



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA  
E REGGIO EMILIA**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA  
CATTEDRA DI GERIATRIA E GERONTOLOGIA

**Valutazione degli outcomes clinici e  
funzionali di pazienti anziani con  
osteoporosi**

Relatore: prof. Gianfranco Salvioli

Correlatore: Dr. Chiara Mussi

Tesi di laurea di Alessandra Minnucci

**Anno Accademico 2004/ 2005**



# INDICE

<b>1. Introduzione</b>	pag. 4
1.1 Definizione e Fattori di Rischio	pag. 5
1.2 Disabilità da osteoporosi	pag. 19
1.3 Metodiche per la diagnosi di osteoporosi	pag. 28
1.4 Terapia dell'osteoporosi	pag. 31
<b>2. Materiali e Metodi</b>	pag. 43
2.1 Casistica	pag. 43
2.2 Protocollo di studio	pag. 44
<b>3. Analisi Statistica</b>	pag. 67
<b>4. Risultati</b>	pag. 68
<b>5. Discussione</b>	pag. 80
<b>6. Bibliografia</b>	pag. 89

## 1. INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia di grande impatto sociale che, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione e del conseguente aumento delle sue complicanze, prime fra tutte le fratture femorali e vertebrali, sta assumendo una sempre maggiore importanza.

Si stima che attualmente negli Stati Uniti 10 milioni di soggetti, dei quali 8 milioni sono donne, siano già affetti da osteoporosi ed almeno 34 milioni siano in una condizione di osteopenia.(1)

Lo studio ESOPPO, indagine epidemiologica sulla diffusione dell'osteoporosi in Italia, ha evidenziato che il 23% delle donne dopo i 40 anni e il 14% degli uomini sopra i 60 anni è affetto da questa malattia, mentre nella stessa fascia di età l'osteopenia riguarda il 42% delle donne e il 34% degli uomini.

Considerando l'andamento demografico del nostro paese, l'osteoporosi è destinata a diffondersi sempre di più. L'Italia è infatti al primo posto nella classifica dei paesi più vecchi del mondo con oltre il 18% di ultrasessantacinquenni e quasi il 4% di ultra ottantacinquenni.(2)

## 1.1 DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO

L'osteoporosi è stata recentemente definita come una patologia scheletrica caratterizzata dalla compromissione della forza ossea che predispone un soggetto ad un aumentato rischio di frattura.

La forza ossea dipende dalla densità minerale ossea (BMD) e dalla qualità ossea (macro e microarchitettura, turnover, accumulo di microdanni, grado di mineralizzazione) (3).

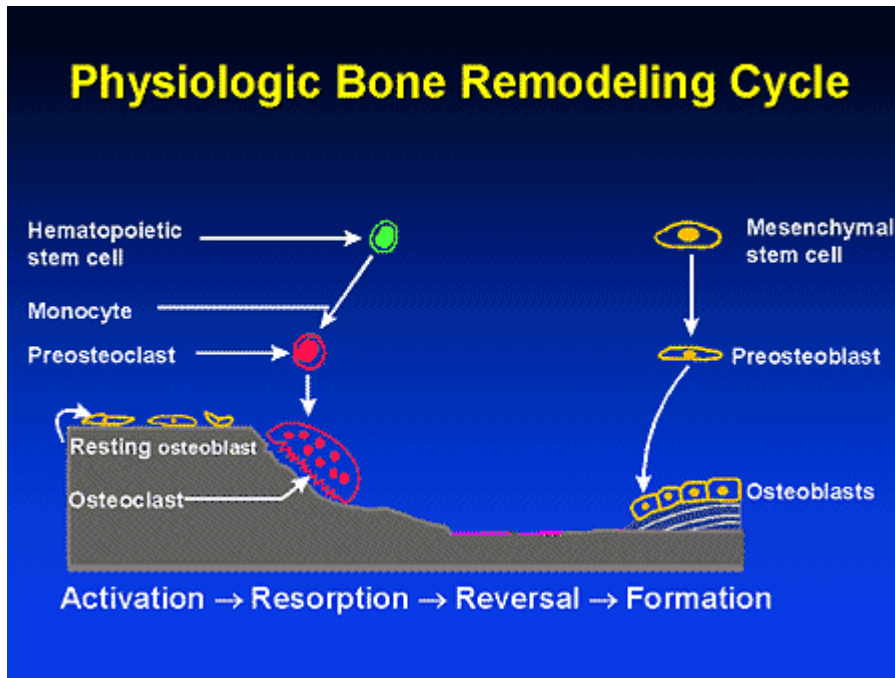
L'invecchiamento è associato sia ad una diminuzione della massa ossea che ad un deterioramento della microarchitettura sia dell'osso corticale quanto di quello spugnoso(4) ed è per questo considerato uno dei principali fattori di rischio per osteoporosi (tabella 1.1.1).

**Tabella 1.1.1. Osteoporosi: fattori di rischio.**

<b>Fattori di rischio non modificabili</b>	<b>Fattori di rischio modificabili</b>
Età	Insufficienza di ormoni sessuali
Sesso	Inadeguato apporto di calcio
Razza	Inadeguato apporto di vitamina D
Storia familiare di osteoporosi	Peso
	Attività fisica
	Abitudine tabagica e alcolica
	Uso cronico di corticosteroidi

Per una migliore comprensione si richiama brevemente il ciclo del rimodellamento osseo che è un processo sistematico mediante il quale l'osso preesistente viene sostituito da osso nuovo attraverso l'azione coordinata di gruppi di osteoblasti e osteoclasti. (figura 1.1.1.)

Figura 1.1.1.Rimodellamento osseo



- 1)attivazione: i precursori mononucleati, che derivano dai monociti del circolo, si uniscono sulla superficie per formare gli osteoclasti polinucleati.
- 2)riassorbimento: gli osteoclasti degradano i componenti organici e inorganici della matrice ossea.
- 3)inversione: gli osteoclasti scompaiono, probabilmente morendo per apoptosi.
- 4)deposizione: gruppi di osteoblasti seguono gli osteoclasti e, sulla superficie, depongono unità di osso lamellare, mentre a livello corticale depongono lamelle concentriche.

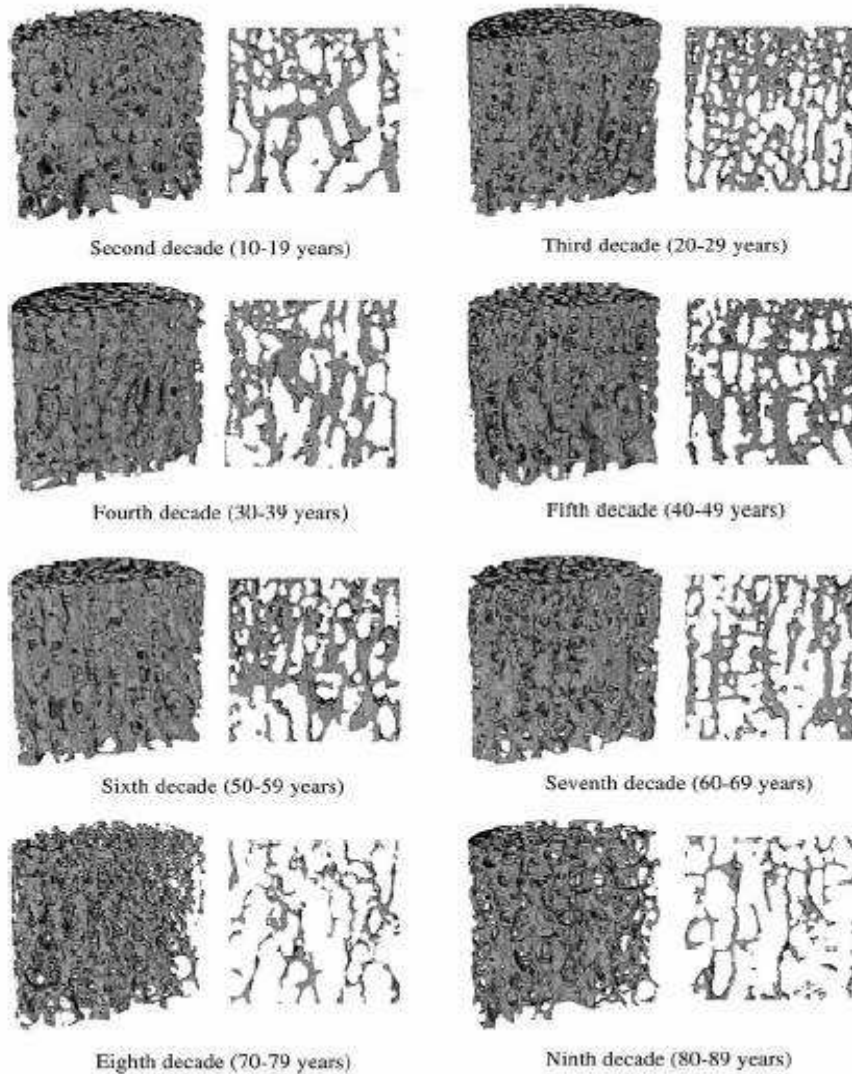
.

Il bilancio fra la quantità di osso che viene rimossa durante il riassorbimento e la quantità di osso che viene nuovamente depositata, quando integrata su un adeguato numero di eventi di rimodellamento, determina se c'è una perdita o un guadagno netto di osso in un particolare distretto scheletrico.

#### Modificazioni dell'osso età-correlate.

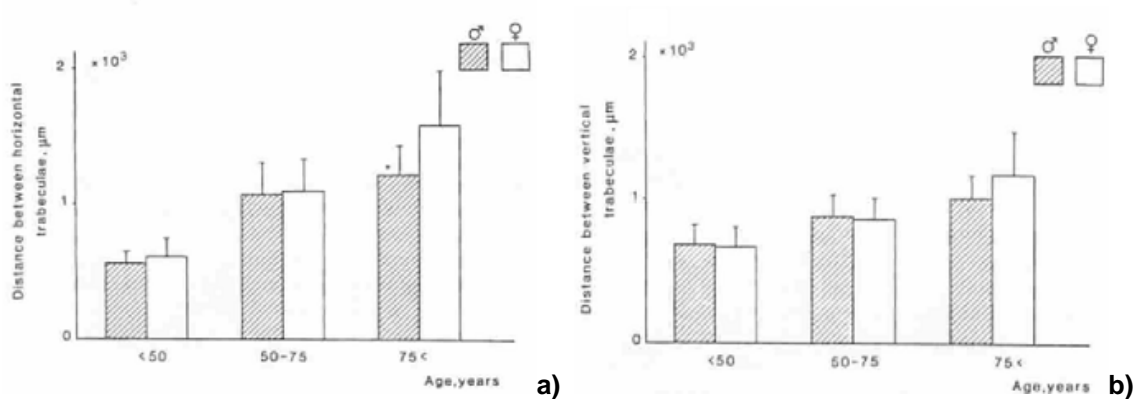
Con l'aumentare dell'età si verificano numerosi cambiamenti nel processo di rimodellamento osseo che portano ad un aumento della porosità e ad un indebolimento della struttura.(figure1.1.2 - 1.1.3 – 1.1.4 – 1.1.5)

**Figura 1.1.2. Cambiamenti nell'organizzazione trabecolare ossea legati all'invecchiamento**



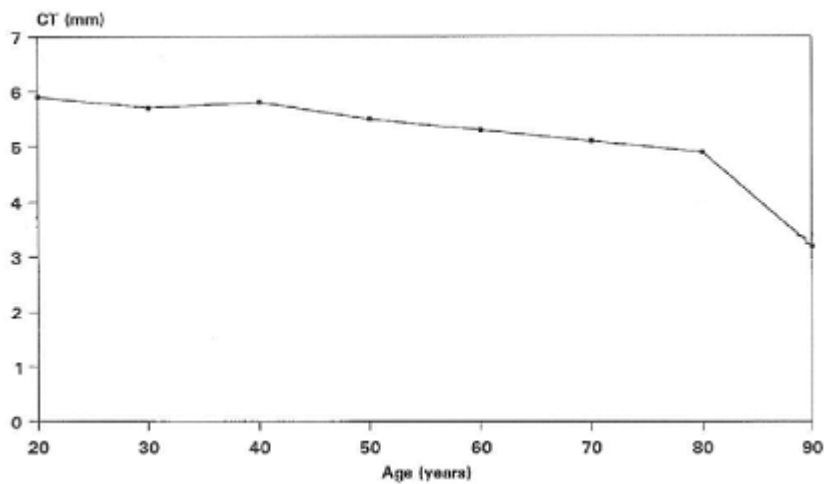
Si verifica un assottigliamento delle trabecole ossee legato a) ad una diminuzione del reclutamento degli osteoblasti b) ad una diminuzione della capacità di deporre matrice da parte degli osteoblasti stessi. Gli effetti negativi di questo assottigliamento sono in parte compensati dal fatto che si verifica una contemporanea riduzione del riassorbimento.(3)(5)

**Figura 1.1.3. Distanza fra le trabecole orizzontali (a) e verticali (b).**



L'invecchiamento comporta un progressivo allontanamento fra le trabecole (oltre che un loro assottigliamento) determinando così un ulteriore indebolimento dell'architettura ossea.(3)(5)

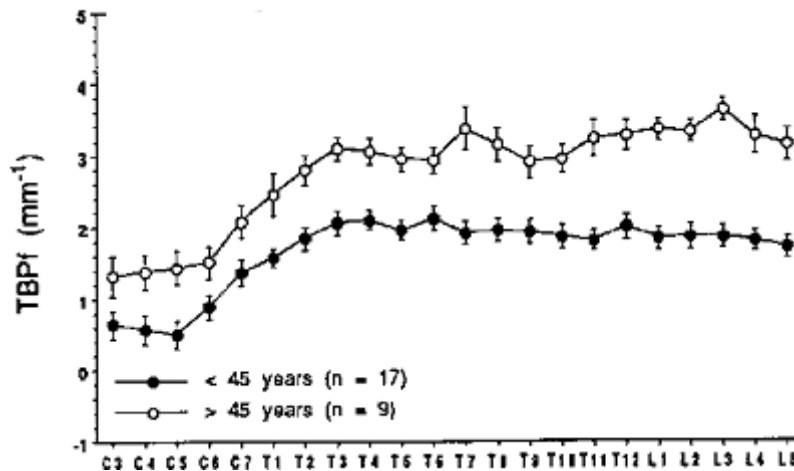
**Figura 1.1.4. Assottigliamento della corticale ossea correlato al progredire dell'età**



A livello corticale si verifica una riduzione dell'area occupata dalle lamelle concentriche di osso, dello spessore delle pareti degli osteoni e delle loro connessioni mentre c'è un aumento del numero e del diametro dei canali di Havers e del numero di cavità di riassorbimento, che rimangono vuote.(3)(5)



Figura 1.1.5. Grado di interconnessione trabecolare.



Il grafico mostra come con il progredire dell'età vi sia una diminuzione dell'interconnessione trabecolare a livello vertebrale, in particolare nella zona lombare (5)

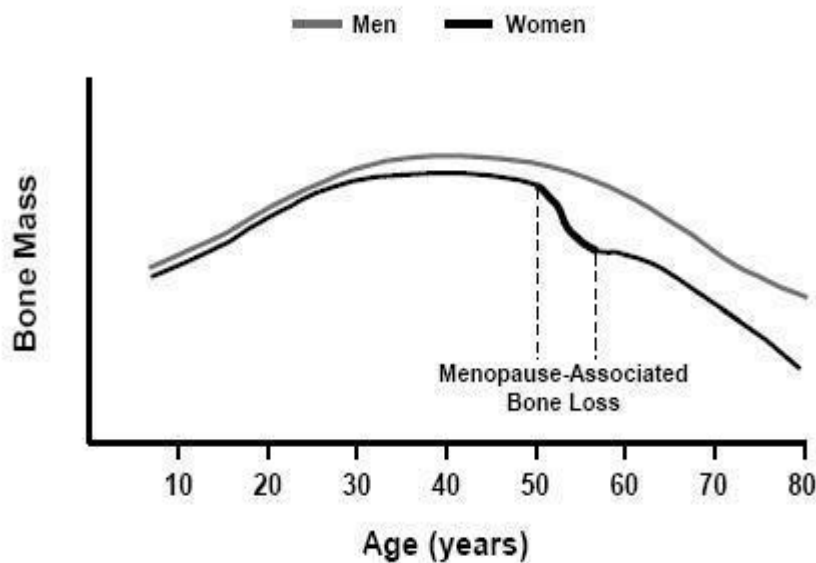
L'età è un fattore di rischio non modificabile per lo sviluppo dell'osteoporosi.

A causa dell'aumento dell'aspettativa di vita per gli uomini, si prospetta un marcato aumento della prevalenza dell'osteoporosi maschile nei prossimi decenni, anche se l'osteoporosi e le sue complicanze sono più comuni nelle donne.(3)

#### Modificazioni dell'osso correlate alla menopausa

Nella donna la perdita di massa ossea avviene con lo stesso meccanismo dell'uomo fino alla menopausa, quando si verifica una brusca accelerazione del tasso di perdita e di turnover osseo (figura 1.1.6.). Tutto ciò può essere prevenuto con la somministrazione di una terapia estrogenica sostitutiva, ma riprende se tale terapia viene sospesa.

Figura 1.1.6. Massa ossea in relazione a sesso ed età

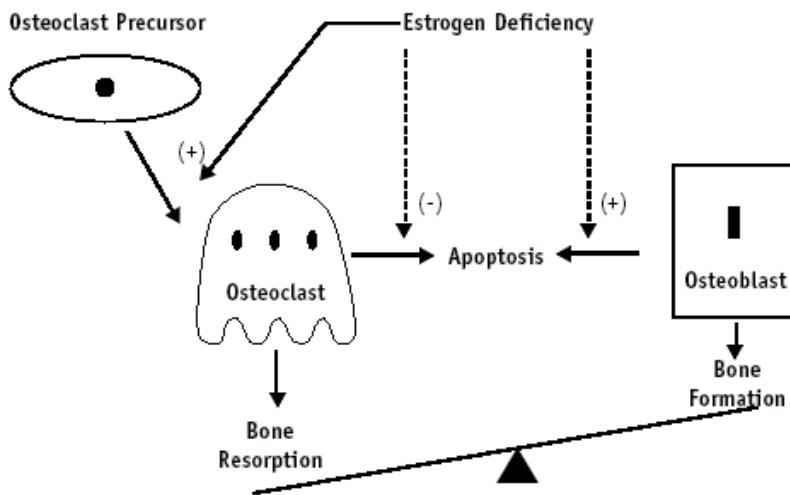


Negli uomini dopo i 40 anni il tasso di diminuzione della massa ossea è dello 0.5% annuo, mentre nelle donne dopo la menopausa è del 2%-3% e continua ad essere tale per i successivi 5-10 anni, trascorsi i quali rallenta nuovamente. (5)(6)

Gli estrogeni giocano un ruolo importante nel mantenere la massa ossea nelle donne adulte rallentando il rimodellamento e mantenendo il giusto bilancio fra osteoblasti e osteoclasti.

Quando si riduce la concentrazione di estrogeni, si ha l'aumento dell'attivazione di nuove unità di rimodellamento osseo. Il riassorbimento di osso da parte degli osteoclasti crea una cavità sulla superficie e questo assottigliamento localizzato determina un punto di debolezza nella rete di tessuto che forma la struttura. In aggiunta a questa immediata diminuzione della forza ossea, nelle donne con carenza di estrogeni gli osteoclasti scavano cavità più profonde che gli osteoblasti non riescono a colmare completamente, fenomeno che porta ad un bilancio negativo del rimodellamento (figura 1.1.7).

