

L'ultrasonografia ossea quantitativa: stato dell'arte e prospettive

G. Guglielmi¹, F. de Terlizzi², F. Aucella³

¹Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

²Igea srl, Carpi (MO)

³Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

Quantitative Ultrasound: Clinical applications

Quantitative Ultrasound (QUS) is a relatively new method of bone assessment that measures the velocity of sound and the broadband ultrasound attenuation at different skeletal sites: heel and phalanges. This is a mobile, inexpensive, easy to perform and radiation-free technique, capable of assessing not only bone density, commonly measured by means of Single Energy X-ray Absorptiometry, SXA, Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA and Quantitative Computed Tomography, QCT, but also its elasticity and structure.

QUS has been validated for diagnosis of osteoporosis and prevention of hip fractures. Very recently, QUS was also been applied to the study of uremic osteodystrophy, of female premenopausal osteoporosis, male osteoporosis and in paediatric population. Moreover, many studies in the dialysis population has also shown the effectiveness of QUS at the phalanges site in evaluating bone turn-over and bone osteopenia.

QUS may be an useful tool for the nephrologist in the day by day monitoring of uremic osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. (G Ital Nefrol 2004; 21: 343-54)

KEY WORDS: *Quantitative ultrasound, Osteoporosis, Osteomalacia, Uremic osteodystrophy, Secondary hyperparathyroidism*

PAROLE CHIAVE: *Ultrasonografia quantitativa, Osteoporosi, Osteomalacia, Osteodistrofia uremica, Iperparatiroidismo secondario*

Commento dell'Editore

L'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) è una nuova metodica di valutazione della densità ossea. Non è una metodica che sostituisce la DEXA (Dual energy X-Ray Absorptiometry) ma è complementare ad essa. Nel nefropatico la QUS sembra essere un utile, ulteriore strumento diagnostico per il follow up dell'osteodistrofia uremica.

Introduzione

L'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) è stata introdotta già da alcuni anni nella pratica clinica per l'indagine

del tessuto osseo, in particolare per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale. Numerosi studi hanno validato scientificamente la metodica nell'individuazione dei cambiamenti del tessuto osseo legati alla menopausa e all'invecchiamento; inoltre studi cross-sectional e prospettici hanno dimostrato come i parametri QUS siano significativamente correlati con l'aumento della fragilità dell'osso e di conseguenza con il rischio di frattura da osteoporosi (1-6).

Quale strumento di indagine non invasiva del tessuto osseo che non utilizza radiazioni ionizzanti, la tecnica ultrasonografica negli ultimi anni ha suscitato l'interesse dei ricercatori in numerosi campi della medicina. Inoltre, la possibilità di individuare delle caratteristiche del tessuto osseo non legate solamente alla sua massa e alla sua densi-

tà di superficie (informazioni ottenute mediante Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA), bensì alla struttura e alla componente elastica, ha potenzialmente ed effettivamente permesso di estendere il suo utilizzo ad altri campi di indagine del tessuto osseo, allo studio di diverse patologie del metabolismo minerale (osteoporosi secondarie, osteoporosi indotte da farmaci e/o da terapie, difetti della crescita, studio degli effetti di terapie osteotrofe ecc.) (7-13) e all'indagine di popolazioni diverse da quella rappresentata dalle donne in postmenopausa (popolazione maschile, popolazione centenaria, popolazione pediatrica, neonati, prematuri ecc.) (14-19).

Lo sviluppo tecnologico di alcune tra le apparecchiature in commercio, dettato dalle necessità della pratica clinica, ha permesso di meglio caratterizzare e interpretare i risultati della misura ultrasonografica e di indagare nuovi siti scheletrici, anche in soggetti di dimensioni estremamente ridotte e di grande fragilità (prematuro) (18). Questi nuovi campi di indagine hanno contribuito ad ampliare gli orizzonti di utilizzo della metodica QUS in situazioni in cui solamente una strumentazione di questo tipo (non invasiva, che non utilizza radiazioni ionizzanti ecc.) può permettere una valutazione dello stato del tessuto osseo e fornire informazioni utili a completare il quadro clinico del paziente esaminato.

La metodica QUS si propone oggi come una tecnica di indagine del tessuto osseo estremamente versatile, altamente specifica per quanto riguarda le informazioni che essa fornisce, utile ed efficace nella gestione di pazienti affetti da patologie o alterazioni del metabolismo minerale e osseo.

Principi fisici

L'ultrasuono è un'onda meccanica caratterizzata da una frequenza superiore alla soglia di udibilità dell'orecchio umano (>20 kHz). Nell'Ultrasonografia Ossea Quantitativa il range di frequenze utilizzato è compreso tra 200 kHz e 1.5 MHz, notevolmente inferiore rispetto ai valori di frequenza comunemente usati in ecografia. La metodica QUS, a differenza della tecnica ecografia, che si fonda sulla riflessione delle onde US, prevede la generazione di impulsi di ultrasuoni che vengono trasmessi (trasversalmente o longitudinalmente) attraverso il tessuto osseo indagato. L'onda ultrasonora viene prodotta sotto forma di impulso sinusoidale da speciali sonde piezoelettriche, e viene rilevato una volta che questo è stato trasmesso attraverso il mezzo; sonda emittente e ricevente sono ben distinte, e tra di esse viene posizionato il segmento scheletrico da esaminare (2) (Fig. 1).

Storicamente i primi parametri ultrasonografici utilizzati per caratterizzare il tessuto osseo sono stati: la velocità di propagazione (SOS, Speed of Sound) e l'attenuazione dell'onda (BUA, Broadband Ultrasound Attenuation).

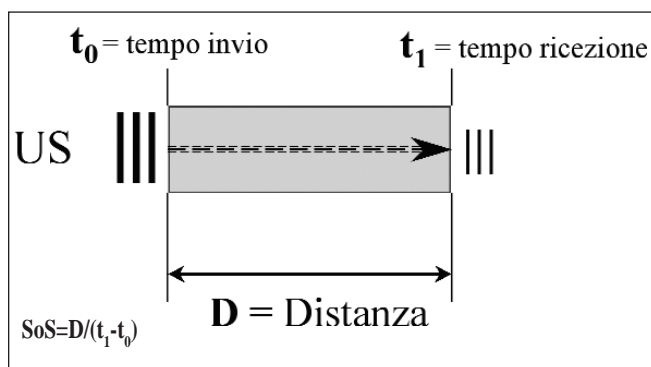


Fig. 1 - Misura della velocità di propagazione dell'ultrasuono in un materiale mediante il metodo del tempo di volo.

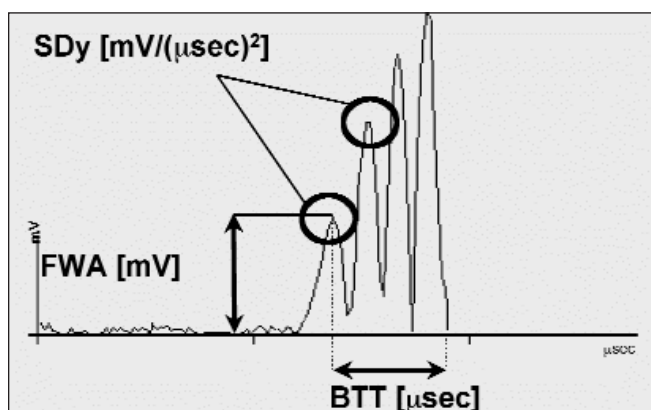


Fig. 2 - Esempi di parametrizzazione del segnale ultrasonoro trasmesso attraverso un materiale. SDy: Signal Dynamic; FWA: Fast Wave Amplitude; BTT: Bone Transmission Time.

