pré-menopausa, homens com menos de 50 anos e pacientes com IMC abaixo de 15 ou acima de 37, o TBS não é adequado. Apesar da sua acurácia em prever de risco de fratura, o TBS não deve ser usado sozinho, principalmente em situações relativas a tratamento. Nesse caso, é mais sensato usar do TBS em associação ao FRAX ou à densitometria óssea.

Iki et al.²⁰ acompanharam 2012 pacientes da coorte Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) na tentativa de avaliar se um modelo combinado (FRAX somado ao TBS) teria uma capacidade maior de prever fratura do que o FRAX usado isoladamente. Nesse estudo, utilizaram as medidas estatísticas IDI (integrated discrimination improvement) e NRI (net reclassification improvement), pois a análise da área sob a curva (AUC – área under the receiver operating characteristic curve) não apresentou diferenças significativas para os dois modelos. Em contrapartida, os resultados mostraram aumento significativo de IDI e NRI quando usado o modelo combinado, o que atesta a favor do uso combinado de FRAX e TBS. Os autores concluíram o trabalho asseverando que a predição de uma fratura osteoporótica maior em japoneses do sexo masculino e idosos pode ser aprimorada acrescentando o TBS ao FRAX.

Um algoritmo FRAX adaptado ao TBS foi derivado da coorte de Manitoba²¹. Nesse trabalho, vários modelos foram analisados. Os resultados mostraram que o TBS é útil na predição de fraturas osteoporóticas e do risco de morte, mas não das

fraturas de quadril. Também, foi mostrado que a habilidade preditiva do TBS é independente do FRAX e da densitometria óssea. Os resultados sugerem vantagens no uso combinado de FRAX mais TBS para pacientes em risco intermediário, que muitas vezes são classificados fora da faixa de intervenção.

Apesar de ter sido desenvolvido recentemente, a ISCD (International Society for Clinical Densitometry), em 2015, se posicionou oficialmente sobre o assunto, afirmando¹⁰: (a) TBS está associado ao risco de fratura vertebral, de quadril, e de fraturas osteoporóticas maiores em mulheres pós-menopausa; (b) TBS pode ser usado em associação com FRAX e com a densitometria óssea na predição de fraturas em mulheres pós-menopausa e em homens idosos. Ou seja, o posicionamento, em 2015, já era favorável ao uso do TBS na predição de fraturas, tanto de forma isolada, quanto em associação ao FRAX ou à densitometria mineral óssea.

Estudando o risco de fraturas em pacientes com função renal reduzida, Naylor et al¹⁴ mostraram que, após ajustar o TBS ao FRAX, não houve grandes diferenças no risco de fraturas observado. Esse resultado é condizente com os resultados obtidos em outros trabalhos, relacionados à população geral^{15,21}. Entretanto, os autores ressaltam que, assim como na população geral, é provável que o TBS apresente diferentes graus de efetividade na avaliação da probabilidade de fratura conforme determinadas faixas etárias e categorias de risco de fratura (por exemplo, risco intermediário)²¹.

Conforme já citado, a densidade mineral óssea não é útil na predição do risco de fraturas em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DMO aumentada, porém com qualidade óssea reduzida). Assim, um recente estudo coreano²² analisou a possibilidade do uso do TBS de forma isolada ou ajustada ao FRAX na avaliação desses pacientes. Os resultados obtidos mostraram vantagens em ambas as metodologias em relação ao uso da densidade mineral óssea, bem como evidenciaram uma melhor performance no uso conjunto de TBS e FRAX quando comparado ao uso isolado do FRAX.

Estudo realizado em homens e mulheres chinesas¹³ mostrou que o uso do FRAX ajustado ao TBS melhorou de forma significativa a predição do risco de fraturas em homens, com cerca de 5% de acerto na reclassificação de pacientes com risco de fraturas osteoporóticas. Porém, o resultado não foi significativo em mulheres. Os autores argumentam que isso pode ser explicado pelo fato de

mulheres idosas possuem menor densidade mineral óssea e maior risco de queda, de forma geral.

Schousboe et al.²³ afirmam, em estudo realizado em idosos do sexo masculino, que o uso clínico do TBS associado simultaneamente ao FRAX e à densidade mineral óssea é possível, considerando os limiares usados no FRAX para a tomada de decisão sobre o tratamento. Porém, ressaltam que o impacto dessa combinação é pouco significativa, implicando em um uso na prática clínica apenas opcional. Por outro lado, Couraud et al.²⁴ ressaltam que, apesar de terem obtido resultados similares com o uso do FRAX isolado ou combinado ao TBS na predição de fraturas, o uso combinado resultou útil, pois melhorou a tomada de decisão em relação a tratamento, incluindo pacientes não inclusos com o uso de outras metodologias.

Por conta dos resultados obtidos nesses vários estudos, o FRAX online já possui uma opção “ajustar ao TBS – adjust with TBS”^{7,25}. Vale ressaltar que a ISCD não recomenda o uso do TBS como medida única na recomendação de tratamento na prática clínica. Entretanto, os resultados dos estudos realizados até o momento suportam a ideia de que o FRAX ajustado ao TBS pode ajudar nas decisões sobre tratamento^{7,16}.