**Figura 1.1.7. Patofisiologia dell'osteoporosi post menopausale: impatto della mancanza di estrogeni**



La mancanza di estrogeni comporta una aumentata differenziazione dei pre osteoclasti, una diminuzione dell'apoptosi degli osteoclasti ed un aumento di quella degli osteoblasti, determinando un bilancio negativo del rimodellamento osseo.(7)

La combinazione dell'aumento del rimodellamento e del bilancio negativo dello stesso è la base del rapido declino della massa ossea che segue la menopausa. L'eccessiva perdita di osso risultante dalla carenza estrogenica è considerata il più importante fra i diversi fattori di rischio che determinano un aumento del rischio di osteoporosi nella donna (8).

#### Modificazioni dell'osso legate alla storia familiare

L'osteoporosi è una patologia complessa al cui sviluppo possono contribuire aspetti della storia familiare sia di tipo ambientale che genetico. Studi su gemelli e relative famiglie hanno suggerito che fattori genetici rendono ragione di almeno l'85% della variabilità della BMD, sia per quanto riguarda il raggiungimento del picco di massa scheletrica durante l'accrescimento, sia per quanto riguarda la perdita di massa ossea durante l'invecchiamento.

L'appartenenza ad una famiglia contribuisce a determinare caratteristiche antropometriche come il peso e l'altezza, ma anche lo stile di vita che comprende abitudini alimentari, livello di attività fisica, consumo di alcool e fumo, attenzione alla salute.

#### Modificazioni dell'osso legate al peso e alla composizione corporea

Il peso meccanico è il principale stimolo ambientale per la regolazione della massa ossea.

L'inadeguata attività fisica, infatti, è considerata uno dei maggiori fattori di rischio per osteoporosi in quanto contribuisce allo sviluppo di una bassa BMD (9)(10)(11).

Le numerose evidenze ottenute da recenti studi individuano nell'osteocita, la terza tipologia cellulare presente nella matrice ossea, la cellula bersaglio attraverso la quale gli stimoli meccanici vengono tradotti in segnali chimici che si propagano sulla superficie degli osteoblasti (figura 1.1.8. a) (12).

Diversi studi clinici condotti sia su soggetti di sesso maschile che su donne in pre e postmenopausa, evidenziano come il maggior peso sia un fattore protettivo contro la perdita ossea in tutte le localizzazioni scheletriche, in particolare a livello spinale e femorale (13)(14)(15).

Oltre al peso, però, occorre valutare la composizione corporea in quanto massa magra e massa grassa hanno una diversa incidenza nella regolazione della massa ossea a seconda del sesso e dell'età.

Alcuni studi, condotti valutando la composizione corporea e la densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) con densitometria ossea computerizzata, evidenziano come la massa magra sia il più significativo fattore determinante la BMD nelle donne in pre menopausa e che la massa grassa

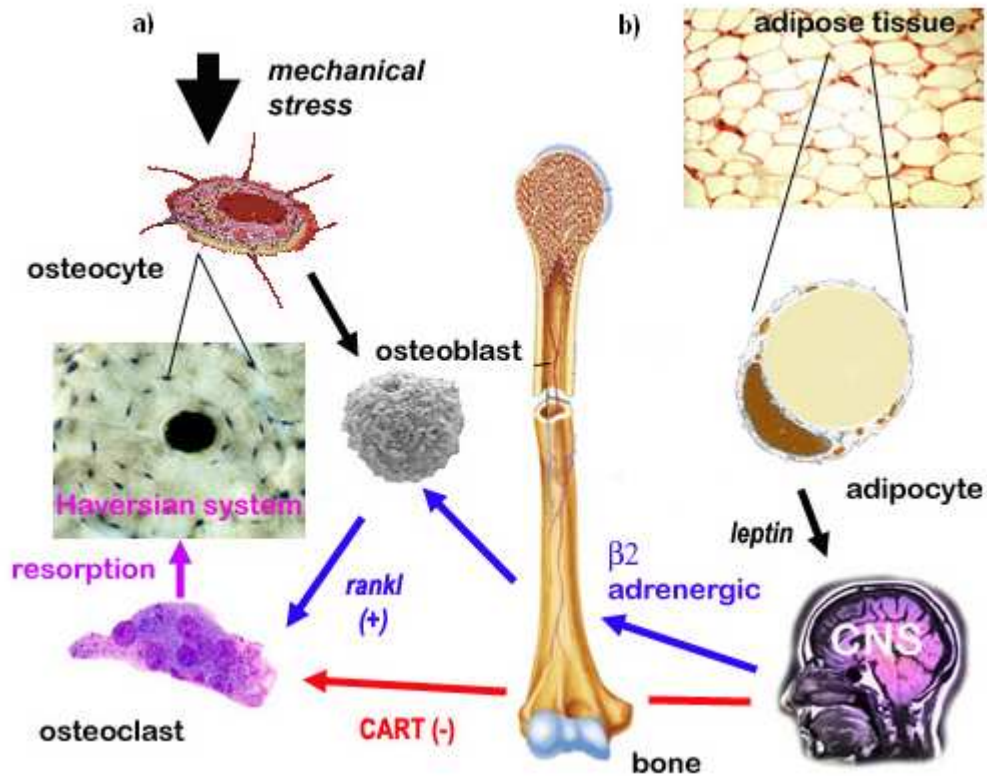
assuma un ruolo più incisivo nel mantenere la densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) nelle donne in post menopausa (16)(17).

Quest'ultima affermazione viene supportata anche dal fatto che fra le donne in post menopausa quelle sane hanno una massa grassa maggiore rispetto a quelle con osteoporosi (18).

La massa magra sembra comunque mantenere un ruolo importante nelle donne in post menopausa che praticano una costante attività fisica rispetto a quelle che conducono una vita sedentaria (15).

L'associazione negativa fra una bassa massa grassa e la BMD è presente in entrambi i sessi, anche se nelle donne è più marcata, probabilmente perché, in caso di bassa massa grassa, alla diminuzione post menopausale degli estrogeni si aggiunge la diminuzione del tasso di conversione degli androgeni in estrogeni che avviene nel tessuto adiposo (13).

Figura 1.1.8. Modificazioni dell'osso legate al peso meccanico (a) e alla composizione corporea (b).



**a)** Gli osteociti possiedono un'organizzazione canalicolare all'interno della porosità ossea che media la loro funzione di meccanosensori. Lo sforzo attiva il flusso del liquido interstiziale che determina l'inizio sia di segnali elettrocinetici sia di segnali meccanici. Il conseguente rilascio di molecole come IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor), Prostaglandine-sintetasi, PGE2 e ossido nitrico, contribuisce a determinare risposte metaboliche coordinate nelle popolazioni cellulari vicine (19).

**b)** La leptina, che viene prodotta dal tessuto adiposo, determina un segnale osteogenetico sia attivando la trasmissione β2 adrenergica, che stimola l'attività osteoblastica, sia inducendo il neuropeptide ipotalamico CART (Cocain Amphetamine Related Transcript) che inibisce l'osteoclastogenesi. (12)

### Modificazioni dell'osso legate al metabolismo del calcio e alla vitamina D

I componenti minerali dell'osso consistono principalmente in cristalli di idrossiapatite che sono composti per il 40% da calcio e per il 60% da fosfato (20).

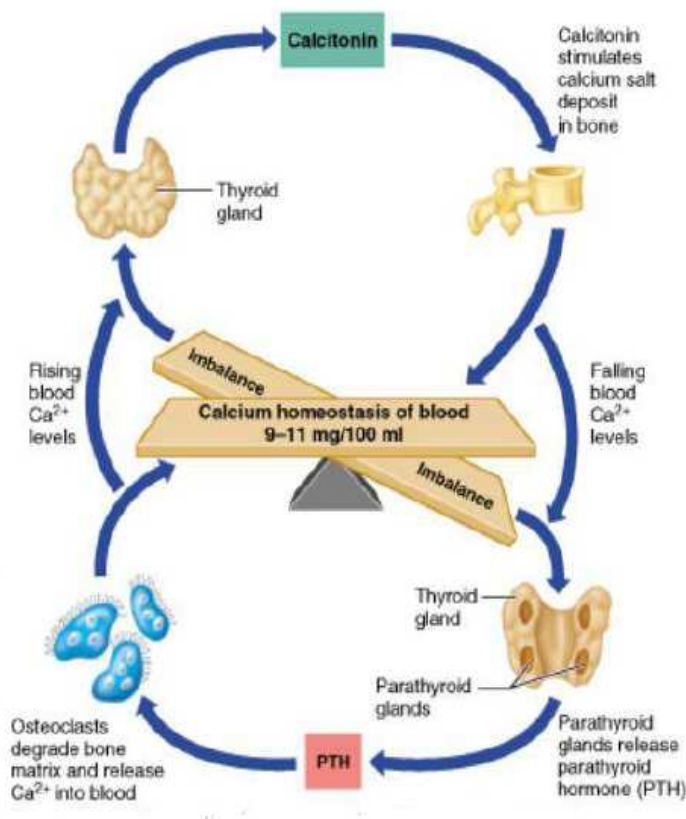
E' quindi molto importante il mantenimento di adeguati livelli di questi componenti.

La vitamina D, ovvero il suo metabolita attivo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ha un ruolo predominante nell'aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo provenienti dalla dieta. In assenza di un consono introito di calcio alimentare vengono mobilizzate le riserve scheletriche per mantenere adeguati livelli di calcio ematico (9)(14)(21). Negli adulti una carenza di vitamina D o una diminuzione del calcio alimentare possono quindi causare o esacerbare l'osteoporosi.

Oltre all'azione calciotropica, la vitamina D prende parte a numerosi altri processi come la differenziazione cellulare. Nel tessuto scheletrico fa aumentare il numero di osteoclasti inducendo la maturazione dei pre-osteoclasti; inoltre regola l'attività degli osteoblasti. Questi ultimi esprimono recettori specifici per la vitamina D che agisce direttamente modificando la trascrizione di alcuni geni. E' quindi attraverso un'integrata serie di effetti a diversi livelli che si pensa che la vitamina D preservi e mantenga l'integrità dei tessuti mineralizzati .

La carenza di vitamina D può essere dovuta ad una inadeguata esposizione a raggi solari, ad un inadeguato apporto alimentare o ad un alterato assorbimento(22)

**Figura 1.1.9 Omeostasi del calcio.**



I recettori presenti nelle ghiandole paratiroidi rispondono a diminuite concentrazioni di calcio ematico aumentando la produzione di paratormone(PTH). Il PTH induce i preosteoclasti a maturare in osteoclasti. La loro azione di dissolvere la matrice ossea e rilasciare calcio nello spazio extracellulare aumenta la porosità dello scheletro. Il PTH stimola il riassorbimento tubulare del calcio a livello renale, ma causa anche una perdita di fosforo nelle urine. Questa fosfaturia PTH indotta causa un abbassamento del fosforo sierico, rendendo inadeguato, per il mantenimento di una normale mineralizzazione, il rapporto calcio fosforo con serie conseguenze sullo scheletro. (23)(24)

**Fattori di rischio ambientali.**

Anche alcuni stili di vita come l'uso abituale di tabacco ed alcool influiscono negativamente sulla BMD (25)(26).

Studi effettuati in vitro e su animali evidenziano come la nicotina e gli altri componenti del tabacco inducano una depressione sull'attività degli osteoblasti (misurata attraverso i livelli di osteocalcina) sia direttamente che attraverso modificazioni ormonali.(27)

Una metaanalisi di 10 studi su donne in pre menopausa ha rilevato che l'osteocalcina (quindi l'attività osteoblastica), i livelli sierici di vitamina D e la massa corporea fossero inversamente proporzionali al numero di sigarette fumate, tutti fattori di rischio per l'osteoporosi (26).



### L'osteoporosi secondaria

Diverse patologie e l'uso di alcuni farmaci sono spesso associati a osteoporosi sia negli uomini che nelle donne (tabella 1.1.2.) (28).

**Tabella 1.1.2. Osteoporosi secondaria**

<b>Patologie endocrine e metaboliche</b>	Acromegalia, morbo di Cushing, ipercalciuria, iperparatiroidismo, ipogonadismo, anoressia nervosa, prolattinoma, acidosi tubulare renale, diabete mellito di tipo 1, insufficienza di vitamina D
<b>Disordini ematologici</b>	Malattia di Gaucher, emofilia, omocistinuria, leucemia, linfoma, mieloma multiplo, anemia perniziosa, talassemia.
<b>Immobilizzazione</b>	Sindrome da immobilizzazione
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Celiachia, patologie epatiche croniche, gastrectomia, emocromatosi, patologia infiammatoria intestinale, nutrizione parenterale, cirrosi biliare primaria
<b>connettivopatie</b>	Amiloidosi, sindrome di Ehler-Danlos, sindrome di Marfan, osteogenesi imperfetta
<b>Patologie reumatologiche</b>	Artrite reumatoide, spondilite anchilosante
<b>Farmaci</b>	Glucocorticoidi, adenocorticotropina, alcool (eccessivo), anticonvulsivanti, ciclofosfamide, ciclosporina, eparina, litio, metotrexate, tamoxifene (pre menopausa), tiroxina (dosi sovralfisiologiche)

I farmaci che più frequentemente inducono osteoporosi sono i corticosteroidi (CIOP).

Questa classe di farmaci è ampiamente utilizzata, soprattutto nell'anziano, per la terapia di patologie croniche. Dosi sovralfisiologiche di corticosteroidi portano ad una rapida perdita ossea entro i primi tre o sei mesi di utilizzo. Anche i corticosteroidi inalati possono portare ad una perdita ossea. L'osso trabecolare è solitamente affetto più precocemente e più severamente di quello corticale. I corticosteroidi alterano il meccanismo di riassorbimento e rideposizione ossea che normalmente si verifica nell'organismo.

Essi portano ad un aumento del riassorbimento osseo riducendo l'assorbimento di calcio dall'intestino, aumentando l'escrezione del calcio urinario e inibendo la produzione di estrogeni e testosterone.

I corticosteroidi deprimono la formazione ossea inibendo la replicazione degli osteoblasti e la loro aderenza alla matrice ossea, diminuendo la sintesi di collagene osseo e incrementando l'apoptosi degli osteoblasti.(29)

Alla luce di tutti i fattori considerati possiamo comprendere come gli anziani siano particolarmente esposti a rischio di osteoporosi e delle sue conseguenze. L'invecchiamento porta ad una variazione della composizione corporea con diminuzione della massa magra. Patologie acute e croniche possono portare ad una involontaria perdita di peso. La demenza e la depressione, le alterazioni del tratto gastrointestinale, la disabilità funzionale e un abbassamento dello status socio economico possono contribuire ad una alterazione dello stato nutrizionale, con un inadeguato apporto di calcio e vitamina D. Inoltre, con l'aumentare dell'età si verifica una diminuzione dell'attività sociale, una maggiore tendenza rimanere a casa (quindi una diminuzione dell'esposizione ai raggi solari) e una diminuzione dell'attività fisica.

L'elevata comorbilità negli anziani determina l'assunzione di terapie croniche complesse (in cui spesso sono compresi i corticosteroidi), dove le interazioni fra farmaci possono provocare diversi effetti collaterali.

Problemi di vista, di equilibrio e di andatura possono contribuire alle cadute con relativa frattura femorale, evento drammatico e da scongiurare nella vita dell'anziano (30)(31).

## 1.2 DISABILITA' DA OSTEOPOROSI

L'osteoporosi viene considerata una patologia silente che decorre senza provocare sintomi fino al verificarsi di una frattura (32). Molti studi sono stati e vengono ancora condotti per valutare l'impatto delle fratture da osteoporosi. Bianchi et al. hanno elaborato uno studio pilota per valutare come la sola presenza di una patologia cronica come l'osteoporosi, essenzialmente progressiva (benché trattabile) e che comporti il rischio di frattura, abbia un effetto negativo nella percezione soggettiva della qualità di vita, valutata attraverso due questionari : Qualeffo-41 e Zung Depression Scale.

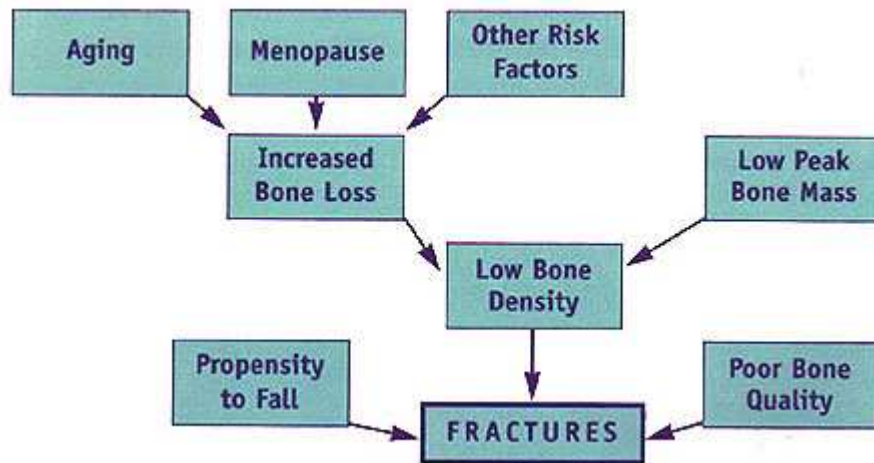
Qualeffo-41 indaga cinque aspetti: il dolore, la funzione fisica, la funzione sociale, la percezione generale dello stato di salute e la funzione mentale.

La Zung Depression Scale è una scala che deve essere compilata autonomamente dal paziente e riporta 20 voci ciascuna delle quali ha quattro gradi di severità.

I risultati di questo studio riportano come le pazienti affette da osteoporosi (sia in assenza che in presenza di frattura) la percepiscano come una patologia che incide sulla loro vita con effetti indesiderati: dolore cronico, diminuzione delle abilità fisiche, riduzione delle attività sociali e umore depresso. In sintesi il 41% delle donne con osteoporosi percepisce una riduzione della qualità della vita, il che si verifica solo nell'11% nel gruppo controllo. La qualità della vita e la presenza di umore depresso dei pazienti con osteoporosi dovrebbe quindi essere indagata anche prima del verificarsi di una frattura per impostare adeguati counselling, terapia e supporto per aiutare i pazienti a sviluppare efficienti strategie di prevenzione ed eventuale adattamento alla patologia (33)(34).

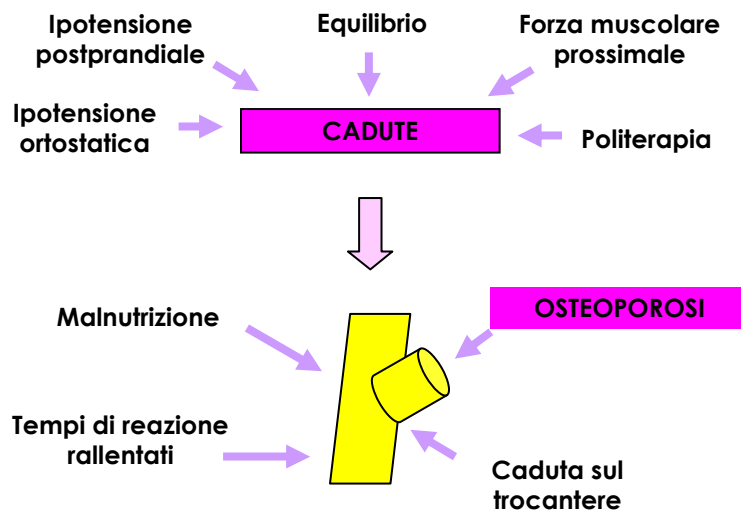
La rilevanza clinica dell'osteoporosi, tuttavia, risiede nella sua associazione con le fratture dovute alla fragilità ossea.