Sono stati sviluppati anche altri parametri più complessi che risultano dalla combinazione dei primi: Amplitude Dependent Speed of Sound (AD-SoS), Stiffness, Quantitative Ultrasound Index (QUI). Questi ultimi si sono dimostrati più utili, nella diagnosi di osteoporosi, per identificare i soggetti con bassa densità minerale ossea e quindi ad alto rischio di frattura (20, 21).

Negli ultimi anni è stato possibile sviluppare un nuovo approccio allo studio dell'interazione dell'ultrasuono con il tessuto osseo, avendo a disposizione informazioni ulteriori e complementari a quelle fornite dalla velocità e attenuazione solamente; l'analisi mediante tecniche di "signal processing" ha permesso la parametrizzazione del segnale trasmesso e la conseguente quantificazione di alcune caratteristiche dell'ultrasuono legate alle proprietà dell'osso attraversato (Fig. 2). Si sono così ottenuti importanti risultati per lo studio non solo della osteoporosi ma anche e soprattutto di patologie metaboliche a carico dello scheletro in cui alterazioni, non solo della densità ma anche della elasticità e della struttura, rivestono notevole importanza (20, 22, 23). In ogni caso non esiste un parametro più importan-

te degli altri, perché sono utilizzati tutti contemporaneamente: la valutazione integrata meglio esprime le caratteristiche dell'onda US quando attraversa la struttura ossea.

Studi sperimentali

La velocità di propagazione dell'ultrasuono (SOS) nell'osso compatto è fortemente legata allo spessore e all'area corticale, mentre l'attenuazione dell'ultrasuono sembra essere maggiormente legata all'area del canale midollare, per quanto riguarda le ossa lunghe. Queste osservazioni sono state fatte sia su campioni di tessuto osseo animale (22), sia su phantoms, sia attraverso simulazioni matematiche, poi confermate da valutazioni in vivo sull'uomo (24-26) (Figg. 3 e 4). Tali informazioni rivestono una grande importanza in quanto grandezze come spessore corticale e relative cortical area sono quantità di primaria importanza nella determinazione del momento di inerzia e quindi della resistenza al carico dell'osso in esame (2), conseguentemente al rischio di frattura.

Per quanto riguarda la propagazione dell'onda ultrasonora nel tessuto osseo trabecolare numerosi sono gli studi che hanno cercato di valutare quale componente del fascio potesse fornire informazioni relative alla sola densità minerale e quale alla sola struttura (23, 27, 28). Purtroppo, essendo in ogni modo densità minerale e struttura strettamente legate nell'organizzazione dell'osso trabecolare, è molto difficile separare le informazioni dall'analisi delle caratteristiche dell'onda ultrasonora propagata attraverso il campione (29, 30). È comunque stato più volte osservato come la velocità sia più strettamente legata alla densità minerale dell'osso e secondariamente al suo modulo elastico (27, 31) mentre l'attenuazione del fascio risulti legato in modo più significativo alle caratteristiche morfologiche, quali ad esempio la porosità del campione (27). Solo ben definite quantificazioni parametriche del segnale ultrasonoro, dopo che ha attraversato il tessuto osseo, hanno permesso di superare i limiti della SOS e della BUA. Infatti, se si prende in considerazione soltanto quella parte del segnale ultrasonoro che viaggia veloce si identificano una serie di parametri capaci di descrivere le proprietà meccaniche del tessuto osseo, indipendentemente dalla densità minerale (23). *In vitro* è stato dimostrato che l'architettura ossea della falange influenzava in modo diverso la velocità (SOS), la forma (Number of Peaks), l'ampiezza del segnale ultrasonoro (Fast Wave Amplitude) (22). Cavani et al (32) hanno recentemente condotto uno studio su campioni di osso trabecolare equino in cui hanno analizzato mediante test meccanici e QUS in due diverse direzioni l'influenza esercitata dall'orientamento delle trabecole sulla resistenza meccanica del campione e sulla propagazione dell'ultrasuono: è stato osservato come i diversi parametri QUS investigati, calcolati sia sul dominio dei tempi che delle frequenze, sono differenzialmente influenzati dall'orientamento

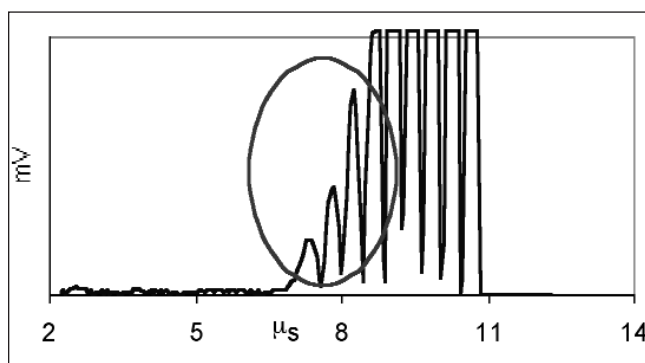


Fig. 3 - Immagine del segnale ultrasonoro ricevuto dopo la trasmissione nel tessuto osseo: nel cerchio la parte veloce del segnale.



Fig. 4 - Immagine della sezione di una falange.

mento delle trabecole e dalla resistenza meccanica nelle diverse dimensioni. Gli autori concludono che l'orientamento trabecolare influenza fortemente sia le proprietà meccaniche che la propagazione degli ultrasuoni e che i parametri QUS sono predittori delle proprietà meccaniche dell'osso indipendentemente dalla densità.

Sito di misura

Attualmente i siti scheletrici maggiormente indagati mediante tecniche QUS sono la metafisi distale della falange e il calcagno; pur trattandosi di siti scheletrici periferici è stato comunque dimostrato che la sensibilità di entrambi ai cambiamenti del tessuto osseo legati all'età e la loro efficacia nella predizione delle fratture osteoporotiche è simile a quella osservata per i siti centrali (33, 34).