É notório que mais estudos são necessários, englobando e diversificando um maior número de pessoas, com diferentes etnias, idades e comorbidades correlacionadas com a OP e incluindo outros fatores, para que essa combinação FRAX e TBS seja melhor validada. Mas a despeito disso, Shevroja et al.⁴ ressaltam que para o TBS ser considerado um bom modificador para o FRAX, no mínimo três requisitos devem ser observados: independência da densidade mineral óssea, independência dos fatores clínicos de risco e relevância clínica. Acrescentam ainda mais um critério desejável: capacidade de mudança e de ser usado para monitorar a progressão da doença, o risco de fratura ao longo do tempo e a resposta ao tratamento. Para esses autores, o TBS cumpre satisfatoriamente esses critérios, sendo assim de grande utilidade o uso conjunto dessas duas ferramentas no manejo da osteoporose.

Conclusões

Pela análise do material obtido nessa revisão de literatura, conclui-se que, na avaliação do risco de fratura em pacientes com osteoporose, várias são as

metodologias utilizadas, de forma individual ou combinada. O FRAX é bem estabelecido mundialmente como ferramenta na avaliação do risco de fraturas, porém apresenta limitações, uma vez que muitos fatores de risco e fatores intra-esqueléticos não são considerados nessa metodologia. O uso do TBS tem sido cada vez mais estudado, e os resultados obtidos até o momento são satisfatórios, porém com limitações também, como o fato de não ser adequado no acompanhamento de resposta ao tratamento, quando usado de forma isolada. Entretanto, vários trabalhos têm demonstrado que o uso conjunto dessas duas ferramentas apresenta diversas vantagens, como uma reclassificação mais adequada daqueles pacientes que precisam de intervenção. Assim, a literatura atual é enfática em indicar o uso do FRAX associado ao TBS na avaliação do risco de fraturas, estando essa opção já disponível no FRAX online. Porém, os autores revisados afirmam serem necessários novos estudos, com maior número de pacientes e diferentes populações, para que um entendimento maior das vantagens e limitações desse método seja alcançado.

Referências

1. Silva BC, Bilezikian JP. Escore de osso trabecular: perspectivas de um método de imagem em aprimoramento. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. 2014; 58(5): 493-503.
2. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. 2001 Dec; 29(6):517-22.
3. Kanis J, Stenmark J. IOF lança a campanha de conscientização global 2016 para o Dia Mundial da Osteoporose. 2016.
4. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of trabecular bone score (TBS) as a complementary approach to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for fracture risk assessment in clinical practice. *Journal of Clinical Densitometry*. 2017; 20(3): 334-345.
5. Chuang M, Chuang T, Koo M, Wang Y. Trabecular Bone Score Reflects Trabecular Microarchitecture Deterioration and Fragility Fracture in Female Adult Patients Receiving Glucocorticoid Therapy: A Pre-Post Controlled Study. *BioMed Research International*. 2017: 1-7.
6. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): method and applications. *BONE*, 2017; 104: 66-72.
7. Binkley N, Leslie WD. Clinical Application of Spine Trabecular Bone Score (TBS). *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2016; 14: 14–25.
8. Souza MPG. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Ortop*. 2010; 45(3): 220-9.
9. Pawlowska M, Bilezikian JP. Beyond DXA: advances in clinical applications of new bone imaging technology. *Endocr Pract* 2016; 22(8): 990-998.
10. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions. Part 2: Trabecular Bone Score. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*. 2015; 18(3): 309-330.
11. Choi YJ, Chung Y. Type 2 diabetes mellitus and bone fragility: special focus on bone imaging. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2016; 2: 20-4.
12. Cormier C, Koumakis E, Souberbielle J. Choosing the tool for osteoporosis risk prediction. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2015; 18(5): 457–464.
13. Su Y, Leung J, Hans D, Lamy O, Kwok T. The added value of trabecular bone score to FRAX® to predict major osteoporotic fractures for clinical use in Chinese older people: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong. *Osteoporosis International*. 2017; 28(1): 111-117.

14. Naylor KL, Prior J, Garg AX, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Trabecular Bone Score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 2032-2040.
15. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *Journal of bone and mineral research* 2016; 31(5): 940-948.
16. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: a new DXA-derived measurement for fracture risk assessment. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2017; 46(1): 153–180.
17. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. *Current opinion in rheumatology*. 2016; 28(4): 433-441.
18. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: The Manitoba Bone Density Program. *Bone*. 2014; 67: 10-14.
19. Kim D, Cho S, Kim JY, Choi YY, Sung Y. Association between trabecular bone score and risk factors for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Reumatol*. 2016; 26(4): 540-545.
20. Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Sato Y, et al. Trabecular bone score may improve FRAX® prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2015; 26(6): 1841-1848.
21. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting Fracture Probability by Trabecular Bone Score. *Calcif Tissue Int*. 2015; 96:500–509.
22. Choi YJ, Ock SY, Chung Y. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool are Potential Supplementary Tools for the Discrimination of Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *J Clin Densitom*. 2016 Oct; 19(4): 507-514.
23. Schousboe JT, Vo T, Taylor BC, Cawthon PM, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Prediction of Incident Major Osteoporotic and Hip Fractures by Trabecular Bone Score (TBS) and Prevalent Radiographic Vertebral Fracture in Older Men. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016 March; 31(3): 690–697.
24. Couraud G, Souffir C, Gagneux E, Kolta S, Roux C, Briot K. Adjusting FRAX® on TBS for identification of subjects at high risk of fractures. *Bone*. 2017 Aug; 101: 214-218.
25. Schacter GI, Leslie WD. DXA-Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcif Tissue Int*. 2017 Feb; 100(2): 150-164.