**Figura 1.2.1. Fattori di rischio di frattura.**



I fattori di rischio di frattura nominati genericamente in figura come “other risk factors” e che incidono sulla perdita ossea determinando una bassa BMD sono : perdita di peso; alterato stato di salute ; patologie come diabete mellito di tipo 1, ipertiroidismo, osteoartrite ; abitudini di vita come scarsa attività fisica, fumo e consumo eccessivo di alcolici, alimentazione povera di calcio e vitamine ; utilizzo di particolari farmaci (corticosteroidi, benzodiazepine)

**Figura 1.2.2. Patogenesi di cadute e fratture.**



La perdita di BMD spiega dal 60% al 80% della variazione della forza ossea e il rischio di frattura approssimativamente raddoppia per ogni diminuzione di una deviazione standard nella BMD. Ne consegue che tutti i fattori di rischio per l'osteoporosi associati ad una diminuzione della BMD sono fattori di rischio di frattura.

Una storia personale di fratture da fragilità ossea raddoppia il rischio di frattura, che aumenta all'aumentare della prevalenza delle fratture . Uno studio di coorte condotto su 9704 donne anziane residenti in case di riposo ha evidenziato come le pazienti in cui si era verificata una prima frattura dell'anca, avessero un maggiore rischio di subire una seconda frattura (35).

Una storia familiare di osteoporosi o di fratture è associata ad un aumentato rischio di frattura che non è interamente attribuibile all'ereditarietà della BMD.

Molte fratture sono causate da cadute. Le cadute sono un fattore di rischio che diventa sempre più importante con il progredire dell'età sia perché invecchiando si cade più facilmente, sia perché ad ogni caduta aumenta il rischio che si verifichi una lesione.

Nelle donne il tasso di cadute inizia ad aumentare intorno ai 50 anni in modo tale che a 70 anni il 20% e a 85 anni il 48% delle donne cade almeno una volta all'anno. Nei pazienti che abitano in casa di riposo, il 10-15% delle cadute esita in un danno grave (3).

I fattori di rischio per le cadute sono riassunti in tabella 1.2.1.(36)

**Tabella 1.2.1. Fattori di rischio di caduta negli anziani**

- Perdita del controllo posturale
- Alterazioni dell'equilibrio
- Alterazioni della funzionalità cardiaca, della variabilità della frequenza cardiaca, della pressione in clino e ortostatismo (ipotensione ortostatica)
- Alterazioni dell'andatura
- Riduzione della forza muscolare
- Alterazione delle funzioni neurologiche corticali, extrapiramidali e cerebellari; nervi periferici, propiocezione; riflessi
- Riduzione di visus e udito

La prevalenza delle cadute aumenta con l'aumentare del numero di patologie croniche concomitanti. Patologie cardiovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, depressione e artrite sono malattie associate ad un aumento dell'incidenza di cadute.(37)

Un ruolo importante nel verificarsi di una caduta è rivestito dalla paura di cadere. I fattori predisponenti lo sviluppo di tale paura comprendono un'età superiore agli 80 anni, alterazioni dell'acuità visiva, uno stile di vita sedentario e un inadeguato supporto emotivo (38).

Le più comuni fratture correlate all'osteoporosi sono quelle dell'avambraccio distale (frattura di Colles), quelle vertebrali e quelle femorali. Il rischio di frattura nel corso della vita è alquanto elevato. Dati di popolazione da Rochester, Minnesota, stimano che il rischio di frattura a 50 anni sia del 40% nelle donne caucasiche e del 13% negli uomini. A Malmo, Svezia, tale rischio è stato valutato essere del 46% nelle donne e del 22% negli uomini. Lo studio Dubbo ha rilevato che a 60 anni vi è un rischio residuo di frattura del 56% per le donne e del 29% per gli uomini, considerando una media aspettativa di vita.(32)

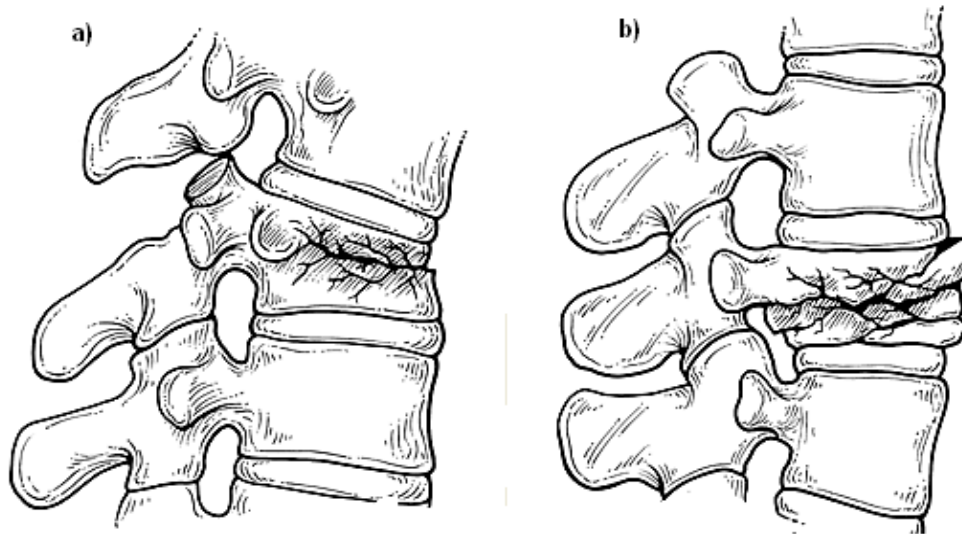
Il rischio che si verifichi una frattura di Colles è stato stimato essere del 15% nelle donne bianche. Queste fratture raramente causano morte o disabilità a lungo termine e molte non necessitano neppure di riabilitazione (39). Molto più grave è la frattura del femore: il rischio di frattura del femore per una donna è uguale al suo rischio combinato di cancro alla mammella, cancro uterino e ovarico (32). Questo tipo di frattura è associato a maggiori mortalità, morbilità e costi rispetto ad ogni altra frattura osteoporotica. L'incidenza inizia a salire all'età di 50 anni, ma dopo i 70 l'aumento è esponenziale. Il tasso di mortalità nel primo anno di chi ha avuto una frattura di femore è maggiore del 12-20% rispetto a quello dei pazienti simili per età e sesso che non hanno subito una frattura. La morbilità che segue le fratture femorali è elevata. Di coloro che vivevano a casa al momento della frattura e che sopravvivono al primo anno, il 50% richiede assistenza nel camminare e nelle Activities of Daily Living (ADL) e il 15-25% viene istituzionalizzato (39).

Le fratture vertebrali si verificano negli Stati Uniti approssimativamente nel 25% delle donne dopo la menopausa. La loro prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, raggiungendo il 40% nelle donne di 80 anni. Le donne con una diagnosi di schiacciamento vertebrale hanno una mortalità del 15% maggiore rispetto a quelle che non hanno avuto fratture. Anche se negli uomini anziani è un problema meno comune, le fratture da compressione sono comunque rilevanti. Dato che il numero degli ultrasessantacinquenni è quello che cresce più velocemente fra le varie fasce di popolazione, l'incidenza di questa frattura età-specifica è destinata a salire. Dal punto di vista economico le fratture vertebrali sono meno costose di quelle femorali; tuttavia le fratture vertebrali da compressione hanno un sostanziale impatto negativo sulle capacità funzionali

del paziente e sulla qualità di vita. Spesso sono asintomatiche e sono riscontrate accidentalmente durante indagini radiografiche. Tuttavia il dolore acuto e cronico negli anziani è comunemente attribuito a dolore da compressione vertebrale che spesso conduce ad ulteriore disabilità. Oltre alle limitazioni di tipo fisico, le compressioni vertebrali producono sulle persone anziane, che hanno già una minore indipendenza, alterazioni di tipo psicosociale ed emotivo. Questo può portare gli anziani a temere il futuro, preoccupazione non infondata dato che i soggetti con una frattura vertebrale hanno maggior rischio di ulteriori fratture di ogni tipo e di aumentata morbilità. Le fratture si verificano quando il peso della parte superiore del corpo eccede la capacità dell'osso dei corpi vertebrali di sopportarlo (figura 1.2.3) Generalmente ogni compressione vertebrale deriva da un trauma. In caso di osteoporosi severa, tuttavia, la causa del trauma può essere semplice come fare un gradino, uno starnuto violento, trascinare un oggetto, oppure una banale contrazione muscolare. Più del 30% delle fratture da compressione si verifica quando il paziente è a riposo. In caso di osteoporosi moderata, sono necessari o un trauma o una forza maggiore per provocare una frattura, come cadere da una sedia, trascinare un oggetto pesante, inciampare.



Figura 1.2.3. Fratture vertebrali da osteoporosi.

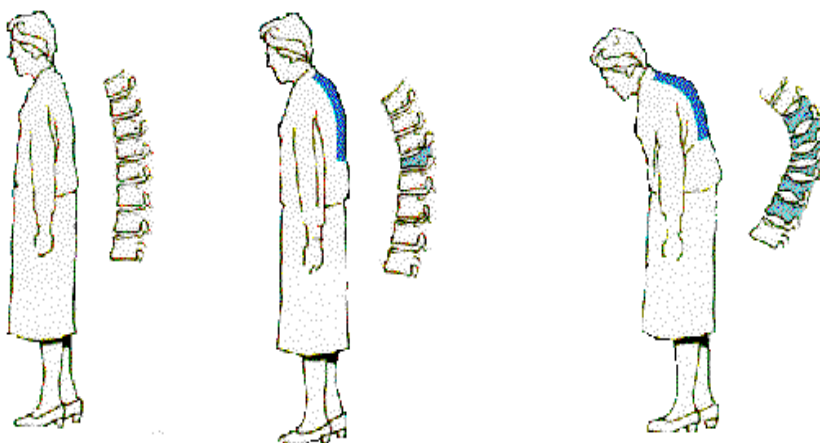


**a) Frattura a cuneo.** La forza applicata provoca il crollo della parte anteriore del corpo vertebrale. La porzione mediana della colonna rimane integra e funge da cardine. Tutto ciò esita in una perdita di altezza nella parte anteriore, mentre quella posteriore rimane invariata. Quando la porzioni anteriori dei corpi vertebrali collassati si fondono assieme, la colonna si curva in avanti determinando una deformità cifosica. Generalmente la frattura è stabile e raramente si associa a compressione neurologica.

**b) Crollo vertebrale.** Una frattura si considera crollo se si rompe l'intero corpo vertebrale.

Le fratture da compressione vertebrale possono essere insidiose e produrre soltanto modesto dolore alla schiena nel corso del progredire della patologia.

#### 1.2.4. Deformità cifosica da fratture vertebrali.



Le fratture multiple possono esitare in significative perdite di altezza. La progressiva diminuzione della statura provoca l'accorciamento della muscolatura paraspinale, il che richiede una prolungata contrazione attiva per il mantenimento della postura, che esita in dolore per la fatica muscolare che può continuare a lungo anche dopo che la frattura si è saldata.

I pazienti sviluppano cifosi toracica e dolore lombare come conseguenza della perdita dell'altezza dei corpi vertebrali. L'arcata costale preme sulla pelvi, riducendo lo spazio toracico e addominale. Nei casi gravi questo esita in diminuzione della funzionalità polmonare, in addome protruso e, a causa della compressione addominale, sazietà precoce e perdita di peso.

Le complicazioni delle fratture da compressione sono sintetizzate nella tabella 1.2.2. (36)

**Tabella 1.2.2. Complicazioni delle fratture da compressione vertebrale.**

- Subocclusione intestinale
- Inattività prolungata
- Trombosi venosa profonda
- Peggioramento dell'osteoporosi
- Progressivo indebolimento muscolare
- Perdita di indipendenza
- Cifosi e diminuzione dell'altezza
- Schiacciamento degli organi interni
- Atelectasie, diminuzione della funzionalità polmonare, polmoniti
- Dolore prolungato
- Bassa autostima
- Aumentata istituzionalizzazione
- Aumento della mortalità

Sono stati condotti numerosi studi sulla relazione fra fratture osteoporotiche e qualità della vita (Health Related Quality of Life, HRQL) utilizzando diversi metodi di valutazione come Health Utilities Index Mark (II e III) e mini-OQLQ (Osteoporosis Quality of Life Questionnaire). I risultati mostrano come le

disabilità fisiche, emotive e psicologiche e il dolore causati dalle fratture siano conseguenze dell'osteoporosi che possono influenzare negativamente il HRLQ.

I pazienti con fratture possono essere incapaci di lavorare, sono limitati nelle loro attività sociali e ricreative, hanno un umore tendenzialmente depresso richiedendo così maggiori cure mediche, di sostegno psicologico e di assistenza nelle ADL (40)(41)(42)(43)(44)(45).

Uno studio pilota condotto su 194 donne di età superiore ai 75 anni mostra come l'80% preferirebbe morire piuttosto che sperimentare la perdita di indipendenza e di qualità di vita risultante da una frattura e dalla conseguente istituzionalizzazione.

La vita degli anziani è profondamente minacciata da cadute e fratture. Qualsiasi perdita di abilità nel vivere indipendentemente ha un effetto profondamente dannoso sulla loro qualità di vita (46).

### **1.3 METODICHE PER LA DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI**

L'applicazione clinica della densitometria ossea è uno dei maggiori progressi nel campo dell'osteoporosi. Ci sono tre motivi per cui è utile valutare la densità minerale ossea:

- Riconoscere la presenza di osteoporosi utilizzando i criteri della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO);
- Valutare il rischio di frattura;
- Monitorare la progressione naturale della patologia o della risposta terapeutica a specifici trattamenti (47).

La BMD può essere misurata con diverse tecniche (tabella 1.3.1.). In passato l'unico modo per stimare la massa ossea era effettuare radiografie dello scheletro. La radiologia convenzionale è estremamente poco sensibile e la perdita ossea non viene riconosciuta finché non raggiunge il 25-30%. A questo punto l'osteoporosi si è già sviluppata, il paziente ha già subito fratture e gli interventi terapeutici sono quindi troppo tardivi. Oggi l'unico ruolo della radiologia è la diagnosi di fratture secondarie a osteoporosi.

#### **Tabella 1.3.1. Tecniche di misurazione della Bone Mineral Density**

- Assorbimetria a fotone singolo (SPA)
- Assorbimetria a doppio fotone (DPA)
- Assorbimetria a raggi x a doppia energia (DXA)
- Tomografia quantitativa computerizzata (QCT)
- Ultrasonografia

### Assorbimetria a raggi x a doppia energia(DXA)

L'assorbimetria a raggi x a doppia energia è oggi il gold standard per la valutazione della BMD. Questa tecnica è simile alla DPA, ma la fonte di radioisotopi è sostituita da una fonte di raggi X. In questo modo viene eliminato il problema del decadimento delle fonti di isotopi, ma, cosa più importante, il maggior flusso di fotoni permette una scansione nettamente più veloce senza perdita di precisione. Il raggio di collisione è più spesso e determina una più alta risoluzione spaziale. I macchinari DXA possono effettuare misurazioni della colonna vertebrale, del femore, di specifiche regioni scheletriche o di tutto il corpo, con un errore di precisione di circa 1-2%. Il tempo di scansione di DEXA è minore rispetto a quello di DPA (circa 5 minuti per ogni sito scheletrico) e la dose di radiazioni è nettamente inferiore. Inoltre i macchinari DXA sembrano più facili da utilizzare, con una minore interazione dell'operatore. Le radiazioni a cui si è esposti ad un metro di distanza dal macchinario, sono inferiori a 1 mR e non sono necessari particolari dispositivi di protezione.(48)

La DXA è anche particolarmente efficace perché la sua grande precisione ne permette un uso specifico per il follow up più di quanto possa avvenire con le tecniche periferiche. Ulteriori applicazioni di DXA riguardano la valutazione sequenziale di pazienti trattati per osteoporosi e di quelli che hanno un maggior rischio di frattura in virtù di fattori che colpiscono negativamente l'osso. Attualmente la DXA è la tecnica più usata per valutare la densità ossea. Deformità gravi dovute a fratture o modificazioni degenerative dei segmenti da analizzare possono causare artefatti. Impianti radioopachi, comunemente protesi femorali, e l'incapacità di rimanere immobili durante l'esecuzione dell'esame sono ulteriori fonti di inaccuratezza. Ulteriori cause di inaccurata misurazione con DXA sono l'incapacità di raddrizzare la colonna vertebrale e di

intraruotare il femore. In caso sia di obesità marcata che di BMD estremamente basso, il software dello strumento può essere meno efficace, quindi viene raccomandata una scansione più lenta (49).

Il dato mineralometrico è estremamente importante, ma deve essere clinicamente contestualizzato affinché l'intervento sia efficace. Le linee guida propongono i seguenti criteri per individuare i soggetti da sottoporre ad una analisi mineralometria (28):

- Donne in post menopausa fino all'età di 64 anni
  - che non siano in terapia ormonale sostitutiva e abbiano un fattore di rischio maggiore per osteoporosi;
  - che abbiano una storia di frattura da adulte (escludendo i traumi maggiori come gli incidenti d'auto);
  - a discrezione su base di altri fattori di rischio;
- Tutte le donne oltre i 65 anni.

## 1.4 TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

La combinazione di interventi farmacologici e non farmacologici è fondamentale nella gestione dell'osteopenia e dell'osteoporosi e nella prevenzione di cadute, fratture e deformità (50).

### **Interventi non farmacologici**

#### **Alimentazione**

Un sottostudio del Framingham Heart Study comprende 907 soggetti fra i 69 e i 93 anni di età, a cui sono stati somministrati questionari alimentari. In base ai risultati sono stati individuati sei schemi alimentari, a seconda dei cibi maggiormente rappresentati. Lo schema alimentare è risultato essere correlato alla BMD, in particolare un elevato consumo di frutta, verdura e cereali sembra essere protettivo, mentre l'elevato consumo di dolci è associato con una bassa BMD (51). Esistono relazioni significative fra BMD e alcuni nutrienti: carboidrati, proteine, calcio, magnesio, zinco. Il ruolo esatto di questi nutrienti e la loro rilevanza clinica per quanto riguarda lo stato di salute dell'osso devono essere ulteriormente indagati e il peso di ciascun elemento deve essere valutato tenendo conto delle interazioni con gli altri. Comprendere l'interazione fra i nutrienti, non solo limitata a calcio e vitamina D, è un passo importante nell'identificare misure preventive contro la perdita ossea e lo sviluppo di osteoporosi (52). E' già stato provato come diverse vitamine influenzino il turnover osseo, la densità minerale ossea e il rischio di fratture femorali. Incrementare l'introito di queste vitamine può contribuire a trattare e prevenire l'osteoporosi negli anziani. Recentemente è stato riconosciuto che la vitamina D è utile per il mantenimento non solo della massa ossea, ma anche della forza muscolare. Una maggiore esposizione al sole sarebbe quindi necessaria per migliorare la salute ossea nell'anziano. Anche la mancanza di vitamina K,C e

B<sub>12</sub> può essere un importante fattore di rischio modificabile per osteoporosi e rischio di frattura. Quindi una dieta ricca di frutta e verdura associata a carne e pesce può portare ad un equilibrio fra queste vitamine e dovrebbe essere raccomandata per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi (53). L'efficacia farmacologica può dipendere dallo stato nutrizionale dei pazienti. Di solito gli anziani hanno un basso introito di calcio, vitamina D e proteine. Tuttavia i medici tendono a dare unicamente prescrizioni farmacologiche. Sarebbe utile indagare precedentemente lo stato nutrizionale di ogni paziente con peso, albumina sierica e questionari alimentari e poi prescrivere farmaci insieme a consigli alimentari per rendere la terapia più efficace (54).