La falange è un osso lungo costituito da una componente trabecolare e una componente corticale, principale determinante della resistenza meccanica dell'osso. Tale sito è stato dimostrato essere fortemente predittivo della condizione del tessuto osseo nell'intero sistema scheletrico ed essere predittivo di fratture di tipo osteoporotico, vertebrali, di anca e di avambraccio (35). La falange viene misurata con QUS a livello metafisario, dove è presente sia osso trabecolare (in percentuale del 40% circa) sia corticale. La metafisi della falange è inoltre caratterizzata da un elevato turnover osseo, rivelandosi essere una sede estremamente

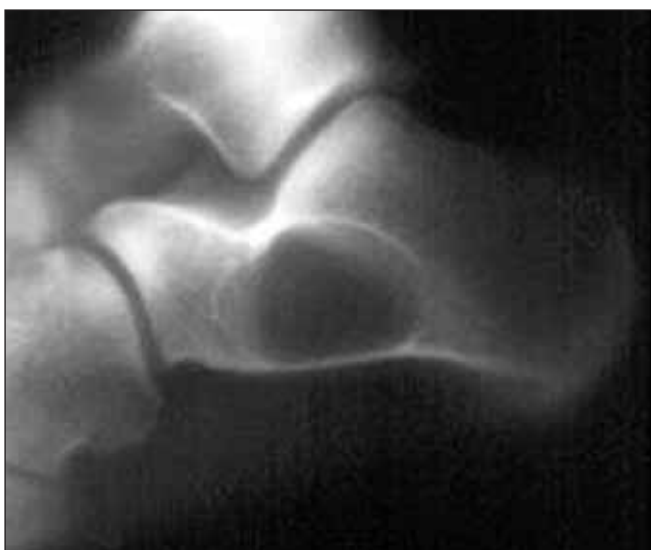


Fig. 5 - Immagine radiografica del calcagno.

sensibile ai cambiamenti a carico dello scheletro siano essi fisiologici (la crescita e l'invecchiamento) siano essi dovuti alla presenza di malattie metaboliche (l'iperparatiroidismo) o iatrogeni (trattamento dialitico cronico, trattamento con glucocorticoidi) (8, 36). Inoltre è un sito che si è dimostrato utile nella valutazione dell'osso non solo nella popolazione femminile postmenopausale, ma anche in altre popolazioni come ad esempio quella maschile e quella pediatrica (14, 16).

Il calcagno è un sito costituito quasi completamente di osso trabecolare e presenta due superfici piane e parallele (Fig. 5), estremamente utili per l'ottimizzazione della geometria di trasmissione del fascio ultrasonoro attraverso di esso. Numerosi studi hanno confermato l'elevata capacità predittiva del calcagno nell'identificare le fratture di tipo osteoporotico, soprattutto nella popolazione femminile anziana oltre i 65-70 anni (3-5). Sono disponibili sul mercato numerosissimi modelli di strumenti di misura QUS al calcagno ma pochi sono quelli che hanno raggiunto un livello di validazione scientifica accettabile per quanto riguarda la predizione del rischio di frattura da osteoporosi (2).

Per quanto riguarda l'utilizzo della misura al calcagno su popolazioni diverse da quella femminile postmenopausale, non ci sono molti studi a riguardo, anche a causa di problemi tecnici di queste apparecchiature nella misura di ossa di calcagno maschili o addirittura di bambini (37), problemi superabili con un rigoroso controllo di qualità ed una attenta standardizzazione delle procedure.

Altri siti scheletrici periferici studiati mediante tecniche di trasmissione longitudinale dell'ultrasuono sono la tibia e il radio. La propagazione avviene per lo più lungo la superficie esterna dell'osso, fornisce quindi indicazioni prevalentemente sul tessuto osseo corticale. L'indagine alla tibia e al radio sono sensibili ai fenomeni di riassorbimento endostale (38).

Altri siti scheletrici sono invece stati proposti per la valutazione del tessuto osseo nei neonati e prematuri: metacarpo, omero, tibia, radio (18, 39).

Test di verifica

GENERALITÀ

1) Qual è il principale vantaggio della tecnica QUS?

- È una metodica non invasiva priva di radiazioni
- È una metodica facile e di basso costo
- Può essere effettuata in tutti i siti ossei
- è una metodica con bassa emissione di radiazioni
- Necessita di una minima invasività.

2) Qual è il principale limite della tecnica QUS?

- Non fornisce una diretta quantificazione della densità ossea
- È impossibile misurare la densità ossea a livello assiale
- La tecnica non è abbastanza precisa
- Ancora in fase sperimentale
- Molto operatore-dipendente.

3) La tecnica QUS è stata introdotta nello studio dell'osso anche perché è in grado di fornire ulteriori informazioni: di che tipo?

- Grandezza e fragilità
- Architettura e composizione
- Architettura ed elasticità
- Struttura tridimensionale
- Elasticità.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Esperienza clinica

Validazione clinica nello studio dell'osteoporosi

L'interesse clinico per l'ultrasonografia ossea quantitativa riguarda soprattutto il problema legato alla diagnosi dell'osteoporosi, e numerosissimi sono gli studi finalizzati a valutare le prestazioni delle apparecchiature a ultrasuoni in termini di stabilità nel tempo, precisione, e abilità nella discriminazione dei soggetti con fratture osteoporotiche (3, 4, 20, 21, 40-43) (Fig. 6). Lo studio multicentrico europeo (PhOS) (20), condotto su oltre 10.000 donne ha costituito una importante conferma e validazione clinica della metodica QUS alla falange. È stato infatti dimostrato come la metodica QUS abbia una elevata precisione (errore inferiore all'1% sia a breve che a lungo termine), una eccellente capacità nella discriminazione dei soggetti osteoporotici con fratture vertebrali o d'anca. Il confronto con le metodiche a raggi X, eseguito anche da Gugliel-

TABELLA I - RISULTATI DELL'ANALISI DI CONFRONTO ESEGUITA DA HARTL et al IN TERMINI DI OR, AUC (area sotto la curva ROC) E PERCENTUALE DI CORRETTA CLASSIFICAZIONE DEI SOGGETTI FRATTURATI E NON FRATTURATI

| Parametro | Odds ratio (C.I. 95%) | AUC | % Corretta classificazione |
|----------------------|-----------------------|-------|----------------------------|
| DXA lumbar spine | 2.1 (1.2-3.9) | 0.702 | 60.4 |
| DXA neck | 1.9 (1.0-3.3) | 0.660 | 47.8 |
| Bone Profiler AD-SoS | 2.1 (1.3-3.4) | 0.729 | 71.1 |
| Bone Profiler UBPI | 2.2 (1.1-4.4) | 0.711 | 59.1 |
| Achilles BUA | 2.7 (1.5-4.8) | 1.760 | 66.5 |
| Achilles SOS | 2.8 (1.5-5.2) | 0.746 | 64.8 |
| Achilles STIFFNESS | 3.0 (1.6-5.6) | 0.769 | 63.9 |
| Sahara BUA | 3.6 (1.8-7.0) | 0.787 | 65.2 |
| Sahara SOS | 3.5 (1.7-7.5) | 0.761 | 61.1 |
| Sahara QUI | 3.8 (1.8-8.2) | 0.778 | 62.3 |

mi et al, non ha evidenziato differenze significative fra le metodiche, per quanto si riferisce alla analisi ROC (41).

Analoghi risultati sono stati ottenuti anche per la misura al calcagno in studi longitudinali da Hans et al e da Bauer et al (3, 4). Recentemente diversi autori hanno riportato risultati analoghi sia utilizzando la QUS alla falange che al calcagno. Hartl et al nello studio BOS per la discriminazione delle fratture vertebrali, hanno dimostrato che le prestazioni per gli strumenti al calcagno e alla falange sono risultati paragonabili ai risultati ottenuti con la DXA assiale (21).

Nella Tabella I sono riportati i risultati dello studio.

Nei numerosi studi clinici presenti in letteratura si dimostra che la correlazione lineare fra i valori ultrasonografici e quelli densitometrici è positiva e statisticamente significativa, tuttavia non è sufficiente per poter determinare in modo affidabile, attraverso la misura ultrasonografica, il valore della BMD assiale: rachide o femore (20, 41, 44, 45). Queste osservazioni dimostrano come la QUS non possa sostituirsi alla densitometria, ma piuttosto ad essa integrarsi; infatti valori ultrasonografici patologici devono

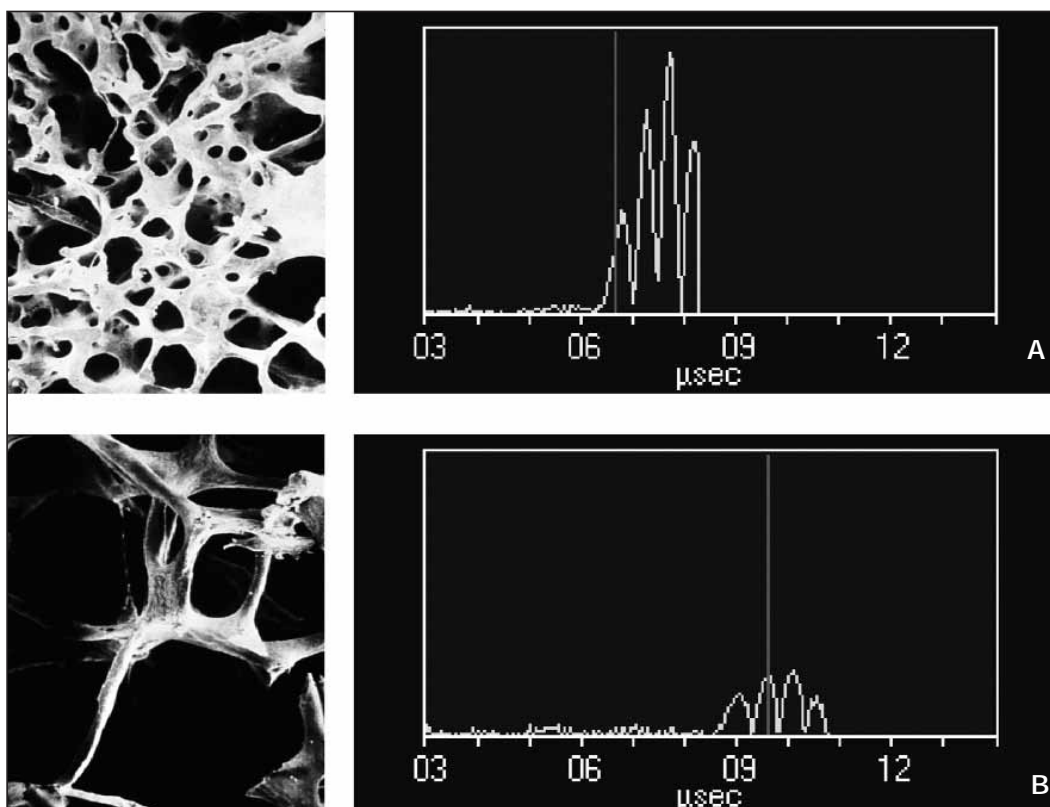


Fig. 6 - Esempi di segnale ultrasonoro propagato attraverso un osso normale (A) e un osso osteoporotico (B).

essere considerati un fattore di rischio di frattura indipendente dalla BMD, essi dunque hanno una valenza clinica non trascurabile. Il ruolo diagnostico della QUS è pertanto differente, in quanto non sempre le valutazioni quantitative riferite alla densità ossea (bone mineral density), e fornite dalla DXA, concordano con quelle qualitative fornite dalla QUS. Pertanto, come segnalato in letteratura, esistono condizioni nelle quali una DXA normale si associa a una valutazione QUS alterata e viceversa. Questo spiega perché anche l'indice di correlazione tra le due metodiche non sia molto elevato. Pertanto l'algoritmo diagnostico da seguire comprende l'utilizzo di entrambe le metodiche in quanto una non esclude l'altra, bensì esse si integrano a vicenda, offrendo informazioni esclusive e complementari.

La validazione della tecnica ad ultrasuoni per lo studio della osteoporosi postmenopausale è ormai completata, e sostenuta da una ampia documentazione scientifica, che ha portato al seguente statement della National Osteoporosis Society britannica (NOS) (46):

- Un basso valore di QUS costituisce un fattore di rischio indipendente per frattura osteoporotica nelle donne postmenopausali
- Un basso valore di QUS costituisce un indicatore di bassa massa ossea più importante dei fattori di rischio clinici
- Ai pazienti con bassi valori di QUS può essere prescritto un ulteriore esame BMD o impostato un regime terapeutico se si è in presenza di altri fattori di rischio clinici.

Test di verifica

TECNICA DELL'INDAGINE

4) Il calcagno e le falangi sono i principali siti di misurazione nella QUS. Lo studio delle falangi è utile per la diagnosi di osteoporosi e per predire il rischio di frattura del femore?

- a. Sì, diversi studi hanno dimostrato la sensibilità dello studio delle falangi
- b. No, le falangi sono un sito periferico e non sono colpite da osteoporosi
- c. Sì, ma tale sito non è abbastanza sensibile
- d. Sì, ma solo nelle donne
- e. Sì, ma escludendo i pazienti pediatrici.

5) L'ultrasonografia delle falangi fornisce dati di AD-SoS e UBPI. Cos'è AD-SoS?

- a. AD-SoS è la misura della velocità di trasmissione dell'onda sonora attraverso l'osso, e dipende dall'ampiezza dell'onda
- b. È una combinazione matematica della velocità dell'onda e della sua ampiezza
- c. È una semplice misura della velocità dell'onda sonora
- d. È la misura della resistenza meccanica dell'osso
- e. È un indice indiretto della massa ossea.

6) Cos'è UBPI?

- a. È un parametro che esprime la probabilità del soggetto in esame di appartenere alla categoria della popolazione con frattura (0) o senza (1)
- b. Misura la densità ossea
- c. Esprime la probabilità di avere una frattura nei prossimi 10 anni
- d. Esprime il grado di osteoporosi
- e. Indica la necessità di terapia specifica per l'osteoporosi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Ulteriori applicazioni cliniche della tecnica QUS

Recentemente lo studio della tessuto osseo con ultrasuoni è stato allargato alla popolazione maschile, e dati normativi per la falange sono stati raccolti in Italia e in Polonia (47, 48); si sono quindi ottenuti importanti risultati nella discriminazione dei soggetti con fratture vertebrali e di anca da osteoporosi dai soggetti non fratturati (16, 17, 49). Nella Tabella II sono riportati i risultati di uno di questi studi.

I parametri QUS (BTT Bone Transmission Time, e pSOS pure Speed of Sound) hanno mostrato delle caratteristiche di precisione, stabilità temporale e indipendenza dalla presenza del tessuto molle tali che permettono di eseguire il follow-up delle terapie osteotrofiche in modo efficace.