#### Esercizio fisico

L'esercizio fisico è stato suggerito come uno degli interventi non farmacologici per aumentare la massa ossea. Ovviamente l'obiettivo principale di un programma di attività fisica è quello di prevenire le fratture più che trattarne le complicanze. Tali programmi per i pazienti affetti da osteoporosi vengono definiti in modo da diminuire il tasso di riassorbimento osseo, aumentarne la competenza biomeccanica e migliorare la qualità di vita del paziente. L'incremento della forza della muscolatura dorsale diminuisce il rischio di frattura vertebrale e riduce la postura cifosica che si sviluppa a causa dell'osteoporosi e dell'età. Anche il ruolo della muscolatura degli arti inferiori deve essere attentamente considerato in quanto diminuisce il rischio di cadute. L'osteogenesi determinata dagli esercizi è diversa a livello vertebrale e femorale. Gli esercizi di carico possono essere benefici sulle trabecole del collo del femore inducendo l'attività osteoblastica, ma possono esitare in fratture da compressione a livello vertebrale. Quindi l'intensità degli esercizi deve essere



adeguata alla densità minerale ossea di ciascun individuo oltre che alla forza muscolare, allo stato di salute cardiovascolare e agli interessi individuali (50).

### **Interventi farmacologici**

Esistono differenti tipi di farmaci che possono essere utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi. Alcuni di essi agiscono inibendo il riassorbimento osseo, altri stimolando la deposizione, altri hanno meccanismi d'azione più complessi. Oltre alla terapia farmacologica dovrebbero essere prescritti anche supplementi di calcio e vitamina D per assicurarne un adeguato introito ed aumentare l'efficacia della terapia.(55)

### **I bifosfonati**

I farmaci di prima scelta nella terapia dell'osteoporosi sono i bifosfonati (56). Essi presentano una forte affinità per i cristalli di idrossiapatite ossia per l'osso minerale. Il loro effetto di inibizione sul riassorbimento osseo è in parte determinato dall'azione diretta sugli osteoclasti e in parte mediato dagli osteoblasti che producono un inibitore del reclutamento degli osteoclasti. Il risultato di questo meccanismo è la riduzione della perforazione dell'osso trabecolare e l'aumento della deposizione ossea durante il rimodellamento (57)(58). I bifosfonati inibiscono la perdita ossea nelle donne in post menopausa e sono efficaci nel prevenirla sia nei pazienti in terapia cronica con corticosteroidi che nei pazienti immobilizzati (58). I bifosfonati attualmente più utilizzati in terapia sono quelli di seconda e terza generazione come alendronato e risendronato. Tali farmaci sono disponibili in diverse posologie e le dosi di somministrazione vengono decise in base allo scopo da conseguire (trattamento o prevenzione), al sesso, allo stato delle pazienti (pre o post menopausa, in terapia sostitutiva).(59) Generalmente questi farmaci vengono assunti per os, ma sono disponibili anche in forma iniettabile.(60) I bifosfonati possono dare

disturbi come dolore addominale, dolore osteomuscolare, diarrea, costipazione, flatulenze. Tuttavia, gli effetti collaterali più importanti sono l'irritazione e l'ulcera gastro-esofagea. Per ottimizzare l'efficacia dei farmaci ed ovviare a questi effetti dannosi, i bifosfonati devono essere assunti almeno mezz'ora prima del primo pasto della giornata (rigorosamente a stomaco vuoto) con un bicchiere pieno di acqua naturale. Il paziente deve assumere la medicina in posizione ortostatica ed evitare di sdraiarsi nella mezz'ora successiva per diminuire il reflusso gastro-esofageo e le eventuali conseguenze. Se il paziente assume anche integratori di calcio, ferro, magnesio, alluminio o alimenti ricchi in calcio, questi devono essere presi almeno due ore dopo l'assunzione di bifosfonati per evitare interferenze con l'assorbimento del farmaco. L'utilizzo contemporaneo di FANS può aumentare il rischio di ulcera gastrica ed è quindi necessario monitorare con attenzione l'insorgenza di segni e sintomi relativi a tale evenienza (59). Se assunti correttamente i bifosfonati sono generalmente ben tollerati. Anche se il loro assorbimento è ridotto, aumentano la densità minerale ossea, riducono il turnover, e diminuiscono il rischio di frattura approssimativamente del 50%, in quanto non possono eliminare i fattori di rischio non legati all'apparato osteoscheletrico (cadute, genotipo, comorbidità, vecchiaia). Gli effetti dei bifosfonati impiegano tempo per manifestarsi, anche se la riduzione del rischio diviene significativa già 6-12 mesi dopo l'inizio della terapia. I bifosfonati generalmente incrementano la BMD più rapidamente nelle sedi con prevalenza di osso trabecolare, quindi prima a livello vertebrale (2-5% annuo) poi a livello femorale (1-4% annuo). Queste variazioni sono molto importanti perché anche se il rischio di frattura raddoppia per ogni variazione standard di diminuzione di BMD, sono necessari minimi incrementi di tale parametro per avere una ampia diminuzione del rischio. (61) Lo studio CANDOO (Canadian Database of

Osteoporosis and Osteopenia) ha evidenziato come pazienti che non aderiscono alla terapia con bifosfonati prescritta, mostrino un ridotto aumento della BMD a livello lombare e, a lungo termine, abbiano un maggiore rischio di frattura rispetto a coloro che seguono la terapia come prescritta (62). L'associazione tra screening con densitometria ossea e terapia con alendronato ha un ottimo rapporto costo beneficio nelle donne oltre i 65 anni e può essere conveniente nelle donne con oltre 85 anni (sia autosufficienti che residenti in case di riposo) (63). Tale vantaggio viene perso nel momento in cui manca la compliance dei pazienti che sembra aumentare se la somministrazione giornaliera del farmaco viene sostituita da quella settimanale, anche se in questo modo il beneficio clinico sembra rimanere subottimale (64).

#### Supplementi di calcio e vitamina D

E' già stata sottolineata l'importanza di un adeguato apporto di calcio e vitamina D per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi.

Il fabbisogno giornaliero di calcio varia a seconda dell'età. Negli adulti è di 1.200 mg al giorno e per le donne in menopausa che non seguono una terapia sostitutiva è di 1.500 mg al giorno. Le fonti alimentari di calcio sono ben note : latte e yogurt, formaggi, cibi e bevande con supplementi (per esempio succhi di frutta) e verdure a foglia verde. I supplementi di calcio possono essere di due tipi: il citrato di calcio e il carbonato di calcio. Il citrato di calcio ha una percentuale di calcio elementare del 21% ed è la forma che viene più facilmente assorbita, non richiedendo una particolare acidità dell'ambiente gastrico. Può essere somministrato in forma colloidale (liquida), che è meno irritante per le pareti dello stomaco. Il carbonato di calcio (la forma più utilizzata) ha una percentuale di calcio elementare del 40% e deve essere assunto assieme ai pasti in quanto richiede una particolare acidità gastrica per essere dissolto e

assorbito a livello intestinale. Il calcio viene assorbito meno efficacemente se la sua concentrazione aumenta, per cui è meglio assumerlo in piccole dosi durante la giornata, in particolare sarebbe bene non più di 500 mg alla volta e distanziare le somministrazioni 4-6 ore l'una dall'altra (65).

Le dosi di vitamina D fino ad ora raccomandate (Recommended Dietary Allowance) per gli anziani sono comprese fra le 400 e le 600 UI. Tuttavia un recente studio dimostra che un incremento dell'introito giornaliero fino a 700-800 UI riduce il rischio di frattura di circa il 25%.(66) Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una meta-analisi che mostravano come il giusto apporto di vitamina D riducesse il rischio di caduta del 20% per la sua azione positiva sulla forza muscolare (67). La terapia combinata di bifosfonati e vitamina D incrementa non solo la densità ossea della colonna lombare (LBMD), ma anche quella femorale (FBMD), fenomeno che non si verifica in caso di monoterapia con bifosfonati. La vitamina D, inoltre, sembra incrementare gli effetti dei bifosfonati nei pazienti non responders.(68)

Attualmente la vitamina D è disponibile in preparazioni solubili sotto forma di colecalciferolo (880 UI) insieme al carbonato di calcio(1000 mg). Le controindicazioni all'utilizzo di tali supplementi sono l'ipercalcemia e le calcificazioni metastatiche. Bisognerebbe inoltre valutare periodicamente la calcemia dei pazienti in terapia, soprattutto in caso di presenza di insufficienza renale e di sintomi quali nausea e vomito che possono indicare sovradosaggio (69).

### Terapia ormonale sostitutiva

La terapia estrogenica sostitutiva è un consolidato trattamento in grado di prevenire e controllare l'osteoporosi post menopausale. Usata in maniera profilattica può garantire il mantenimento della massa ossea. In pazienti con

osteoporosi conclamata determina l'aumento della BMD a livello della colonna vertebrale lombare e di altri siti scheletrici del 2-5%. Nelle donne anziane può arrestare la perdita ossea anche molti anni dopo la menopausa. Studi osservazionali suggeriscono che la terapia estrogenica possa ridurre il rischio di frattura a livello femorale e vertebrale. Tuttavia esistono evidenze di effetti collaterali importanti che ne limitano l'impiego. Il carcinoma endometriale si verifica quattro volte più frequentemente nelle pazienti in terapia estrogenica rispetto ai controlli. Il rischio può essere ridotto, anche se non completamente eliminato, aggiungendo un progestinico. Il rischio di morte per il carcinoma della mammella è del 43% in più nelle donne che hanno ricevuto una terapia ormonale per più di 10 anni rispetto alle donne non in terapia. L'analisi di dati provenienti da 51 studi epidemiologici comprendenti 150.000 casi di carcinoma della mammella e relativi controlli, ha stimato che il rischio relativo di ammalarsi nelle donne in terapia estrogenica da 5 anni è 1.35. La tromboembolia venosa è rara, ma aumenta con l'utilizzo di estrogeni. I sanguinamenti dell'utero, la patologia mammaria e la possibilità di sviluppare il cancro o la tromboembolia probabilmente contribuiscono alla bassa compliance nei confronti della terapia sostitutiva: circa il 70% delle donne la rifiuta o la sospende e questo ne diminuisce il potenziale beneficio.

#### Modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs)

La terapia ideale da utilizzare a lungo termine nelle donne in post menopausa sarebbe quella che offre i benefici degli estrogeni senza i loro effetti collaterali e l'aumento del rischio di cancro. I SERMs sono stati studiati con questo obiettivo. I SERMs sono un gruppo di composti strutturalmente eterogenei. Tutti hanno un'elevata affinità per i recettori degli estrogeni e si ritiene che tutti ne modifichino la forma. Il complesso ligando-recettore si combina con specifiche

proteine adattatrici e interagisce con determinate sequenze di DNA promuovendo o inibendo la trascrizione di alcuni geni. A seconda del SERM, del tessuto e della via estrogeno-dipendente considerata, il SERM può produrre effetti estrogeno-simili o estrogeno-inibenti. Esistono infatti due diversi tipi di recettori estrogenici:  $\alpha$  e  $\beta$ . Differenti tessuti contengono diverse percentuali dei due tipi di recettori. I SERMs si legano ad entrambi i tipi, ma l'azione differenziale attraverso questi recettori può contribuire alla natura e all'ampiezza della risposta biologica agli estrogeni o ad un SERM in un tessuto specifico. Uno dei primi SERMs ad essere utilizzato è stato il Tamoxifene. Questo composto trifeniletilenico previene il riassorbimento osseo e aumenta la densità minerale ossea della colonna vertebrale nelle donne in post menopausa. Il tamoxifene è stato utilizzato per molti anni come trattamento del tumore della mammella. Inoltre riduce i livelli di colesterolo LDL, con effetti protettivi sull'apparato cardiovascolare. Tuttavia il tamoxifene stimola l'endometrio e le pazienti in terapia hanno un maggior rischio di tumore endometriale e di tromboembolia. Attualmente il SERM più utilizzato è il Raloxifene, della classe dei benzotiofeni. Questo farmaco ha effetti estrogeno-simili su scheletro e assetto lipidico ematico, ma ha effetti estrogeno-inibitori su mammella ed endometrio. Uno studio su donne sane in menopausa, ha evidenziato che la terapia con raloxifene 60 mg/die per due anni previene la perdita ossea, aumenta significativamente la BMD a livello di colonna vertebrale lombare, femore e total body del 2% rispetto al placebo. Questo aumento è leggermente inferiore rispetto a quello rilevato negli studi con alendronato e terapia sostitutiva. Tuttavia dal trial MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene) in cui sono state arruolate 7705 donne con osteoporosi, è emerso che il trattamento per tre anni consecutivi con raloxifene riduce il rischio di frattura del 30-50% come

l'alendronato. Questo risultato suggerisce che anche se l'effetto del raloxifene sulla massa minerale ossea è inferiore rispetto a quello di altre consolidate terapie, la riduzione del tasso delle fratture vertebrali è del tutto simile (70). Sempre il MORE trial evidenzia come dopo 3 anni di terapia con raloxifene non ci sia aumento di rischio del tumore endometriale, dimostrato, invece, dopo due anni di terapia con tamoxifene. Sono comunque necessari ulteriori trial con follow up più lunghi. Le pazienti in terapia con raloxifene non presentano un aumento dell'incidenza del cancro della mammella, dimostrato invece con la terapia estrogenica. Inoltre l'incidenza di nuove diagnosi di tumore della mammella è del 75% inferiore nelle pazienti trattate con raloxifene rispetto al placebo. Gli effetti collaterali di questo farmaco sono le vampate di calore, i crampi agli arti inferiori e la tromboembolia venosa. (71)

### Calcitonina

La calcitonina è un ormone prodotto fisiologicamente dalle cellule C della tiroide, la cui attività si oppone a quella dell'ormone paratiroideo: inibisce il riassorbimento osseo e può aumentare la massa ossea o diminuirne la perdita quando viene assunta per almeno due anni. Solitamente viene utilizzata calcitonina estratta da alcuni pesci (salmone) la cui azione sembra essere 50-100 volte maggiore di quella umana. Può essere somministrata per via iniettiva (intramuscolo o sottocute), ma più frequentemente viene assunta mediante spray intranasale. La calcitonina ha anche attività analgesica in quanto stimola la produzione di endorfine e può essere somministrata in caso di persistente dolore osteoarticolare. Tuttavia non sembra essere in grado di prevenire le fratture ed è molto costosa, pertanto viene prescritta soltanto nel caso in cui non sia praticabile una via terapeutica o preventiva alternativa. (72)

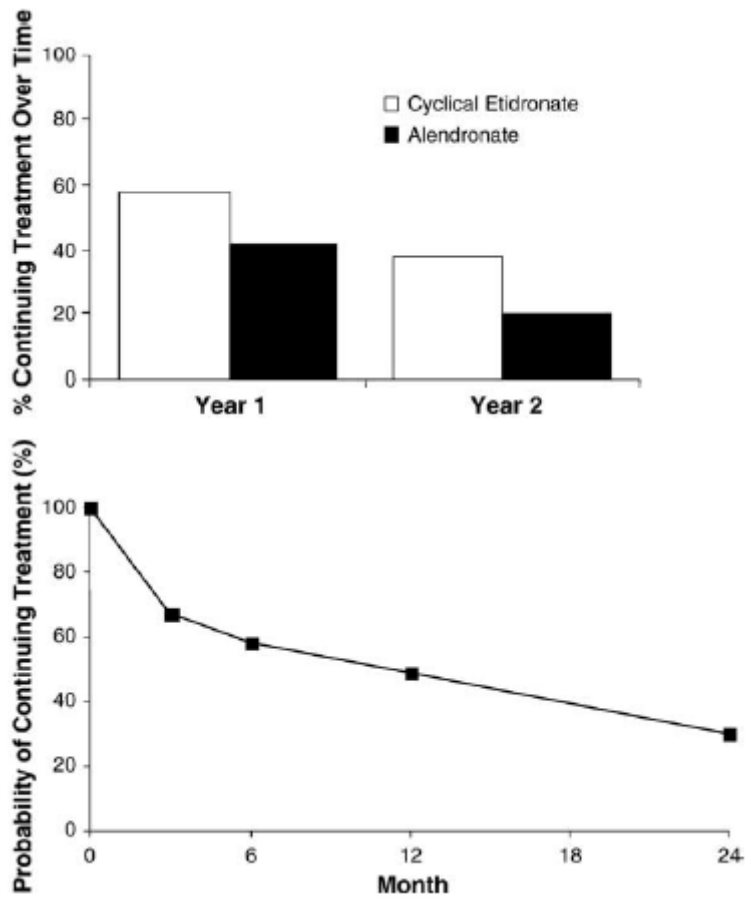
### Uso dei farmaci e aderenza alla terapia

La mancata aderenza alla terapia farmacologica per l'osteoporosi ne diminuisce l'efficacia. Per aderenza si intende la compliance (prendere le medicine correttamente) e la continuità (prendere la terapia per tutto il tempo necessario). La non compliance all'uso di farmaci è un problema ampiamente diffuso. Si stima che solo la metà dei pazienti affetti da patologie croniche assuma la terapia in modo corretto e che un quinto non la inizi nemmeno (73). La scarsa aderenza al trattamento è molto comune nell'osteopenia e osteoporosi, in quanto si tratta di una terapia a lungo termine e spesso il beneficio non è percepito dal paziente(74); tutto ciò comporta un peggioramento della BMD e un aumentato rischio di fratture (75). La scarsa compliance ai farmaci ha un impatto negativo sul sistema sanitario, in quanto aumenta il numero di prescrizioni non utilizzate, le visite a medici specialisti di diverse branche e il ricovero presso ospedali per acuti (10%) o in strutture protette (20%) (76).

I bifosfonati sono i farmaci più frequentemente prescritti per l'osteoporosi. Come mostrano le figure 1.4.1-1.4.2 , l'aderenza alla terapia con bifosfonati, sia in somministrazione giornaliera che settimanale, si riduce significativamente dopo un anno, con un andamento progressivo che inizia già dopo i primi mesi(77)(78) (79).

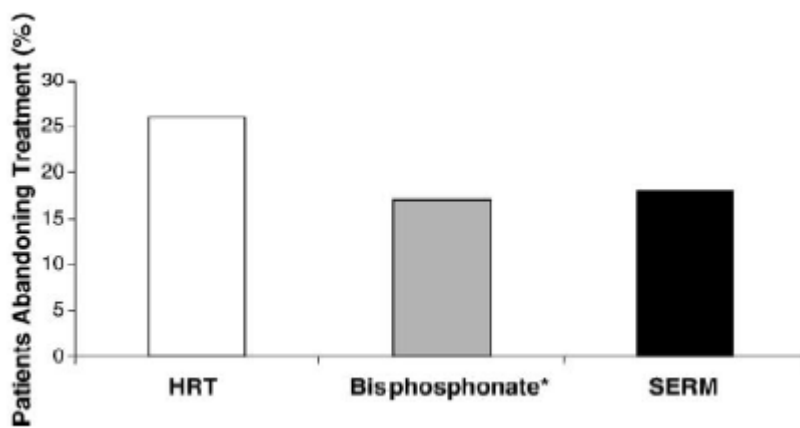


### 1.4.1 Aderenza alla terapia con bifosfonati



Il grafico in alto mostra la percentuale delle pazienti che continuano nel tempo il trattamento con cicli di etidronato e alendronato. I dati sono forniti dal General Practitioners Research Database UK. Il grafico in basso mostra la probabilità che la terapia con alendronato venga continuata nel tempo, in uno studio clinico sull'osteoporosi comprendente 401 donne. La sospensione della terapia aumenta drammaticamente nel corso del primo anno.

### 1.4.2 Pazienti che abbandonano la terapia



Percentuale di 956 donne che abbandonano il trattamento entro 6-7 mesi dall'inizio.

L'aderenza alla terapia può essere migliorata aumentando il monitoraggio dei pazienti in trattamento, mettendo in relazione i benefici della terapia in termini di qualità della vita e semplificando gli schemi terapeutici (80).