Mauloni et al, in uno studio longitudinale su soggetti in terapia con HRT, tenendo in considerazione la precisione della metodica e le variazioni attese nel tempo, hanno calcolato che è richiesto un intervallo temporale di 18 mesi fra una misura e la successiva (50). Anche la terapia con alendronato è risultata monitorabile mediante ultrasonografia ossea alla falange (51). Analoghi studi condotti mediante ultrasonografia al calcagno hanno rivelato l'abilità della metodica di rivelare gli effetti delle terapie con calcitonina o terapia ormonale sostitutiva già dopo 2 anni (52-54) (Tab. III).

La versatilità della metodica ad ultrasuoni ha suggerito di valutarne le potenzialità in campi di indagine del tessuto osseo diversi da quelli legati all'osteoporosi. In particolare l'assenza di radiazioni ionizzanti ha suscitato l'interesse dei pediatri per lo studio della maturazione scheletrica. Sono stati raccolti i dati normativi in soggetti compresi tra i 3 e i 18 anni in vari paesi europei: Italia, Germania, Spagna, Polonia (14, 15, 55, 56).

In neonatologia la Ultrasonografia Ossea Quantitativa viene utilizzata per lo studio e la cura dell'osteopenia nei neonati e nei prematuri. Le sedi attualmente misurate sono l'omero e la tibia (18, 57).

La tecnica di analisi del segnale ultrasonoro è risultata fondamentale nello studio e nella caratterizzazione di pato-

TABELLA II - AREA SOTTO LA CURVA ROC (AUC) E RISCHIO RELATIVO DI FRATTURA (Odds ratio) PER DXA ALL'ANCA (Collo del femore, Triangolo di ward e trocantere), QUS (Calcagno e Falange) E RADIOGRAPHIC ABSORPTIOMETRY DELLE DITA (EKMAN et al, 49)

| Parametro | Odds ratio (C.I. 95%) | Adjusted ^a Odds ratio (C.I. 95%) | AUC (C.I. 95%) |
|-----------------------------|-----------------------|---|------------------|
| DXA collo del femore | 4.0 (2.0-7.7) | 4.8 (2.3-9.9) | 0.80 (0.70-0.87) |
| DXA triangolo di Ward | 4.0 (2.1-7.8) | 4.8 (2.3-9.9) | 0.80 (0.70-0.87) |
| DXA trocantere | 2.6 (1.6-4.4) | 3.1 (1.7-5.5) | 0.73 (0.63-0.82) |
| AD-SOS falange | 2.0 (1.2-3.3) | 2.0 (1.2-3.3) | 0.69 (0.64-0.83) |
| SOS calcagno | 1.9 (1.2-3.1) | 1.9 (1.2-3.1) | 0.71 (0.61-0.80) |
| BUA calcagno | 1.9 (1.1-3.1) | 1.9 (1.1-3.2) | 0.68 (0.57-0.77) |
| STIFFNESS calcagno | 2.2 (1.2-3.9) | 2.2 (1.2-3.9) | 0.69 (0.59-0.78) |
| Radiographic absorptiometry | 3.1 (1.5-6.5) | 3.1 (1.5-6.6) | 0.75 (0.59-0.78) |

^a Modello pesato sull'età e sul peso

TABELLA III - PRINCIPALI STUDI LONGITUDINALI SULL'EFFICACIA DI QUS NEL MONITORAGGIO DELLE TERAPIE (54)

| Autore | Sito | Terapia | Durata | Parametri QUS | Variazione % |
|----------------|----------|-------------|--------|-------------------------|----------------------|
| Mauloni et al | Falange | HRT | 4 anni | pSOS BT | 1.5* 10.6* |
| Machado et al | Falange | Alendronato | 2 anni | pSOS BT | 1.0* 6.0* |
| Giorgino et al | Calcagno | HRT | 3 | Stiffness | 5.3* |
| Gonnelli et al | Calcagno | HRT | 2 | Stiffness | 2.9* |
| Gonnelli et al | Calcagno | Alendronato | 4 | Stiffness SOS BUA | 9.0* 1.2* 1.9* |
| Gonnelli et al | Calcagno | Calcitonina | 2 | Stiffness | 2.12* |

* p<0.05

logie metaboliche dell'osso diverse dall'osteoporosi postmenopausale. Studi condotti su osteoporosi indotta da corticosteroidi (9), artrite reumatoide (7), osteomalacia (10), talassemia (58), osteogenesi imperfetta (59), iperparatiroidismo (60), artrite psoriasica (61), epilessia (62) hanno portato a risultati molto promettenti sull'utilizzo della Ultrasonografia Ossea Quantitativa.

QUS nella pratica clinica nefrologica

L'ultrasonografia quantitativa è stata introdotta in nefrologia già da alcuni anni; numerosi studi hanno applicato la metodica in popolazioni di pazienti uremici in trattamento dialitico cronico (8, 63-71).

L'osteodistrofia renale rappresenta un'insidiosa complicazione nei pazienti in dialisi, con una importante influenza sulla morbilità e mortalità (72). Inoltre, sulla base di evidenza di elevato o basso turnover osseo, una strategia terapeutica individuale può essere applicata per ogni paziente. Il dosaggio della vitamina D3 e della concentra-

zione di calcio durante la dialisi potrebbe essere modificato sulla base della condizione dell'osso e del suo turnover nell'evoluzione della patologia.

La diagnosi di osteodistrofia renale viene effettuata principalmente mediante la clinica, esami di laboratorio e radiologici. Tra questi, i metodi più precisi sono la biopsia ossea e la misura della Bone Mineral Density (BMD). La biopsia, essendo un metodo invasivo, non può essere raccomandato per un largo utilizzo, la densitometria è costosa e spesso non disponibile sul territorio. Questi problemi hanno portato l'interesse dei nefrologi verso la metodica QUS per la valutazione dello stato del tessuto osseo nei pazienti uremici. In molti studi il metodo QUS è stato usato in parallelo con esami di laboratorio e misure densitometriche (63-71). Indipendentemente dal sito misurato (falange, tibia, calcagno) le misure QUS hanno sempre mostrato nei pazienti uremici dei valori inferiori rispetto ai controlli sani (Tab. IV).

Questi risultati confermano l'evidenza che con la metodica QUS è possibile riconoscere una anomalia nella condizione del tessuto osseo dei pazienti in trattamento dialitico cronico. In particolare, le falangi della mano sembrano

TABELLA IV - STUDI CASO-CONTROLLO EFFETTUATI SU PAZIENTI UREMICI MEDIANTE APPARECCHIATURE QUS ALLA FALANGE, TIBIA E CALCAGNO

| Sito | Autore | Anno | N soggetti | Parametri | Discriminazione tra patologici e controlli (p value) |
|----------|------------------|------|------------|------------------|--|
| Falangi | Rico (63) | 1994 | 23 | AD-SoS | 0.025 |
| Falangi | Przedlacki (64) | 1998 | 72 | AD-SoS | <0.00001 |
| Falangi | Montagnani (8) | 1999 | 98 | AD-SoS | <0.001 |
| | | | | UBPS | <0.001 |
| Falangi | Pluskiewicz (65) | 2002 | 30 | AD-SoS | <0.0001 |
| Falangi | Pluskiewicz (71) | 2004 | 220 | AD-SoS (females) | <0.00001 |
| | | | | AD-SoS (males) | <0.001 |
| Tibia | Foldes (73) | 1996 | 71 | SOS | <0.001 |
| Calcagno | Montagnani (8) | 1999 | 98 | SOS | <0.05 |
| | | | | BUA | <0.01 |
| | | | | Stiffness | <0.01 |
| Calcagno | Arici (70) | 2000 | 39 | BUA | <0.001 |
| | | | | SOS | 0.014 |
| Calcagno | Peretz (69) | 2000 | 30 | BUA | 0.03 |
| | | | | SOS | 0.03 |
| | | | | Stiffness | 0.00 |