Pertanto la strategia di comunicazione del medico con il paziente diventa fondamentale. Infatti i pazienti si rivelano più collaboranti se adeguatamente informati e se la loro attenzione viene focalizzata sui benefici della terapia piuttosto che sui danni di una sospensione della stessa. (80) In conclusione l'osteoporosi è una patologia cronica che può essere prevenuta, diagnosticata e trattata. Più i pazienti sono informati riguardo a questa malattia, meno ne subiscono le relative dannose conseguenze; più i pazienti sono coinvolti nel progettare, promuovere e frequentare piani di educazione su questa malattia nelle loro comunità, più facilmente adottano e mantengono comportamenti preventivi e manifestano continuità nella terapia garantendone così l'efficacia. (81)

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 CASISTICA**

Sono stati selezionati 134 soggetti di sesso femminile, di età media  $63,99 \pm 8,23$  anni ( range: 47-91 anni) fra gli afferenti all'Ambulatorio di Prevenzione dell'Osteoporosi presso il Centro di Valutazione Geriatrica dell'Ospedale Estense di Modena.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti alle seguenti valutazioni(82):

- Protocollo di screening per la prevenzione delle cadute e delle fratture (vedi tabella 2.2.1)
- Questionario per la valutazione del rischio di frattura ( tabella 2.2.7)
- Questionario per la valutazione oggettiva dell'attività fisica (PASE : Physical Activity Scale for the Elderly) ( tabella 2.2.8)
- Densitometria ossea con DEXA Hologic, Discovery W QDR series ( figura 2.2.3. )

Le pazienti sono state selezionate in base al dato mineralometrico della densitometria ossea, in modo da ottenere i tre seguenti gruppi di studio omogenei:

1. pazienti normali (numero: 40)
2. pazienti con osteopenia (numero: 61)
3. pazienti con osteoporosi (numero: 33)

E' stato inoltre appositamente elaborato un questionario di follow up (tabella 2.2.13) che è stato somministrato telefonicamente alle pazienti affette da osteoporosi.

## **2.2 PROTOCOLLO DI STUDIO**

### *Scheda di rilevazione dati*

La scheda di rilevazione dati comprende il protocollo di screening per la prevenzione del rischio di caduta e di frattura (tabella 2.2.1), il questionario per la valutazione del rischio di frattura (tabella 2.2.7) e quello per l'attività fisica (tabella 2.2.8) . Questi strumenti servono per indagare i diversi tipi di fattori di rischio che contribuiscono al verificarsi di cadute e di fratture e per elaborare un piano di prevenzione (counselling) e di presa in cura (terapia).

Il protocollo di screening viene compilato dall'operatore durante la visita e rimane al paziente come referto, contenente anamnesi, esame obiettivo, dato mineralometrico ottenuto con dexe, diagnosi, valutazione del rischio, terapia e indicazioni per il follow up.

La prima parte è quella di rilevazione dei dati anagrafici. E' importante notare l'età del soggetto, che è uno dei principali fattori di rischio di osteoporosi.

Segue poi l'anamnesi farmacologica, per stabilire la presenza di terapie a lungo termine che possano determinare un'osteoporosi secondaria e per avere un primo quadro della comorbidità del paziente. L'indagine sull'assunzione dei farmaci per l'osteoporosi è fondamentale, se affiancata al dato mineralometrico, per la valutazione dell'efficacia della terapia e per verificare la compliance.

**Tabella 2.2.1 Screening per la prevenzione delle cadute e delle fratture**



**SCREENING PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE E DELLE CADUTE**

PRIMO ESAME                       CONTROLLO dopo quanti mesi \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_ N°ESAME: \_\_\_\_\_ N°TELEFONO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ COGNOME: \_\_\_\_\_

DATA DI NASCITA: \_\_\_\_\_

**ANAMNESI FARMACOLOGICA**

QUANTI FARMACI ASSUME: \_\_\_\_\_

ASSUME:  CORTISONICI(uso cronico)  ANTIPERTENSIVI  DIGITALE  STATINE   
ANTIAGGREGANTI

ANTIPSICOTICI  ANTIEPILETTICI  BDZ  ANTIDEPRESSIVI  DICUMAROLICI  FANS

LEVOTIROXINA

ALTRO: \_\_\_\_\_

HA ASSUNTO/ ASSUME:

ESTROGENI       SERMS       DIFOSFONATI       VIT. D       CALCIO        
CALCITONINA

**ESAME OBIETTIVO**

PESO: \_\_\_\_\_ kg                      ALTEZZA: \_\_\_\_\_ m                      BMI: \_\_\_\_\_

VITA: \_\_\_\_\_ cm      FIANCHI: \_\_\_\_\_ cm      WHF: \_\_\_\_\_

CIRCONFERENZA POLPACCIO:      SX: \_\_\_\_\_ cm      DX: \_\_\_\_\_ cm

FORZA ARTI INFERIORI:                      SX: \_\_\_\_\_ kg      DX: \_\_\_\_\_ kg

MAXIMAL HANDGRIP:                      SX: \_\_\_\_\_ kg      DX: \_\_\_\_\_ kg

DISTANZA NUCA-PARETE: \_\_\_\_\_ cm

TINETTI: ANDATURA: \_\_\_\_\_/12      EQUILIBRIO: \_\_\_\_\_/16      TOTALE: \_\_\_\_\_/28

CHAIR STANDING: TEMPO: \_\_\_\_\_ SEC      PUNTI: \_\_\_\_\_/4

VALUTAZIONE EQUILIBRIO IN STAZIONE ERETTA: punti: \_\_\_\_\_/4

TANDEM WALK: \_\_\_\_\_ punti

ANOMALIE MORFOLOGICHE DEI PIEDI:  SI'  NO      QUALI: \_\_\_\_\_

DEFORMITA' MANI:  SI'  NO      QUALI: \_\_\_\_\_

## Tabella 2.2.1 Continua

### DEXA

**TOTAL BODY:** BMD: \_\_\_\_\_ T-SCORE: \_\_\_\_\_ Z-  
SCORE: \_\_\_\_\_

**FEMORE:** BMD: \_\_\_\_\_ T-SCORE: \_\_\_\_\_ Z-SCORE: \_\_\_\_\_

**COLONNA** BMD: \_\_\_\_\_ T-SCORE: \_\_\_\_\_ Z-SCORE: \_\_\_\_\_

### CONCLUSIONI:

IL RISCHIO DI CADUTE E':  BASSO  MODERATO  ELEVATO

L'ESAME DENSITOMETRICO EVIDENZIA UNA SITUAZIONE DI:

NORMALITA'  OSTEOPENIA  OSTEOPOROSI  OSTEOPOROSI GRAVE

IL RISCHIO COMPLESSIVO DI AVERE FRATTURE E':

BASSO  MODERATO  ELEVATO  MOLTO ELEVATO

(esso dipende dal rischio di caduta e dal T-SCORE)

RISPETTO AL PRECEDENTE ESAME IL RISCHIO E':  NON VALUTABILE

DIMINUITO  COSTANTE  AUMENTATO

### SI CONSIGLIA (A DISCREZIONE DEL MEDICO CURANTE):

- ASTENSIONE DAL FUMO;
- DIETA RICCA DI CALCIO
- PIU' MOVIMENTO PER RAFFORZARE LA MUSCOLATURA
- ESPOSIZIONE MODERATA AI RAGGI SOLARI;
- INDOSSARE MUTANDE IMBOTTITE;
- DIETA DIMAGRANTE: perdere almeno \_\_\_\_\_ Kg;
- TERAPIA SPECIFICA: \_\_\_\_\_;
- REVISIONE DELLA TERAPIA IN ATTO, passando a \_\_\_\_\_;
- COMPLETAMENTO DELL'ITER DIAGNOSTICO CON:
- ◆ RX RACHIDE per evidenziare eventuali fratture vertebrali o riduzione dell'altezza del corpo vertebrale (indagine morfometrica);
- ◆ ESAMI BIOUMORALI per escludere la presenza di osteoporosi secondaria: calcemia, calciuria, magnesemia, fosfatemia, funzionalità tiroidea, PTH, azotemia, creatininemia;
- ◆ VALUTAZIONE DELL'EQUILIBRIO;
- ◆ VALUTAZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE;
- ◆ VISITA OTORINO-LARINGOIATRICA (PROVE VESTIBOLARI);
- ◆ VISITA REUMATOLOGICA;
- ◆ CONTROLLO PODOLOGICO.

CONTROLLO TRA: \_\_\_\_\_

**MEDICO ESECUTORE**

**MEDICO RESPONSABILE**

Prof. G Salvioli

La prima parte dell'esame obiettivo consiste nella rilevazione dei dati antropometrici. L'altezza dei soggetti è uno dei principali indici della taglia corporea e della lunghezza delle ossa; consente di valutare lo stato nutrizionale ed è richiesta per una corretta valutazione del peso corporeo. Viene misurata con uno stadiometro portatile (modello MAGNI METRE Dietosystem) costituito da una tavola verticale incorporante un metro ed una orizzontale da portare a contatto con il punto più alto del capo. Al momento della misurazione il soggetto è scalzo; i piedi appoggiano su una superficie piana posta ad angolo retto rispetto alla tavola verticale dello stadiometro e i calcagni uniti sono posti contro il basamento. La barra mobile viene messa a contatto col punto più alto del capo esercitando una pressione sufficiente a comprimere i capelli. La misura è approssimata al più vicino 0,1 cm.

Il peso è una misura della taglia corporea del soggetto. Viene rilevato con una bilancia dotata di barra a pesi mobili, la cui graduazione è visibile da entrambi i lati. L'operatore si pone dietro alla bilancia in modo tale da avere di fronte il soggetto, con i piedi al centro della piattaforma ed il peso ugualmente distribuito su di essi. Il peso è approssimato ai più vicini 100g. Il BMI (Body Mass Index) è calcolato con la formula  $\text{Peso (Kg)}/\text{Altezza}^2(\text{m})^2$  ed è una misura antropometrica dello stato nutrizionale. La circonferenza della vita e dei fianchi sono state misurate con un metro anelastico; il soggetto indossa soltanto biancheria intima, è di fronte all'operatore in posizione eretta, l'addome rilassato, le braccia pendenti ai lati del corpo e a piedi uniti. Il metro viene posizionato a livello della parte più stretta dell'addome, facendo attenzione che si trovi su un piano orizzontale. La misurazione è effettuata senza che il metro comprima la cute ed è approssimata al più vicino 0,1cm.

Per misurare la circonferenza dei fianchi il metro viene posizionato a livello della circonferenza massima dei glutei, con gli stessi accorgimenti presi per la circonferenza della vita. La misura è approssimata al più vicino 0,1 cm.

Con le misure della circonferenza vita e circonferenza fianchi si è determinato il valore del rapporto vita fianchi (WHF). Questo costituisce un approccio addizionale alla valutazione antropometrica dell'obesità in quanto consente di definire la distrettualità della massa grassa.

Successivamente vengono valutati trofismo e forza degli arti inferiori e la forza degli arti superiori (maximal handgrip). Il trofismo del polpaccio viene valutato utilizzando un metro anelastico posizionato a livello della circonferenza massima del ventre muscolare del tricipite surale. La misurazione è sempre effettuata senza che il metro comprima la cute ed è approssimata al più vicino 0,1 cm. La forza degli arti inferiori viene misurata con un apposito strumento. Il paziente viene fatto sedere sul bordo del lettino, con le braccia appoggiate sulle cosce o incrociate sul petto, in modo che non possano essere utilizzate come aiuto, e i piedi liberi nel vuoto senza base d'appoggio. Il medico appoggia lo strumento sulla superficie tibiale della gamba del paziente il quale deve effettuare un movimento di estensione della gamba sulla coscia (tipo calcio) cercando di contrastare la forza opposta dal medico con lo strumento. Al termine del movimento il valore della forza esercitata compare sul display dello strumento, espressa in Kg. Il maximal handgrip viene misurato con un apposito dinamometro (vedi figura). Su tale strumento sono riportate due scale una da 0 a 100 Kg e un'altra tra 0 a 220 pounds. Il test è accurato e ripetibile. Viene eseguito facendo impugnare al paziente la maniglia dello strumento e chiedendogli di stringerla con le dita con tutta la forza possibile. Il valore della forza in Kg viene indicato dalla freccia nera.



**Figura 2.2.1 Lafayette Instrument 78010 hand dynamometer**



La distanza nuca-parete viene misurata successivamente al rilevamento dell'altezza in quanto la posizione del paziente deve essere la medesima. La misurazione viene effettuata con il metro anelastico, tenendo la parte graduata parallela al suolo, posizionando lo zero a livello della nuca e tenendo il metro ben teso fino a toccare l'asse verticale dello stadiometro. La distanza è espressa in cm e approssimata al più vicino 0,1 ed è utile per rilevare la tendenza o la presenza di un'alterazione in senso cifosico della colonna dorsale. Vengono poi valutati equilibrio e andatura attraverso diversi test. Il primo è il Test di Tinetti per andatura ed equilibrio riportato in tabella 2.2.2

**Tabella 2.2.2. Tinetti test**

## **EQUILIBRIO**

<b>1. EQUILIBRIO DA SEDUTO</b>	- si inclina o scivola dalla sedia	<b>0</b>
	- è stabile e sicuro	<b>1</b>
<b>2. ALZARSI DALLA SEDIA</b>	- è incapace senza aiuto	<b>0</b>
	- deve aiutarsi con le braccia	<b>1</b>
	- si alza senza aiutarsi con le braccia	<b>2</b>
<b>3. TENTATIVO DI ALZARSI</b>	- è incapace senza aiuto	<b>0</b>
	- capace ma richiede più di un tentativo	<b>1</b>
	- capace al primo tentativo	<b>2</b>
<b>4. EQUILIBRIO NELLA STAZIONE ERETTA (5 sec)</b>	- instabile (vacilla, muove i piedi, oscillazioni del tronco)	<b>0</b>
	- stabile grazie all'ausilio di un bastone o altri ausili	<b>1</b>
	- stabile senza gli ausili per il cammino	<b>2</b>
<b>5. EQUILIBRIO NELLA STAZIONE ERETTA PROLUNGATA</b>	- instabile (vacilla, muove i piedi, oscillazioni)	<b>0</b>
	- stabile ma a base larga	<b>1</b>
	- stabile a base stretta senza supporti	<b>2</b>
<b>6. ROMBERG</b>	- instabile	<b>0</b>
	- stabile	<b>1</b>
<b>7. ROMBERG SENSIBILIZZATO</b>	- incomincia a cadere	<b>0</b>
	- oscilla ma si riprende da solo	<b>1</b>
	- stabile	<b>2</b>
<b>8. GIRARSI DI 360°</b>	- a passi discontinui	<b>0</b>
	- a passi continui	<b>1</b>
	- instabile (si aggrappa, oscilla)	<b>0</b>
	- stabile	<b>1</b>
<b>9. SEDERSI</b>	- insicuro (sbaglia la distanza, cade sulla sedia)	<b>0</b>
	- usa le braccia o ha un movimento discontinuo	<b>1</b>
	- sicuro, movimento continuo	<b>2</b>
	<b>Punteggio ___/16</b>	

Tabella 2.2.2 Continua

### ANDATURA

<b>10. INIZIO DELLA DEAMBULAZIONE</b>	- una certa esitazione o più tentativi	<b>0</b>
	- nessuna esitazione	<b>1</b>
<b>11. LUNGHEZZA E ALTEZZA DEL PASSO</b>		
<b>Piede destro</b>	- durante il passo il piede dx non supera il sx	<b>0</b>
	- il piede dx supera il sx	<b>1</b>
	- il piede dx non si alza completamente dal pavimento	<b>0</b>
	- il piede dx si alza completamente dal pavimento	<b>1</b>
		<b>0</b>
<b>Piede sinistro</b>	- durante il passo il piede sx non supera il dx	<b>1</b>
	- il piede sx supera il dx	<b>0</b>
	- il piede sx non si alza completamente dal pavimento	
	- il piede sx si alza completamente dal pavimento	<b>1</b>
		<b>0</b>
<b>12. SIMMETRIA DEL PASSO</b>	- il passo dx e sx non sembrano uguali	<b>0</b>
	- il passo dx e sx sembrano uguali	<b>1</b>
		<b>0</b>
<b>13. CONTINUITA' DEL PASSO</b>	- interrotto o discontinuo	
	- continuo	<b>1</b>
	- marcata deviazione	<b>0</b>
<b>14. TRAIETTORIA</b>	- lieve o modesta deviazione o uso di ausili	<b>1</b>
	- assenza di deviazione o di uso di ausili	<b>2</b>
<b>15. TRONCO</b>	- marcata oscillazione o uso di ausili	<b>0</b>
	- nessuna oscillazione, ma flessione delle gambe, delle ginocchia, della schiena o allargamento delle braccia durante il cammino	<b>1</b>
	- nessuna oscillazione, flessione o uso di ausili	<b>2</b>
<b>16. CAMMINO</b>	- i talloni sono separati	<b>0</b>
	- i talloni quasi si toccano durante il cammino	<b>1</b>
	<b>Punteggio ___/12</b>	
	<b>Punteggio Equilibrio + Andatura ___/28</b>	

Il chair standing si esegue facendo mettere il paziente seduto su una sedia con le mani incrociate sul petto e facendolo alzare e sedere 5 volte consecutive alla massima velocità. Il medico cronometra il tempo impiegato dal paziente e lo traduce poi in un punteggio secondo la seguente tabella 2.2.3

**Tabella 2.2.3 Valutazione del chair standing test**

<b>punti</b>	<b>risultato</b>
0	incapace
1	$T > 16,7 \text{ sec}$
2	$13,7 < t < 16.6 \text{ sec}$
3	$11.2 < t < 13.6 \text{ sec}$
4	$T < 11.1 \text{ sec}$

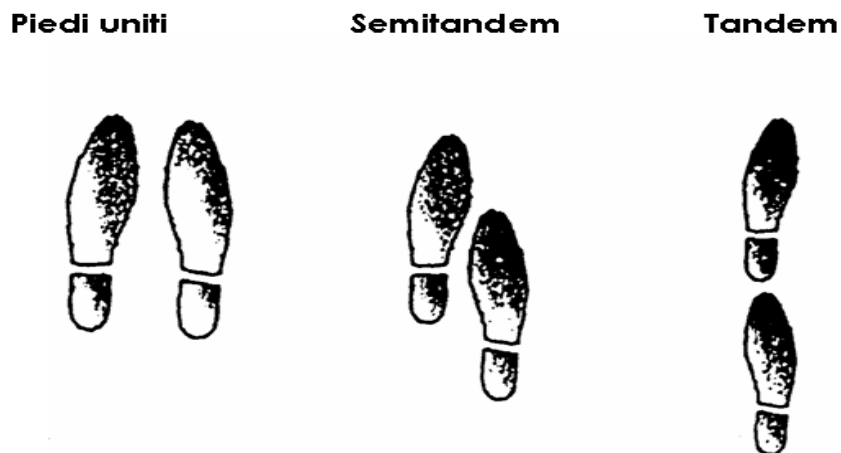
L' equilibrio in stazione eretta viene valutato secondo quanto riportato in tabella 2.2.4

**Tabella 2.2.4 Valutazione dell'equilibrio in stazione eretta**

<b>punti</b>	<b>valutazione</b>
0	<b>Non</b> regge l'ortostatismo
1	Regge l'ortostatismo <b>a piedi affiancati</b>
2	Regge l'ortostatismo <b>in posizione di semitandem</b>
3	Regge l'ortostatismo <b>in posizione di tandem per un tempo inferiore a 10 secondi</b>
4	Regge l'ortostatismo <b>in posizione di tandem per almeno 10 secondi</b>

La posizione di semitandem consiste nell'affiancare i piedi in modo che l'alluce di un piede sia posizionato circa alla metà dell'altro piede. La posizione di tandem, invece, consiste nel posizionare i piedi l'uno davanti all'altro, in modo tale che l'alluce di quello situato posteriormente tocchi il calcagno di quello anteriore. (figura 2.2.2)

Figura 2.2.2. Posizione di tandem e semitandem



**Paziente ad occhi aperti, 10 secondi ogni posizione**

Il test del tandem walk (82) consiste nel far camminare il paziente in modo tale che ad ogni passo l'alluce del piede che sta dietro tocchi il calcagno di quello che sta davanti (marcia del funambolo). Il tandem walk viene valutato come in tabella 2.2.5

Tabella 2.2.5. Valutazione del tandem walk

punti	valutazione
1	Esegue il tandem walk senza aiuti
2	<b>non</b> compie il tandem walk: <ul style="list-style-type: none"><li>• Senza aiuti</li><li>• Senza cercare appoggi</li><li>• Senza errori</li></ul>
3	Incapace di compiere il tandem walk

Le anomalie morfologiche di piedi e mani vengono valutate in quanto possono dare ragione di alterazioni della forza, dell'andatura o dell'equilibrio.