TABELLA V - PARAMETRI QUS ALLA FALANGE E AL CALCAGNO NEI PAZIENTI DIALIZZATI CON ELEVATO O BASSO TURNOVER OSSEO (8)

| | | Basso turnover | Elevato turnover | t-test |
|----------|-------------------------|----------------|------------------|--------|
| | N. | 59 | 13 | |
| | Age | 63.3 ± 13.0 | 58.4 ± 15.5 | n.s. |
| | Dialytic age | 6.4 ± 4.4 | 8.5 ± 6.2 | n.s. |
| FALANGI | AD-SoS (Z-score) | - 1.35 ± 1.67 | -2.65 ± 1.31 | <0.01 |
| | UBPS (%) | 25.1 ± 18.2 | 11.6 ± 17.9 | <0.01 |
| | SOS (Z-score) | 0.58 ± 0.9 | -0.82 ± 0.81 | n.s. |
| CALCAGNO | BUA (Z-score) | - 0.56 ± 1.39 | -0.53 ± 1.2 | n.s. |
| | QUI/Stiffness (Z-score) | - 0.94 ± 1.22 | -0.73 ± 0.92 | n.s. |
| | PTH (pg/mL) | 58.7 ± 52.9 | 542.0 ± 349.1 | <0.001 |
| MARKERS | T-ALP (UKA) | 10.3 ± 3.0 | 30.6 ± 39.3 | <0.001 |
| | B-ALP (µg/L) | 11. ± 3.9 | 59.3 ± 84.3 | <0.001 |
| | ICTP (ng/mL) | 33.7 ± 9.9 | 49.7 ± 9.5 | <0.001 |

essere un sito elettivo per la misura del tessuto osseo in questi pazienti, visto il maggiore coinvolgimento di osso corticale nei soggetti con alterata funzione paratiroidea.

Nello studio italiano condotto da Montagnani et al, gli autori hanno potuto considerare separatamente il gruppo di soggetti con elevato turnover osseo da quelli con basso tur-

nover e hanno potuto dimostrare come AD-SoS e UBPS misurate mediante QUS alle falangi, ma non SOS e BUA misurate mediante QUS al calcagno, fossero significativamente ridotte nel gruppo ad elevato turnover (Tab. V).

In alcuni studi le misure QUS nei pazienti dialitici sono state correlate con la durata della dialisi, con il PTH, la

TABELLA VI - CORRELAZIONI TRA VARIABILI QUS E: ETÀ DIALITICA, PTH, B-ALP NEI SOGGETTI DIALITICI

| Sito | Autore | N. soggetti | Parametri QUS | Correlazione con età dialitica (p value) | Correlazione con PTH (p value) | Correlazione con B-ALP (p value) |
|----------|------------------|-------------|-------------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Falangi | Pluskiewicz (71) | 220 | AD-SoS | -0.26 (<0.01) | - | - |
| Falangi | Montagnani (8) | 98 | AD-SoS UBPS | -0.26 (<0.05) -0.31 (<0.05) | -0.28 (<0.05) -0.28 (<0.05) | -0.30 (<0.01) -0.37 (<0.01) |
| Falangi | Pluskiewicz (65) | 30 | AD-SoS | -0.55 (<0.05) | - | - |
| Falangi | Przedlacki (64) | 72 | AD-SoS | -0.41 (0.02) | -0.54 (<0.001) | -0.63 (<0.001) |
| Tibia | Foldes (73) | 71 | SOS | -0.52 (<0.0001) | -0.39 (0.0002) | - |
| Calcagno | Arici (70) | 39 | SOS BUA | n.s. n.s. | n.s. -0.38 (0.018) | - - |
| Calcagno | Peretz (69) | 30 | SOS BUA | - - | n.s. n.s. | - - |
| Calcagno | Montagnani (8) | 98 | SOS BUA Stiffness | n.s. n.s. n.s. | n.s. n.s. n.s. | n.s. n.s. n.s. |

fosfatasi alcalina (B-ALP) (Tab. VI). Mentre per le falangi e la tibia sono state riscontrate delle significative correlazioni con l'età dialitica (negative), la misura al calcagno non ha evidenziato correlazioni significative né con età dialitica, né con PTH.

Tali risultati suggeriscono che l'osso corticale si rivela più sensibile al PTH con l'aumento dell'età dialitica, mentre l'osso trabecolare sembra mostrare una resistenza all'azione del PTH nel tempo. È verosimile che in caso di resistenza al PTH, spesso associata a livelli elevati di PTH e una maggiore età dialitica, l'osso corticale, prevalente nella falange, risulti più sensibile al PTH, mostrando un decremento più evidente dei valori ultrasonografici rispetto al calcagno (8).

Pluskiewicz et al (71) in un recente studio su una larga popolazione di soggetti dializzati (N.=220) hanno individuato nell'età dialitica il fattore che maggiormente influenza la variabilità dell'AD-SoS alle falangi; altri fattori significativi nel modello multivariato sono risultati essere l'età, la durata della patologia e l'altezza. Infine, lo stesso autore ha esaminato popolazioni pediatriche (bambini e adolescenti), dimostrando come anche in questo particolare range di età i risultati della valutazione ultrasonografica alla falange siano fortemente influenzati dalla condizione patologica dei soggetti con insufficienza renale cronica trattata con emodialisi o con dialisi peritoneale (65, 66).

I dati pubblicati suggeriscono che la misura mediante QUS alla falange è un metodo semplice, non invasivo e innocuo di indagine del tessuto osseo nei pazienti dializzati. L'uso combinato di QUS alla falange e dei markers biochimici del turnover osseo consente un adeguato follow-up dei pazienti dializzati che presentano patologie o alterazio-

ni a carico dell'osso. Il dato US fornisce infatti informazioni sia sul grado di turnover osseo, come il PTH, ma anche sulla "qualità" complessiva dell'osso stesso e quindi sul rischio di frattura. Le sue modificazioni in corso di terapia, ad esempio con calcitriolo, potrebbero segnalare gli effetti ottenuti anche indipendentemente dal grado di riduzione dell'attività paratiroidea.

Test di verifica

QUS IN MEDICINA INTERNA E NEFROLOGIA

7) L'osteoporosi è un problema di grande rilevanza per la salute pubblica. Qual è lo scopo principale della diagnosi precoce e di una adeguata terapia?

- La prevenzione delle fratture vertebrali
- La prevenzione delle fratture del femore
- La prevenzione delle fratture della clavicola
- La prevenzione di tutte le fratture
- La prevenzione di tutte le patologie ossee.

8) Quale tecnica consente un adeguato monitoraggio delle terapie?