Vengono poi riportati alcuni dei parametri rilevati con dexta e che ci permettono di fare diagnosi. La BMD viene misurata dalla macchina indirettamente come

BMC (contenuto minerale osseo)/ area. Il T-score è un parametro che esprime quanto il soggetto esaminato differisca, in densità minerale ossea, da un soggetto giovane e sano della stessa razza e sesso. Il T-score viene espresso in unità riferite come deviazioni standard. Lo Z-score è invece il parametro che esprime quanto il soggetto esaminato differisca da uno sano della stessa età, sesso e razza. Analogamente al T-score viene espresso in unità riferite come deviazione standard. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha definito i parametri per la diagnosi di normalità, osteopenia e osteoporosi come in tabella 2.2.6

**Tabella 2.2.6. Parametri secondo WHO**

<b>normalità</b>	<b>osteopenia</b>	<b>osteoporosi</b>
T-score > -1	- 2.5 < T-score < - 1	T-score < -2.5
Z-score > -1	-2 < Z-score < -1	Z-score < - 2

Le scansioni generalmente effettuate sono la total body, la scansione del femore e, nel caso vi siano indicazioni anamnestiche, della colonna.

Prima di arrivare alle conclusioni e ai consigli terapeutici occorre valutare i fattori di rischio rilevabili con il questionario per la prevenzione delle fratture (tabella 2.2.7.) e per la valutazione dell'attività fisica (tabella 2.2.8)

## Tabella 2.2.7 Questionario per la prevenzione delle fratture

### ANAMNESI FISIOLÓGICA

FUMA? (0) MAI FUMATO

(1) EX FUMATORE, se si da quanti anni ha smesso: \_\_\_\_\_

(2) ATTUALE FUMATORE QUANTE SIGARETTE FUMA AL GIORNO? \_\_\_\_\_ DA QUANTI ANNI?

QUANTI BICCHIERI DI VINO AL GIORNO BEVE?: \_\_\_\_\_

BEVE PIU' DI DUE CAFFE' AL GIORNO? (0) NO (1) SI

SVOLGE ATTIVITA' FISICA REGOLARE (2-3 VOLTE LA SETTIMANA)? (0) NO (1) SI

E' INCONTINENTE? (0) NO (1) SI

A QUANTI ANNI E' ANDATA IN MENOPAUSA? \_\_\_\_\_ FISIOLÓGICA (0) CHIRURGICA (1)

IL SUO PESO, NEGLI ULTIMI 5 ANNI E':

(0) COSTANTE

(1) AUMENTATO

(2) DIMINUITO

QUALE ERA LA SUA ALTEZZA DA GIOVANE? \_\_\_\_\_

### ANAMNESI ALIMENTARE

QUANTE TAZZE DI LATTE BEVE AL GIORNO? \_\_\_\_\_

QUANTI YOGURT MANGIA ALLA SETTIMANA? \_\_\_\_\_

QUANTO FORMAGGIO (IN GRAMMI) MANGIA IN UNA SETTIMANA? \_\_\_\_\_

QUANTO FORMAGGIO METTE SULLA MINESTRA (IN CUCCHIAI)? \_\_\_\_\_

MANGIA FRUTTA TUTTI I GIORNI? (0) NO (1) SI

MANGIA VERDURA TUTTI I GIORNI? (0) NO (1) SI

### ANAMNESI PATOLOGICA

SUA MADRE O SUA SORELLA HANNO SOFFERTO DI OSTEOPOROSI? (0) NO (1) SI

E' MAI CADUTA NEGLI ULTIMI DUE ANNI? (0) NO (1) SI

se si quante volte: \_\_\_\_\_

HA MAI AVUTO FRATTURE IN TUTTA LA SUA VITA? (0) NO (1) SI

Quali ossa si è fratturata? \_\_\_\_\_

QUANTI RICOVERI IN OSPEDALE HA AVUTO NEGLI ULTIMI 5 ANNI? \_\_\_\_\_

CI VEDE BENE (anche con gli occhiali)? (0) NO (1) SI'

CI SENTE BENE? (0) NO (1) SI'

SOFFRE DI VERTIGINI O CAPOGIRI? (0) MAI

(1) RARAMENTE

(2) QUALCHE VOLTA

(3) SPESSO

(4) SEMPRE (tutti i giorni)

QUANDO?

(0) MAI

(1) AL MATTINO QUANDO SI ALZA

(2) DOPO PRANZO

(3) NEI CAMBIAMENTI DI POSIZIONE

(4) ALTRO

HA DIFFICOLTA' A RESPIRARE/ASMA? (0) NO (1) SI'

SE SI', QUALI FARMACI PRENDE?  TEOFILLINA  BRONCODILATATORI  CORTISONICI

### Tabella 2.2.7. Continua

SEGNI CON UNA CROCETTA LE MALATTIE CHE SA DI AVERE:

- IPERTENSIONE
- IPOTENSIONE
- CARDIOPATIA ISCHEMICA (infarto, angina)
- CARDIOPATIA ARITMICA
- DIABETE
- IPERTIROIDISMO
- IPOTIROIDISMO
- EPATITE/CIRROSI
- ESOFAGITE/ULCERE ALLO STOMACO / RESEZIONE GASTRICA
- PATOLOGIE INTESTINALI (compreso stipsi)
- INSUFFICIENZA RENALE
- CALCOLI RENALI
- CALCOLI ALLA COLECISTI
- TIA/ICTUS
- DEPRESSIONE
- INTERVENTI AL SENO/ ALL'UTERO
- AUMENTO DEL COLESTEROLO
- ARTROSI
- MALATTIE REUMATICHE
- ALTRO: \_\_\_\_\_

HA FATTO RAGGI alle ossa (NEGLI ULTIMI 2 ANNI): (0) NO (1) SI'

A QUALI OSSA?: \_\_\_\_\_

HA DOLORE ALLA SCHIENA? (0) NO (1) SI Di quale intensità: \_\_\_\_\_ (dire un numero da 1 a 10)

QUANDO? (0) MAI (1) IN MOVIMENTO (2) A RIPOSO (3) SEMPRE

(0) MAI (1) DI GIORNO (2) DI NOTTE (3) SEMPRE

**si sottopone a questa indagine perché le è stato consigliato da:**

1. il mio medico di base o il medico specialista
2. conoscente/amica
3. suggerito durante incontri (quartiere, comitati) che riguardano la prevenzione dell'osteoporosi

**la sua aspettativa è:**

1. una prescrizione di farmaci
2. suggerimenti utili a prevenire l'osteoporosi



**Tabella 2.2.8. Questionario per la valutazione oggettiva dell'attività fisica**

Attività ricreative del tempo libero	Ore al giorno (Q)	Quanti giorni la settimana (G)
Per quante ore al giorno cammina o va in bicicletta?		
Pratica attività sportive? Se SI', quali e per quante ore al giorno: 1. Cyclette, andare a caccia, bocce 2. Ginnastica, nuoto 3. Tennis, calcio, basket, sci da fondo, canottaggio Pratica esercizi in palestra? Se SI', per quante ore al giorno		
Attività domestiche	<i>Partecipazione (P)</i>	
Esegue un lavoro che richiede di stare in piedi o camminare?	SI'/NO	
Esegue lavori casalinghi quali lavare i piatti, spolverare, andare a fare la spesa?	SI'/NO	
Esegue lavori casalinghi quali lavare indumenti, lavare i pavimenti, pulire i tappeti?	SI'/NO	
Esegue riparazioni domestiche?	SI'/NO	
Lavora nei campi?	SI'/NO	
Esegue lavori di giardinaggio?	SI'/NO	
Si prende cura di qualcuno?	SI'/NO	

Si prega cortesemente di compilare con la massima accuratezza il questionario;  
NB: si accettano come risposte soltanto i numeri e/o SI'/NO

Si fa riferimento all'ultimo anno

*PASE: Physical Activity*

*Scale for the Elderly*

Questi due questionari possono essere consegnati al paziente che li compila autonomamente mentre attende il proprio turno oppure possono essere somministrati dall'operatore durante la visita.

Abbiamo già rilevato come diverse abitudini di vita, indagate attraverso tali questionari, possano contribuire ad una diminuzione della BMD: abitudine tabagica, consumo eccessivo di alcool e caffè, inadeguata attività fisica, dieta povera di calcio (latte, formaggio e yogurt) e vitamine (frutta e verdura). L'incontinenza viene considerata un fattore di rischio perché l'urgenza di recarsi

in bagno porta ad un incedere frettoloso e distratto con un conseguente aumento del rischio di caduta. Il confronto dell'altezza attuale con quella del paziente da giovane è un indice della condizione in cui si trova la colonna vertebrale; nei pazienti osteoporotici, infatti, al fisiologico assottigliamento dei dischi vertebrali conseguente all'invecchiamento, si può aggiungere quello dei corpi vertebrali per le caratteristiche microfratture da schiacciamento . Il peso è indice dello stato nutrizionale, ma è anche il principale fattore meccanico che influenza la BMD quindi è importante considerarne la variazione, specie se involontaria e in senso negativo. L'età della menopausa è fondamentale in termini prognostici e terapeutici per integrare il dato mineralometrico, oltre al fatto che l'osteoporosi post menopausale rappresenta la quasi totalità dei casi. L'anamnesi patologica indaga la familiarità per la patologia e l'eventuale sintomatologia (dolore alla schiena) che deve essere stimata anche in base alla presenza di altre patologie che coinvolgano l'apparato osteoarticolare (artrosi, patologie reumatiche). Vengono poi considerati i fattori che possono influenzare, aumentandolo, il rischio di caduta e di frattura : storia di cadute e fratture, alterazioni dell'udito e del visus, vertigini o capogiri, comorbidità.

Viene poi indicato nel referto il rischio di cadute del paziente valutato secondo i parametri riportati in tabella 2.2.9 e 2.2.10

**Tabella 2.2.9. Valutazione del rischio di cadute**

<b>parametri</b>	<b>punti</b>
Numero di farmaci assunti > 4	0.5
Diminuzione della forza muscolare	1
Alterazione della marcia o dell'equilibrio	1
1 caduta nell'ultimo anno	2

**Tabella 2.2.10 Associazione del rischio in base al punteggio**

<b>punteggio</b>	<b>rischio</b>
0	basso
0.5 – 1.5	moderato
2 - 3	elevato
> 3.5	Molto elevato

La stima del rischio di fratture viene valutata combinando il rischio di cadute con il T-score, come in tabella 2.2.11

**Tabella 2.2.11 Stima del rischio di frattura**

	RISCHIO DI CADUTE			
	BASSO	MODERATO	ELEVATO	MOLTO ELEVATO
T score > -1	<b>basso</b>	<b>basso</b>	<b>moderato</b>	<b>moderato</b>
età < 65 anni - 2 < T < -1	<b>basso</b>	<b>moderato</b>	<b>moderato</b>	<b>elevato</b>
età > 65 anni - 2,5 < T < -1				
età < 65 anni T < -2,5	<b>moderato</b>	<b>elevato</b>	<b>elevato</b>	<b>Molto elevato</b>
età > 65 anni T < -2				

Il rischio di cadute e di fratture rilevato viene poi confrontato, se possibile, con quello stimato nel controllo precedente. In base al dato mineralometrico e a quanto acquisito durante l'anamnesi vengono dati consigli alimentari, comportamentali, diagnostici e terapeutici che il paziente concorderà anche con il proprio medico curante.

Il controllo successivo viene fissato in base al rischio di frattura come descritto in tabella 2.2.12

**Tabella 2.2.12 Controllo successivo in base al rischio di frattura**

<b>Rischio di frattura</b>	<b>Controllo</b>
Elevato/molto elevato	Dopo 2 anni
moderato	Dopo 3 anni
basso	Dopo 5 anni

Questionario di follow up

Il questionario di follow up (tabella 2.2.13) è stato elaborato appositamente per questo studio ed è stato somministrato telefonicamente a tutte le pazienti con diagnosi di osteoporosi.

**Tabella 2.2.13 Questionario di follow up**

- E' morta?	No	Si
- Quanti ricoveri ha effettuato nell'ultimo anno?	—	
- Quanti farmaci assume?	—	
- Quali farmaci assume ?		
- Assume farmaci per l'osteoporosi?	No	Si
- Se si, quali?		
• difosfonati	No	Si
• estrogeni	No	Si
• calcio+ vitamina D	No	Si
• raloxifene (SERMS)	No	Si
- Fa fatica a respirare?	No	Si
- Ha l'asma?	No	Si
- Prende dei farmaci per questo problema?	No	Si
- Quali?		

## ADL (Activities Daily Living)

<b>A) <u>FARE IL BAGNO</u> (vasca, doccia, spugnature)</b>	<b>punteggio</b>
1) Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo).	1
2) Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso).	1
3) Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo.	0
<b>B) <u>VESTIRSI</u> (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)</b>	
1) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.	1
2) Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.	1
3) Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	0
<b>C) <u>TOILETTE</u> (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)</b>	
1) Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).	1
2) Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda.	0
3) Non si reca in bagno per l'evacuazione	0
<b>D) <u>SPOSTARSI</u></b>	
1) Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).	1
2) Compie questi trasferimenti se aiutato.	0
3) Allettato, non esce dal letto.	0
<b>E) <u>CONTINENZA DI FECI ED URINE</u></b>	
1) Controlla completamente feci e urine.	1
2) "Incidenti" occasionali.	0
3) Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente	0
<b>F) <u>ALIMENTAZIONE</u></b>	
1) Senza assistenza.	1
2) Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane.	1
3) Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	0
<b>PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F)</b>	<b>/6</b>

## IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

<b>USARE IL TELEFONO</b>	1) Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero e lo compone	1
	2) Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
	3) E' in grado di rispondere al telefono, ma non compone i numeri	1
	4) Non è capace di usare il telefono	0
<b>FARE LA SPESA</b>	1) Si prende autonomamente cura di tutte le necessità di acquisti nei negozi	1
	2) E' in grado di effettuare piccoli acquisti nei negozi	0
	3) Necessita di essere accompagnato per qualsiasi acquisto nei negozi	0
	4) E' del tutto incapace di fare acquisti nei negozi	0
<b>PREPARARE IL CIBO</b>	1) Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati	1
	2) Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti	0
	3) Scalda pasti preparati o prepara cibi ma non mantiene dieta adeguata	0
	4) Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti	0
<b>GOVERNO della CASA</b>	1) Mantiene la casa da solo o con occasionale aiuto (ad es. lavori pesanti)	1
	2) Esegue solo compiti quotidiani leggeri ma livello di pulizia non suffic.	1
	3) Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa	0
	4) Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa	0
<b>FARE IL BUCATO</b>	1) Fa il bucato personalmente e completamente	1
	2) Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
	3) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	0
<b>MEZZI di TRASPORTO</b>	1) Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto	1
	2) Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
	3) Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato	1
	4) Può spostarsi solo con taxi o auto e solo con assistenza	0
	5) Non si sposta per niente	0
<b>ASSUNZIONE FARMACI</b>	1) Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
	2) Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate	0
	3) Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
<b>USO DEL DENARO</b>	1) Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
	2) E' in grado di fare piccoli acquisti	1
	3) E' incapace di maneggiare i soldi	0
<b>Punteggio totale</b>		<b>/8</b>

Con tale questionario sono stati valutati gli outcomes clinici e funzionali delle pazienti con osteoporosi. Alcuni dei parametri indagati sono gli stessi raccolti con la scheda di rilevazione dati, di cui si è voluta controllare l'eventuale variazione nel tempo (assunzione di farmaci per patologie croniche e per l'osteoporosi, ricoveri recenti). Le domande riguardanti la presenza della patologia asmatica e l'eventuale terapia sono state introdotte alla luce di quanto affermato in un recente articolo (83) che correla la presenza di asma e terapia inalatoria con glucocorticoidi a basse dosi ad una minore BMD. Non è ancora chiaro, però, se l'asma debba essere considerata un fattore di rischio in sé o a causa della terapia specifica. La precedente versione della scheda di rilevazione dati non prevedeva anamnesi patologica e farmacologia dell'asma, ma è stato modificato nella versione attuale in seguito a tale articolo e alla formulazione di questo follow up. ADL (Activities Daily Living) e IADL (Instrumental Activities Daily Living) sono stati utilizzati per indagare il livello di autonomia delle pazienti nello svolgimento delle attività quotidiane. La parte riguardante l'utilizzo di strumenti (IADL) è utile per indagare l'integrità dell'attività cerebrale cognitiva delle pazienti ed ha quindi un ruolo secondario nel nostro studio, mentre è molto importante la valutazione delle ADL che riguardano le attività quotidiane fondamentali che spesso vengono limitate dall'osteoporosi e dalle conseguenti cadute, fratture e loro reliquati. Lo screening per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi, infatti, si pone come obiettivo quello di conservare il più alto grado di autosufficienza e di qualità di vita possibili.

### La densitometria ossea

La densitometria ossea utilizzata nell' Ambulatorio per la Prevenzione dell'Osteoporosi e delle Cadute presso il Centro di Valutazione Geriatrica dell'Ospedale Estense di Modena è prodotta dalla Hologic, modello Discovery w della serie QDR (figura 2.2.3)

**Figura 2.2.3. Hologic Discovery w della serie QDR**

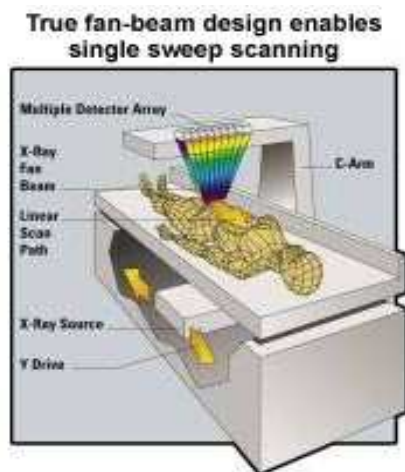


Questo modello permette la scansione di avambraccio, femore, proiezione antero-posteriore della colonna vertebrale e total body. Consente inoltre di rilevare fratture a livello vertebrale (Instant Vertebral Assessment) (84)(85)

Questo tipo di macchinario è assolutamente all'avanguardia in quanto consente di rilevare sia la BMD che la presenza di fratture a cuneo a livello della colonna vertebrale, permettendo così una migliore valutazione del rischio di frattura. Grazie alle nuove tecnologie applicate (figura 2.3.2) con un' unica rapida scansione si possono ottenere immagini ad alta precisione con una quantità di radiazioni del 90% inferiore rispetto ad una comune radiografia.



Figura 2.2.4. Raggio a ventaglio e rivelatore ad alta risoluzione.



L'utilizzo di un rivelatore ad alta risoluzione (multiple detector array) insieme alla geometria a ventaglio del raggio (X-Ray fan beam) permette di ottenere rapidamente, con energia singola, immagini con una risoluzione uguale o migliore rispetto a quelle ottenute con densitometri a doppia energia, il tutto con un unico passaggio di scansione (single sweep scanning) (84)(85)

La paziente che deve essere sottoposta alla densitometria ossea viene fatta spogliare in modo che rimanga con la sola biancheria intima, facendo attenzione che non indossi oggetti metallici che possano inficiare il risultato (gioielli). Viene poi fatta sdraiare e posizionata in modo adeguato rispetto ai riferimenti presenti sulla superficie del lettino. L'operatore inserisce il nome della paziente ed i dati richiesti dal programma ( data di nascita, razza, sesso, peso, altezza, epoca della menopausa ) che sono indispensabili affinché il dato mineralometrico venga elaborato ed espresso in termini di t-score e z-score. Viene poi selezionata la scansione che si desidera effettuare. Solitamente si inizia dalla Total Body. L'operatore centra automaticamente la macchina tramite i pulsanti accanto al lettino e poi dà inizio alla scansione che viene effettuata in circa 6 minuti ( durante i quali la paziente viene invitata a rimanere più ferma possibile) con una precisione del 0.75 %. Con la medesima scansione viene elaborata anche la composizione corporea (massa grassa, massa magra e massa totale) di tutto il corpo e delle singole regioni di analisi. Terminata questa prima

scansione l'operatore ne seleziona una seconda, che solitamente è quella del femore prossimale sinistro (oppure la colonna lombare). I piedi della paziente vengono posizionati , con l'utilizzo di un apposito supporto (di forma triangolare con base appoggiata sul lettino) in modo tale da ottenere un'intrarotazione del femore ed esporre alla scannerizzazione la maggior area femorale possibile. La zona da scansionare viene centrata manualmente posizionando il laser in modo tale che la banda orizzontale sia tangente al margine inferiore del pube e quella verticale sia circa a metà della coscia. La scansione viene effettuata in circa 10 secondi con una precisione del 1,0%. terminate le scansioni l'operatore le analizza attraverso gli strumenti offerti dal programma e ne commenta il risultato nell'apposito spazio.

### **3. ANALISI STATISTICA**

I dati sono stati analizzati con programma statistico SPSS<sup>®</sup> versione 11.0. Nei tre gruppi di studio le variabili continue sono state studiate con metodo ANOVA (Analysis of Variance), mentre le variabili dicotomiche sono state studiate con il test di Kruskal-Wallis per n variabili indipendenti.

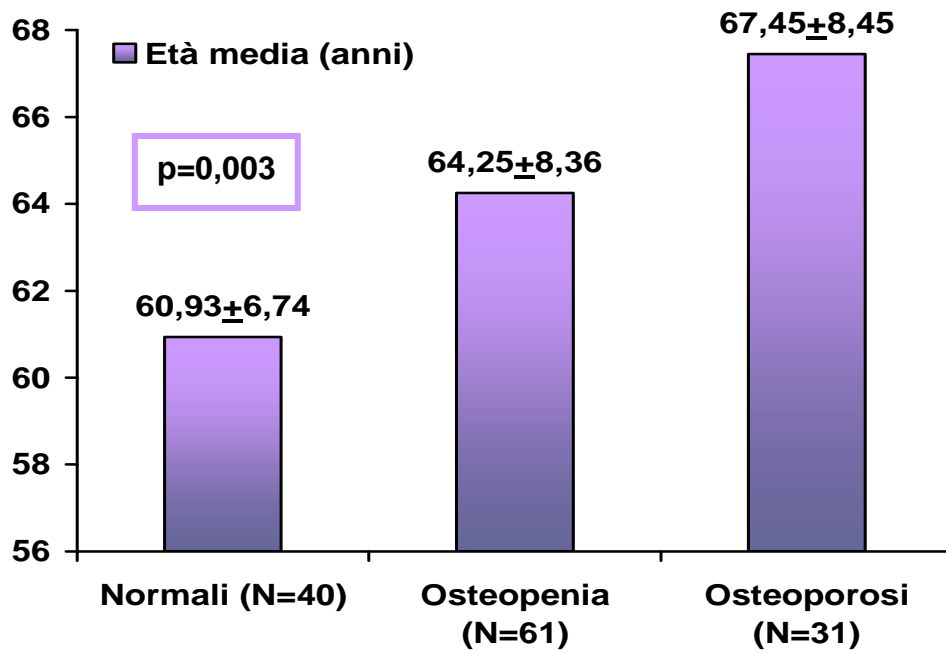
Per valutare i risultati del follow up è stato costruito un modello di regressione logistica (metodo backward stepwise) con variabile dipendente la non assunzione di terapia antiosteoporosi e come fattori le variabili risultate significative all'analisi univariata.

Una  $p < 0,05$  è stata considerata statisticamente significativa.

## 4. RISULTATI

L'età media nei tre gruppi studiati aumenta progressivamente dal gruppo di soggetti normali ai gruppi con osteopenia e osteoporosi (p for trend 0,003)

Figura 4.1. Età media nei tre gruppi di studio.



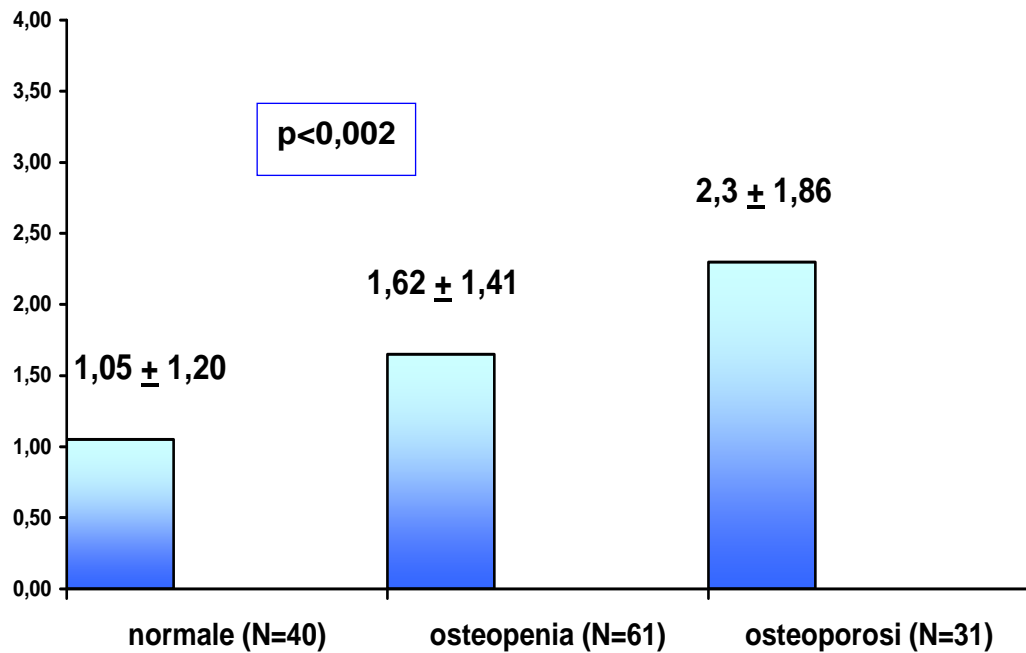
Nella tabella “parametri DXA” sono descritti i risultati relativi alla composizione corporea valutata con la scansione “total body”. Come da definizione, il contenuto minerale osseo, la massa ossea totale, il T e lo Z score sono più bassi nelle pazienti con osteopenia e osteoporosi. Le stesse hanno valori di massa magra significativamente più bassi rispetto ai soggetti normali.

Tabella 4.1 “parametri DXA”: composizione corporea valutata con DXA total-body.

	Normali (N=40)	Osteopenia (N=61)	Osteoporosi (N=31)	p
Total area (cm)	1887,15 ± 140,93	1781,89 ± 183,21	1705,55 ± 156,04	<0,0001
Total BMC (g)	2106,48 ± 258,04	1783,56 ± 289,30	1652,99 ± 235,97	<0,0001
Total BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1,11 ± 0,08	0,99 ± 0,08	0,96 ± 0,07	<0,0001
Total T score	0,12 ± 0,97	- 1,3 ± 0,95	- 1,7 ± 0,85	<0,0001
Total Z score	1,63 ± 2,1	- 0,06 ± 0,99	0,24 ± 0,93	<0,0001
Total fat (g)	27790,27 ± 7580,20	22719,25 ± 7110,74	20576,91 ± 5660,04	<0,0001
Total lean (g)	42066,240 ± 5007,44	39146,40 ± 5133,01	35364,74 ± 7362,99	<0,0001
Lean + BMC	44172,57 ± 5180,12	40634,44 ± 5474,35	38629,21 ± 3638,65	<0,0001
Total mass (g)	71962,85 ± 10958,94	63971,43 ± 10463,05	59018,82 ± 8159,69	<0,0001
Fat %	38,40 + 6,19	35,15 + 6,35	34,51 + 5,87	0,016
Neck area (cm <sup>2</sup> )	4,96 ± 0,53	5,04 ± 0,51	4,96 ± 0,53	0,720
Neck BMC (g)	3,98 ± 0,49	3,25 ± 0,43	2,72 ± 0,33	<0,0001
Neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,80 ± 0,053	0,65 ± 0,05	0,058 ± 0,05	<0,0001
Neck T score	- 0,35 + 0,052	- 1,85 + 0,422	- 2,75 + 0,20	<0,0001
Neck Z score	0,87 ± 0,60	- 0,46 ± 0,49	- 1,10 ± 0,55	<0,0001

Il numero di farmaci assunto dalle pazienti con osteoporosi è significativamente più alto (Figura 4.2.).

**Figura 4.2. Numero medio di farmaci assunti giornalmente.**



Le classi di farmaci utilizzate sono descritte nella tabella 4.2.

L'uso di cortisonici è significativamente più elevato nei soggetti con osteoporosi; anche i difosfonati e gli integratori di calcio e vitamina D sono più utilizzati dal gruppo di pazienti con osteopenia e osteoporosi, mentre gli estrogeni e i serms non raggiungono significatività statistica.

**Tabella 4.2. Classi di farmaci assunti.**

Tipo di farmaco	Normali (n=40)	Osteopenia (n=61)	Osteoporosi (n=31)	p
<b>cortisonici</b>	0	1,6	9,1	0,046
<b>antipertensivi</b>	32,5	36,1	18,2	n.s.
<b>statine</b>	10	9,8	27,3	n.s.
<b>antiaggregante</b>	7,5	9,8	15,2	n.s.
<b>benzodiazepine</b>	7,5	13,1	18,2	n.s.
<b>antidepressivi</b>	2,5	6,6	6,1	n.s.
<b>FANS</b>	5,0	1,6	9,1	n.s.
<b>L tiroxina</b>	10	16,4	18,2	n.s.
<b>altro</b>	20,0	41,1	33,3	n.s.
<b>Terapia osteoporosi</b>	27,5	55,7	63,6	0,001
<b>estrogeni</b>	22,5	14,8	6,3	0,048
<b>SERMs</b>	0	4,9	9,1	0,054
<b>bifosfonati</b>	0	24,6	42,4	<0,001
<b>vitamina D</b>	2,5	19,7	36,4	<0,001
<b>calcio</b>	7,5	40,0	45,5	<0,001

I dati sono espressi in percentuale

L'uso di cortisonici è significativamente più elevato nei soggetti con osteoporosi; anche i difosfonati e gli integratori di calcio e vitamina D sono più utilizzati dal gruppo di pazienti con osteopenia e osteoporosi, mentre gli estrogeni e i SERMs non raggiungono significatività statistica.

Figura 4.3. Peso corporeo medio nei tre gruppi studiati.

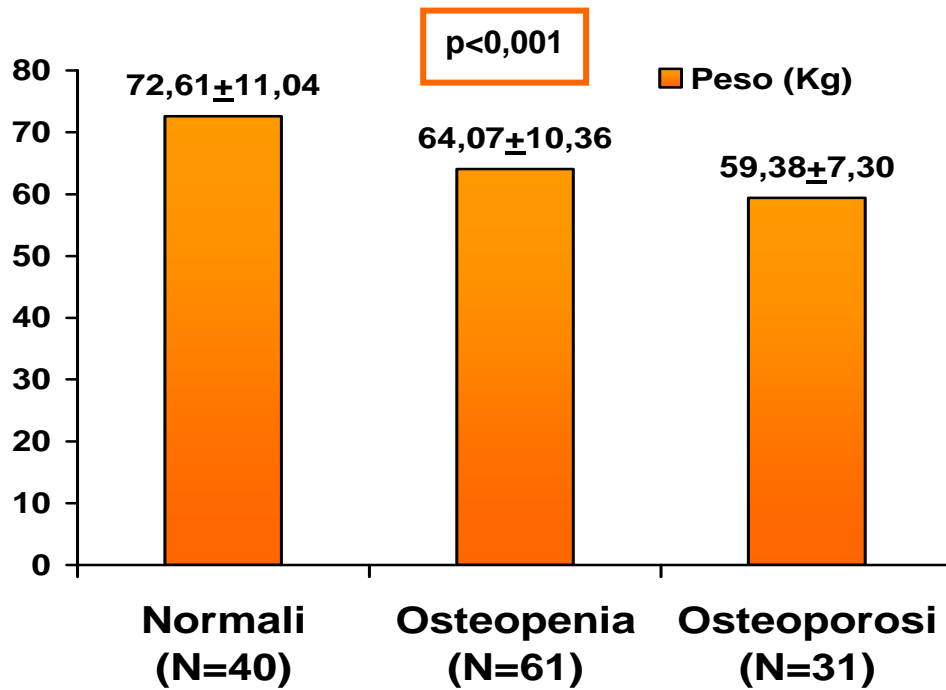
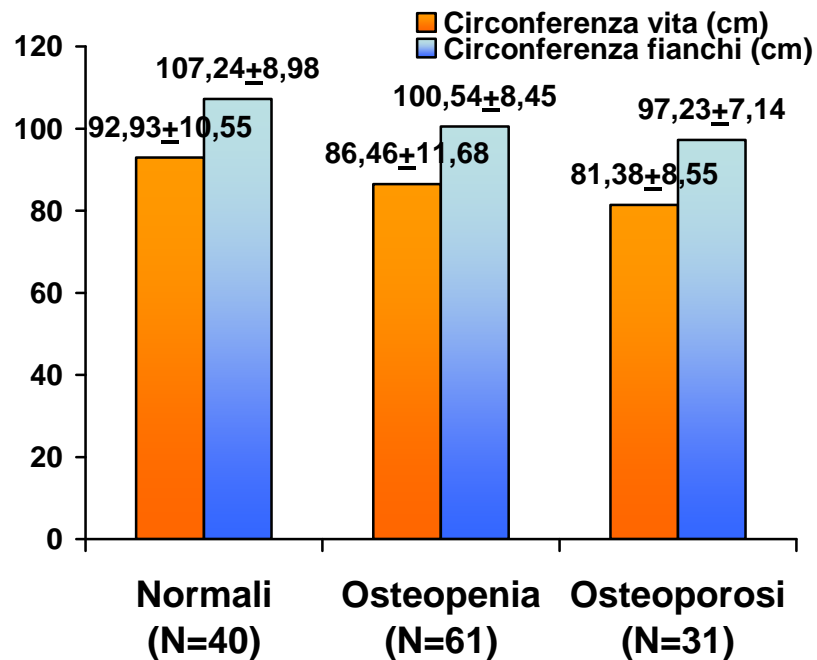


Figura 4.4. Circonferenza vita e fianchi nei tre gruppi di analisi.

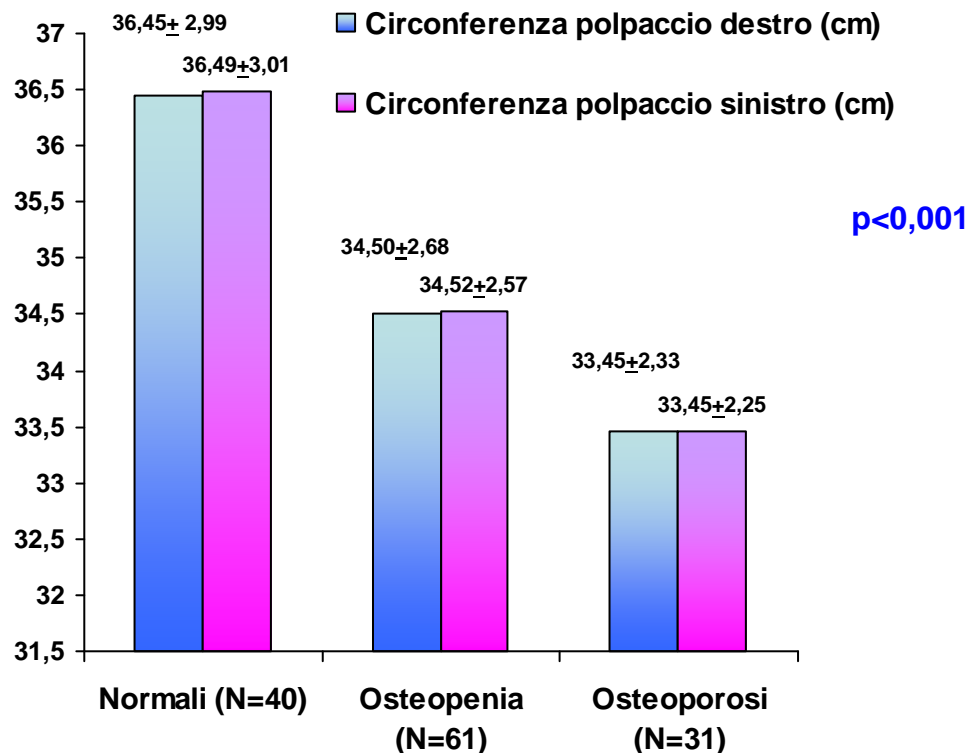


$p < 0,001$



Le pazienti con osteopenia e osteoporosi hanno un peso inferiore (p for trend <0,001) e una circonferenza vita e fianchi minore rispetto alle pazienti normali (p for trend <0,001). Non esistono differenze significative per quanto riguarda il BMI.

**Figura 4.5. Circonferenza dei polpacci nei tre gruppi di analisi.**



La circonferenza del polpaccio, indice indiretto di massa muscolare, è significativamente ridotta nelle pazienti con osteopenia ed osteoporosi (p for trend <0,001).

Non esistono differenze significative per quanto riguarda la maggior parte delle prove di performance nel campione studiato; tuttavia le pazienti con osteopenia ed osteoporosi hanno una forza all'handgrip tendenzialmente più bassa, anche se non statisticamente significativa; la forza dell'arto inferiore non dominante è inferiore nel gruppo con osteoporosi (p=0,031) (Tabella 4.3.).

Tabella 4.3. prove di performance nei tre gruppi di analisi.

Prova di performance	Normali (n=40)	Osteopenia (n=61)	Osteoporosi (n=33)	p
Forza arto inferiore sinistro (kg)	11,85 ± 4,73	10,13 ± 5,31	11,01 ± 3,03	n.s.
Forza arto inferiore destro (kg)	12,23 ± 4,77	12,21 ± 5,46	9,51 ± 5,23	0,031
Maximal handgrip sinistra (kg)	20,02 ± 5,97	18,45 ± 6,60	16,98 ± 4,97	n.s.
Maximal handgrip (kg)	21,06 ± 6,9	19,56 ± 6,99	18,42 ± 6,12	n.s.
Distanza nuca-parete (cm)	5,96 ± 2,35	6,68 ± 2,33	6,54 ± 2,98	n.s.
Punteggio Test di Tinetti (Andatura)	11,88 ± 0,52	11,84 ± 0,757	11,70 ± 1,28	n.s.
Punteggio Test di Tinetti (Equilibrio)	15,05 ± 1,61	15,02 ± 2,47	15,36 ± 3,14	n.s.
Punteggio Test di Tinetti (Totale)	26,93 ± 1,97	26,33 ± 3,31	26,53 ± 3,02	n.s.
Chair standing tempo (secondi)	9,91 ± 2,75	9,88 ± 3,06	10,88 ± 4,00	n.s.
Soggetti che non commettono errori allo "standing bilance"	84,3%	78,7%	71,9%	n.s.