- La QCT è molto precisa, misura una reale densità volumetrica e la dose di radiazioni non è così importante
- La QUS, poiché unisce precisione ad assenza di radiazioni, cosa importante per misurazioni ripetute
- La DXA, poiché è precisa e il riposizionamento è semplice
- La DXA, perché è l'unica affidabile
- La QUS perché è la meno costosa.

9) Le misure QUS nei pazienti uremici sono:

- a. Sempre inferiori al normale
- b. Sempre superiori al normale
- c. Variabili
- d. Normali in predialisi, inferiori dopo l'inizio della dialisi
- e. Migliorano dopo l'inizio del trattamento sostitutivo dialitico.

10) Nei pazienti uremici le falangi sono un sito di elezione per la tecnica QUS perché:

- a. Per il coinvolgimento principale di osso corticale
- b. Perché a valle della FAVI, escludendone quindi l'influenza
- c. Perché di facile accesso
- d. Perché è un sito meno traumatizzante
- e. Perché altri siti non sono specifici.

11) La patologia ossea del dializzato può essere monitorata correttamente con:

- a. Markers del turnover osseo associati a QUS
- b. Esami biumorali e DXA
- c. Solo con la biopsia ossea
- d. Markers biumorali e DXA
- e. DXA.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Conclusioni

L'ultrasonografia ossea quantitativa rappresenta quindi un valido supporto alla clinica nello studio di tutte quelle patologie che coinvolgono il tessuto osseo in cui la sola determinazione della massa ossea non sembra essere sufficiente per completare il quadro clinico/anamnestico del paziente e determinare completamente la compromissione del tessuto in relazione alla sua fragilità e al suo rischio di frattura. Come è stato documentato, la versatilità della metodica la rende applicabile a tutta la popolazione: donne, uomini, bambini, neonati e prematuri.

La metodica ultrasonografica per lo studio del tessuto osseo risponde inoltre ai requisiti richiesti dalla disposizione europea, la Direttiva Europea 97/43/Euratom del 30/6/97 recepita recentemente in Italia con il Decreto Legislativo "Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche" del 26/5/2000, n. 187 - art. 3.1. che impone di utilizzare «.. tecniche alternative disponibili, che si propongono lo stesso obiettivo, ma che non comportano un'esposizione alle radiazioni ionizzanti [...]».

Poiché il nefrologo si confronta quotidianamente con le problematiche connesse alla patologia ossea del paziente uremico, disporre di una metodica precisa, di semplice uti-

lizzo e comodamente ripetibile, quale la QUS, potrebbe consentire un più adeguato monitoraggio e trattamento di questa invalidante complicità del trattamento sostitutivo.

Riassunto

La ultrasonografia quantitativa (QUS) è stata introdotta negli ultimi anni per la valutazione della condizione del tessuto osseo nella pratica clinica. I metodi correntemente disponibili effettuano la misura di trasmissione dell'impulso ultrasonoro attraverso siti scheletrici periferici: falange e calcagno.

La tecnica ha suscitato l'interesse dei clinici per la sua semplicità, portabilità, l'assenza di radiazioni ionizzanti, ma principalmente perché in grado di fornire informazioni sul tessuto osseo relative alla elasticità e alla struttura, differenti quindi dalla densità minerale ossea, comunemente misurata mediante le tecniche basate sui raggi X (Single Energy X-ray Absorptiometry, SXA, Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA, Quantitative Computed Tomography, QCT).

Molti studi hanno validato la metodica in termine di precisione, discriminazione dei soggetti osteoporotici con fratture in varie sedi scheletriche, determinazione prospettica del rischio di frattura da osteoporosi.

Negli ultimi tempi l'utilizzo della tecnica QUS si è rivolto anche a popolazioni diverse da quella osteoporotica: molti studi sono stati condotti su popolazioni pediatriche, in relazione alle patologie del metabolismo minerale e osseo; su popolazioni neonatali, in relazione alla valutazione della osteopenia della prematurità; su popolazioni femminili che seguono terapie osteotrofiche; su popolazioni maschili osteoporotiche. Inoltre numerosi studi condotti su pazienti dializzati hanno dimostrato l'efficacia della QUS alla falange nel rilevare condizioni patologiche del tessuto osseo in relazione al trattamento dialitico cronico, in particolare distinguendo le anomalie dovute all'elevato o al ridotto turnover osseo e rilevando la gravità della compromissione del tessuto.

La metodica QUS rappresenta quindi un valido supporto alla clinica nello studio di tutte quelle patologie che coinvolgono il tessuto osseo e il suo metabolismo.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Giuseppe Guglielmi
Radiologia IRCCS Ospedale
"Casa Sollievo della Sofferenza"
Viale Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo (FG)
e mail: guglielmi_g@hotmail.com

Bibliografia

1. Hans D, Njeh CF, Genant HK, Meunier PJ. Quantitative ultrasound in bone status assessment. *Rev Rhum* 1998; 65:7-9.
2. Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Gluer CC, Genant HK. Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. London UK, Martin Duniz Ltd ed., 1999.
3. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 511-4.
4. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predict fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629-34.
5. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363: 197-202.
6. Mele R, Masci G, Ventura V, de Aloysio D, Bicocchi M, Cadossi R. Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 550-7.
7. Roben P, Barkmann R, Ullrich S, Gause A, Heller M, Glüer C-C. Assessment of phalangeal bone loss and erosions in patients with rheumatoid arthritis by quantitative ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 670-7.
8. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in uremic patients. *J Clin Densitom* 1999; 2: 389-95.
9. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 241-7.
10. Luisetto G, Camozzi V, de Terlizzi F. Use of quantitative ultrasonography in differentiating osteomalacia from osteoporosis: preliminary study. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 251-6.
11. Pluskiewicz W, Nowakowska J. Bone status after long-term anticonvulsant therapy in epileptic patients: evaluation using quantitative ultrasound of calcaneus and phalanges. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 553-8.
12. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, et al. Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. *Pediatr Res* 2003; 54: 125-36.
13. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Graphic trace analysis of ultrasound at the phalanges may differentiate between subjects with primary hyperparathyroidism and with osteoporosis: a pilot study. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 222-7.
14. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, de Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3-21 years. *Pediatr Res* 2001; 49: 713-8.
15. Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, et al. German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 55-61.
16. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Mangeri M, Monaco R, Gennari L, Gennari C. Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men. *J Clin Densitom* 2001; 4: 231-7.
17. Zitzmann M, Brune M, Vieth V, Nieschlag E. Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. *Bone* 2002; 31: 422-9.
18. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound (QUS) for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 307-15.
19. Passeri G, Pini G, Troiano L, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5109-15.
20. C. Wüster, Albanese C, de Aloysio D, et al. Phalangeal osteosonography study (PhOS): age related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1603-14.
21. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: result of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 321-30.
22. Cadossi R, Canè V. Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal metaphysis of the second phalanx of pigs: an in vitro study. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 196-206.
23. de Terlizzi F, Battista S, Cavani F, Canè V, Cadossi R. Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2458-66.
24. Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, Sakata S, Heller M, Glüer C-C. Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound in vivo. *Osteoporosis Int* 2002; 11: 745-55.
25. Guglielmi G, Njeh C, de Terlizzi F, et al. Phalangeal quantitative ultrasound, phalangeal morphometric variables, and vertebral fracture discrimination. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 469-77.
26. Njeh CF, Richards A, Boivin CM, Hans D, Fuerst T, Genant HV. Factors influencing the speed of sound through the proximal phalanges. *J Clin Densitom* 1999; 2: 241-9.
27. Glüer C-C, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 46-52.
28. McKelvie ML, Palmer SB. The interaction of ultrasound with cancellous bone. *Phys Med Biol* 1991; 36: 1331-40.
29. Nicholson PHF, Bouxsein ML. Quantitative ultrasound does not reflect mechanically induced damage in human cancellous bone. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2467-72.
30. Nicholson PHF, Muller R, Lowet G, et al. Do quantitative ultrasound measurements reflect structure independently of density in human vertebral cancellous bone? *Bone* 1998; 23: 425-31.
31. Hans D, Wu C, Njeh CF, et al. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 18-23.
32. Cavani F, Fini M, de Terlizzi F, et al. Effect of trabecular orientation on mechanical resistance and ultrasound propagation in specimens of equine vertebrae. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1777-85.
33. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-21.
34. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, et al. Phalangeal bone density and hip fracture risk. *Arch Intern Med* 1997; 157: 433-8.
35. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. *Instr Course Lect* 1996; 45: 387-99.
36. Camozzi V, Lumachi F, Mantero F, Piccolo M, Luisetto G. Phalangeal quantitative ultrasound technology and dual energy X-ray densitometry in patients with primary hyperparathyroidism: influence of sex and menopausal status. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 602-8.
37. van den Bergh JP, Noordam C, Thijssen JM, Otten BJ, Smals AG, Hermus AR. Measuring skeletal changes with calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adults: the influence of size and location of the region of interest. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 970-9.
38. Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, et al. A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites. *J Clin Densitom* 2002; 3: 1-7.
39. Nemet D, Dolfin T, Wolach B, Eliakim A. Quantitative ultrasound measurements of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 736-40.
40. Luis O, Moreels X, Osteaux M. Reproducibility of phalanx osteosonography and relation with forearm peripheral quantitative computed tomography: single finger versus average measurement on the last four fingers. *Eur J Radiol* 1998; 28: 270-5.
41. Guglielmi G, Cammisà M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I,

- Carnevale V, Fusilli S. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Eur Radiol* 1999; 9: 1632-7.
42. Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 203-10.
43. Drozdowska B, Pluskiewicz W, de Terlizzi F. The usefulness of quantitative ultrasound at the hand phalanges in the detection of the different types of nontraumatic fractures. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1545-50.
44. Rosenthal L, Tenehouse A, Camijns J. A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in 1000 women. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 402-6.
45. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995; 1: 243-9.
46. National Osteoporosis Society. The use of quantitative ultrasound in the management of osteoporosis. Position statement of 31th January 2002.
47. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Quantitative ultrasound at the phalanges in healthy italian men. *Osteop Int* 2000; 11: 499-504.
48. Drozdowska B, Pluskiewicz W. Skeletal status in males aged 7-80 years assessed by quantitative ultrasound at the hand phalanges. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 295-300.
49. Ekman A, Michaelsson K, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Mallmin H. Dual X-ray absorptiometry of hip, heel ultrasound, and densitometry of fingers can discriminate male patients with hip fractures from controls subjects: a comparison of four different methods. *J Clin Densitom* 2002; 5: 79-85.
50. Mauloni M, Rovati LC, Cadossi R, de Terlizzi F, Ventura V, de Alysio D. Monitoring bone effect of transdermal hormone replacement therapy by ultrasound investigation at the phalanx. A four year follow up study. *Menopause* 2000; 7: 402-12.
51. Machado ABC, Ingle BM, Eastell R. Monitoring alendronate therapy with QUS and dual X-ray absorptiometry (DXA). ASBMR meeting, Sept. 1999.
52. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C. Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 303-7.
53. Giorgino R, Lorusso D, Paparella P. Ultrasound bone densitometry and 2-year hormonal replacement therapy efficacy in the prevention of early postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1996; 6 (Suppl 1): S341.
54. Gambacciani M, de Aloysio D, Elia D, van der Mooren MJ, Hadji P, Wuester C. Quantitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 47 (2): 139-49.
55. Halaba Z, Pluskiewicz W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanges of the hand. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 1331-5.
56. Gimeno Ballester J, Azcona San Julian C, Sierrasesumaga Ariznabarreta L. Bone mineral density determination by osteosonography in healthy children and adolescents: normal values. *Ann Esp Pediatr* 2001; 54: 540-6.
57. Littner Y, Mandel D, Francis BM, Dollberg S. Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. *J Pediatr Endocrinol & Metab* 2003; 16: 43-7.
58. Filosa A, de Terlizzi F, Antonelli F. Osteosonografia in pazienti talassemici: un nuovo approccio per la valutazione dell'osteoporosi. Congresso Nazionale della Società Italiana Pediatria. Bologna 1999.
59. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D, Gennari C. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 129-32.
60. Gonnelli S, Montagnani A, Cepollaro C, et al. Quantitative ultrasound and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 255-60.
61. Taccari E, Sensi F, Spadaro A, Riccieri V, Rinaldi T. Ultrasound measurements at the proximal phalanges in male patients with psoriatic arthritis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 412-6.
62. Pluskiewicz W, Nowakowska J. Bone status after long-term anticonvulsant therapy in epileptic patients: evaluation using quantitative ultrasound of calcaneus and phalanges. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 553-8.
63. Rico H, Aguado F, Revilla M, Villa LF, Martin J. Ultrasound bone velocity and metacarpal radiogrammetry in hemodialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20:103-6.
64. Przedlacki J, Pluskiewicz W, Wieliczko M, et al. Quantitative ultrasound of phalanges and dual-energy X-ray absorptiometry of forearm and hand in patients with end-stage renal failure treated with dialysis. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 1-6.
65. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, et al. Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 353-7.
66. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, et al. Skeletal status in children and adolescents with chronic renal failure before onset of dialysis or on dialysis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 283-8.
67. Kann P, Gaul P, Wandel E, Renschin G, Beyer J. Apparente phalangeale Ultrashalltransmission-Gewindigkeit und periphere Knochenmineralsalzdichte bei Hamodialysepatienten. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 24: 389-92.
68. Taal MW, Cassidy MJD, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1917-21.
69. Peretz A, Penaloza A, Mesquita M, et al. Quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurements of the calcaneus in patients on maintenance hemodialysis. *Bone* 2000; 27: 287-92.
70. Arici M, Ertuk H, Altun B. Bone mineral density in haemodialysis patients: a comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1847-51.
71. Pluskiewicz W, Przedlacki J, Drozdowska B, Włodarczyk D, Matuszkiewicz-Rowinska J, Adamczyk P. Quantitative ultrasound at hand phalanges in adults with end-stage renal failure. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30 (4): 455-9.
72. Malluche HH, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
73. Foldes AJ, Arnon E, Propovtzer MM. Reduced speed of sound in tibial bone of hemodialysed patients: association with serum PTH level. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1318-21.