Il punteggio ottenuto nella prova del "tandem walk", che consiste nel camminare facendo toccare la punta di un piede al tacco dell'altro, è significativamente migliore nei soggetti normali (Figura 4.6.) (p for trend = 0,032). Non esistono differenze significative nella prova dello "standing bilance" (Figura 2.2.2.), tuttavia il numero di soggetti che riesce a completare la prova per 10 secondi nella posizione tandem è più elevato nel gruppo normale (Tabella 4.3.). Il numero di pazienti con osteoporosi ed osteopenia che ottengono il punteggio massimo alla prova del Chair Standing è significativamente più basso rispetto al gruppo di pazienti normali (P for trend 0,037).

Figura 4.6. Punteggio ottenuto al tandem walk

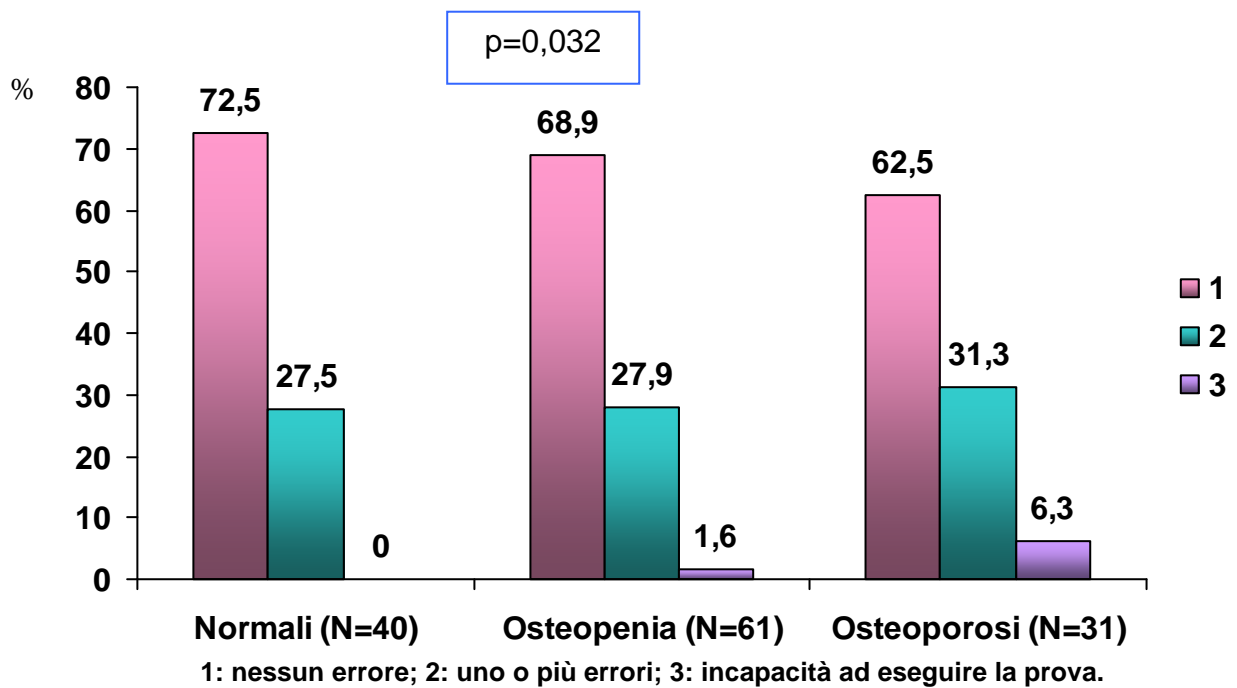
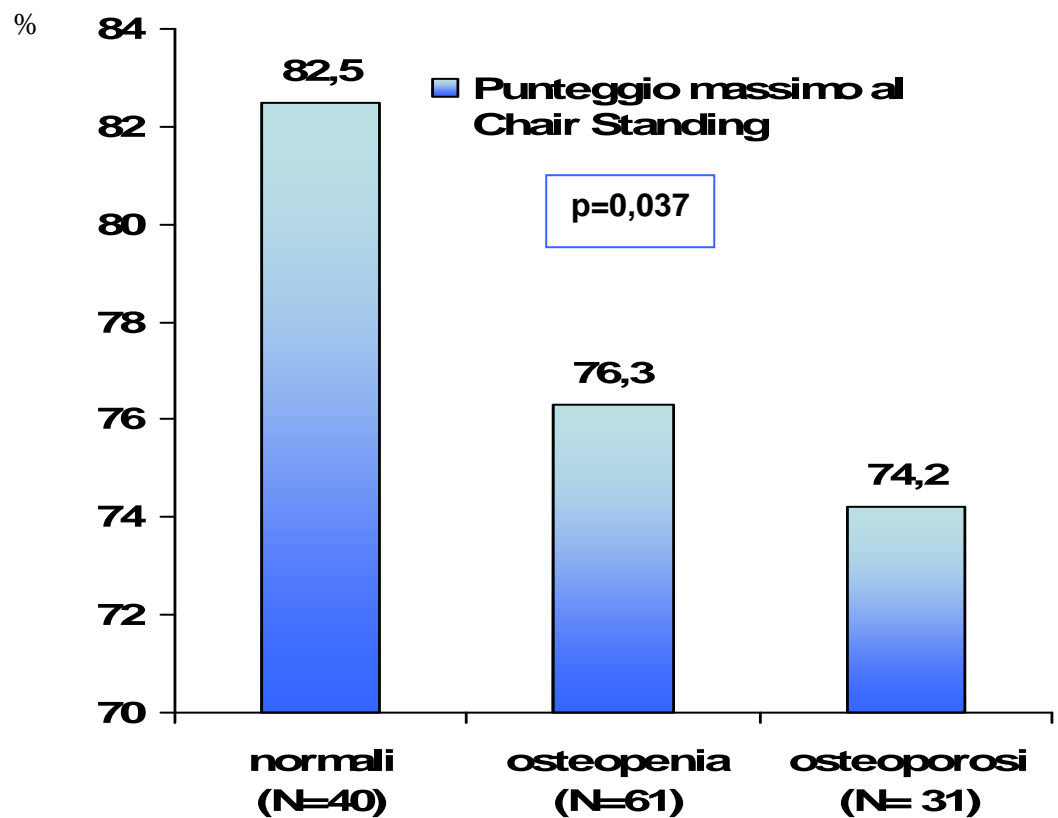
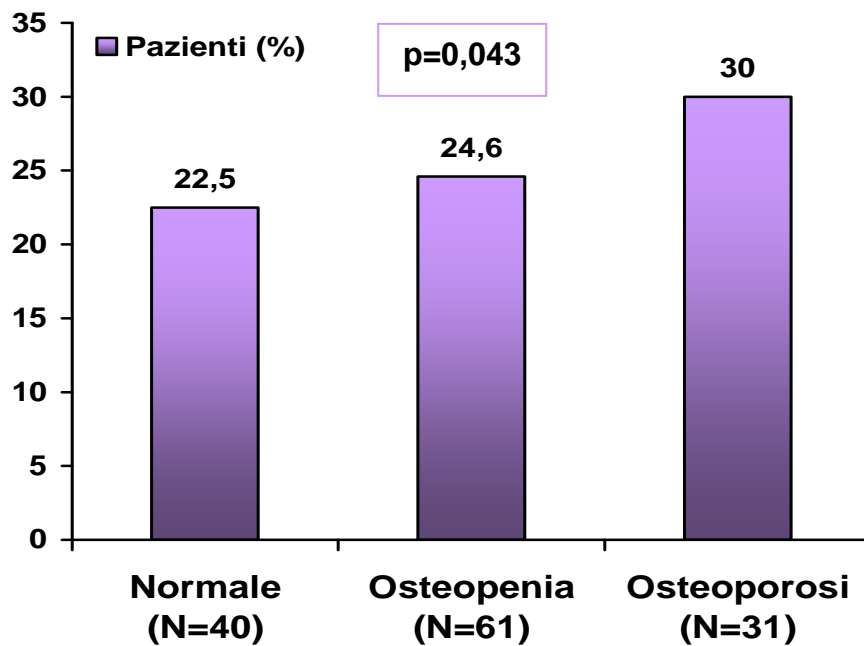


Figura 4.7. Pazienti che hanno ottenuto il punteggio massimo al chair standing.



Il numero di soggetti caduti nell'ultimo anno è significativamente più alto nei soggetti con osteoporosi ( $p$  for trend 0,043). La percentuale di pazienti con osteopenia e osteoporosi che hanno subito una frattura è tendenzialmente maggiore rispetto al gruppo di pazienti normali (40,4%, 33,3% e 32%, rispettivamente); tuttavia questo risultato non raggiunge significatività statistica.

Figura 4.8. Percentuale di pazienti cadute nell'ultimo anno.



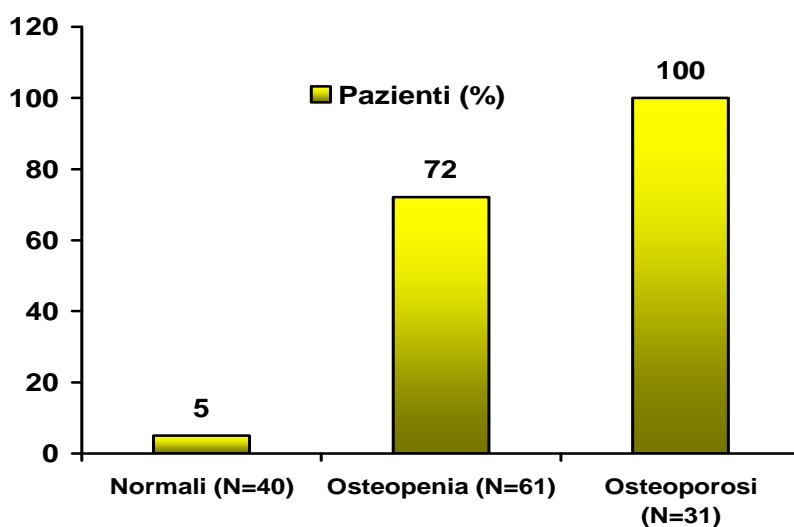
### Follow up

Le pazienti con osteoporosi sono state ricontattate per via telefonica a domicilio; per ognuna è stata raccolta l'anamnesi farmacologica con particolare riferimento ai farmaci contro l'osteoporosi. I soggetti sono stati suddivisi in quattro gruppi:

- Gruppo 1: pazienti che non assumono il farmaco né prima dell'esame, né dopo, nonostante la diagnosi di osteoporosi;
- Gruppo 2: pazienti che assumono correttamente il farmaco dopo la diagnosi di osteoporosi;
- Gruppo 3: pazienti che assumono il farmaco prima dell'esame, in quanto la diagnosi di osteoporosi è già nota, ma lo hanno sospeso al follow-up;
- Gruppo 4: pazienti con diagnosi di osteoporosi nota che assumono il farmaco prima dell'esame e che continuano ad assumerlo dopo il controllo.

La percentuale di pazienti a cui è stata prescritta terapia specifica è descritta nella Figura 4.9.

**Figura 4.9. Pazienti a cui è stata prescritta terapia specifica.**



Nel nostro campione il 34% delle pazienti non ha mai assunto integratori di calcio e il 20,5% li ha sospesi al follow-up. Per quanto riguarda l'assunzione di integratori di vitamina D i dati sono paragonabili: il 41,3% delle pazienti non li ha mai assunti e l'11,4% li ha sospesi al follow-up

Figura 4.10. Assunzione di calcio nel campione studiato.

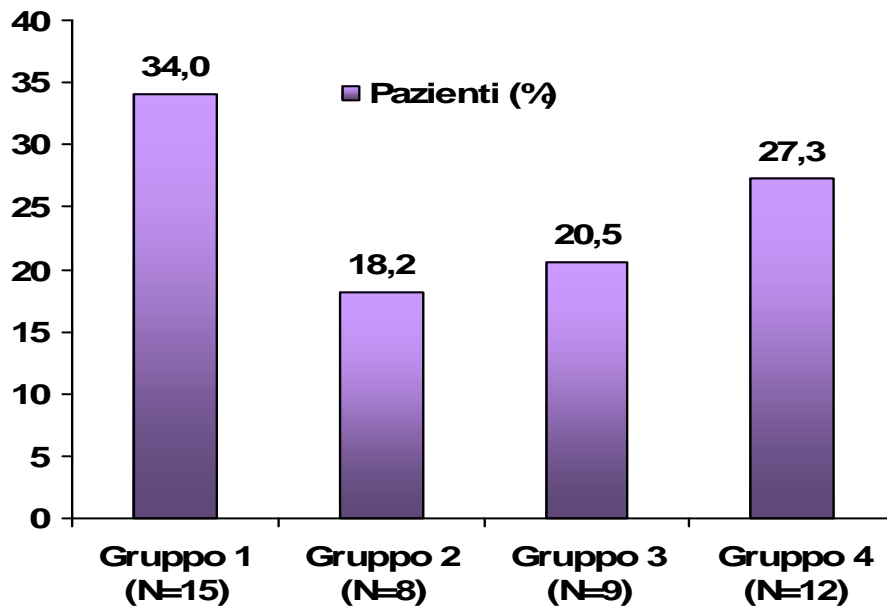
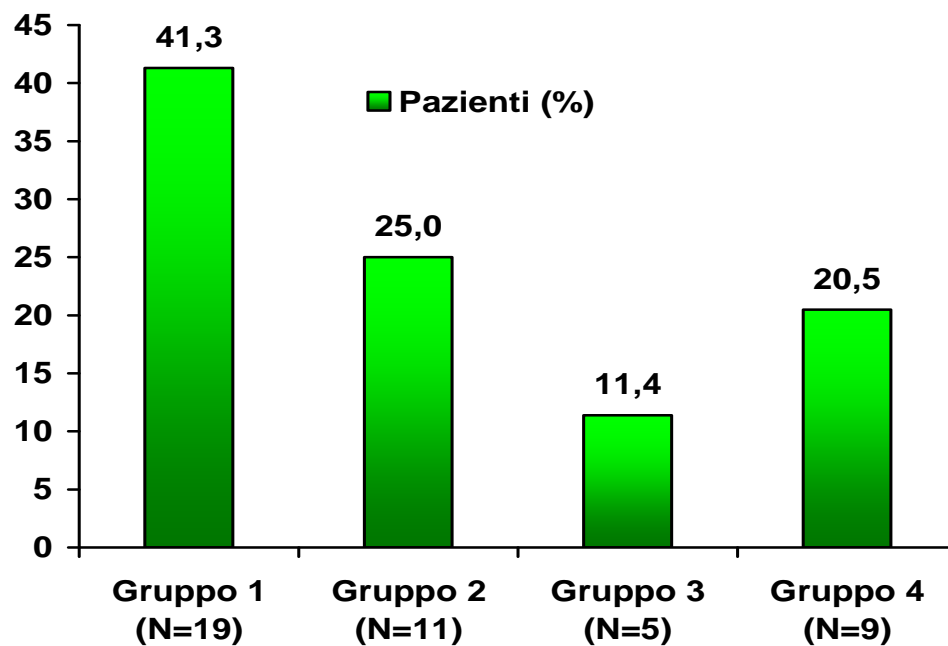
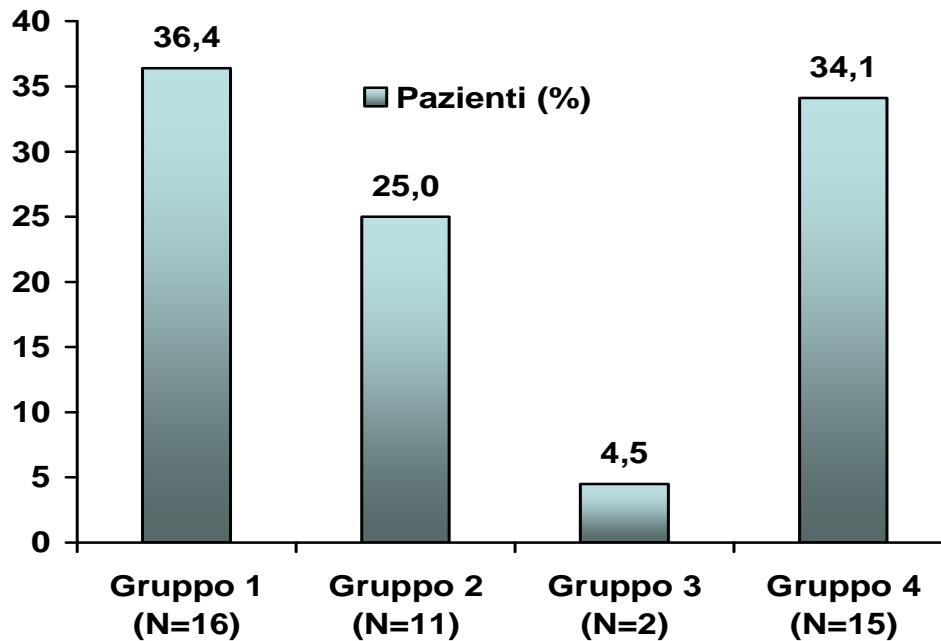


Figura 4.11. Assunzione di vitamina D nel campione studiato.



La percentuale di soggetti che assume correttamente bifosfonati dopo la prescrizione medica è 25%; il 34,1% delle pazienti continua ad assumere in modo appropriato i bifosfonati dopo l'accertamento.

**Figura 4.12. Assunzione di bifosfonati nella popolazione studiata.**



#### Analisi multivariata.

Sono stati analizzati i fattori di rischio che incidono sulla non prescrizione dei farmaci antiosteoporosi. L'unico fattore di rischio collegato alla variabile dipendente del modello è l'età (OR= 3.5, IC 95% 1.5-5.6,  $p < 0.0001$ ), indipendentemente da patologie preesistenti, risultato ottenuto alla mineralometria , uso di farmaci.

## 5. DISCUSSIONE

Dal nostro studio emerge che una quota considerevole delle pazienti (più del 50%) contattate telefonicamente per il follow up non assume correttamente la terapia consigliata nel primo anno successivo alla visita e alla prescrizione.

La terapia farmacologica è quella più praticata, rispetto alla non farmacologica e all'applicazione delle norme generali di prevenzione. I motivi principali della scarsa compliance all'uso dei bifosfonati sono riportati nella tabella 5.1.

**Tabella 5.1. Motivi di scarsa compliance ai bifosfonati.**

- Costo elevato, se l'osteoporosi non è complicata da fratture
- Effetti collaterali (pirosi gastrica, esofagite)
- Terapia cronica, a lungo termine
- Assunzione non agevole
- Rapporto medico-paziente
- Mancanza di centri di riferimento (continuità assistenziale)
- Necessità di gestione multidisciplinare (medico di base, ginecologo, geriatra, fisiatra, nutrizionista, ortopedico)

Uno dei problemi fondamentali è la nota 79, alla quale sono assoggettati i bifosfonati. Questi farmaci sono concessi gratuitamente solo quando si dimostri la presenza di crolli vertebrali di varia entità provocati da microfratture; l'uso del farmaco nei pazienti con osteoporosi diagnosticata con metodica DXA, ma non ancora complicata da fratture, è invece a carico del paziente. Riguardo alla nota 79 il Ministero della Salute ha ricevuto molte richieste di informazione e reclami circa la possibilità di includere la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche tra quelle rimborsabili dal SSN; è attualmente in corso una campagna di sollecitazione da parte dell'associazione consumatori



“CittadinanzaAttiva”, realizzata tramite l’invio al Ministro della Salute di 50000 cartoline riguardanti la richiesta di revisione della nota 79 da parte dell’ AIFA, che ha modificato la suddetta nota ampliando la prescrizione gratuita dei bifosfonati per la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche nei pazienti anziani in trattamento cronico con alte dosi di cortisonici. Nel nostro studio è emersa una correlazione statisticamente significativa tra uso di cortisonici e valori di BMD indicativi di osteoporosi.

La compliance ai bifosfonati è ridotta per gli effetti collaterali, prevalentemente a livello gastroenterico, e per la difficoltà di assunzione. Infatti, il farmaco va assunto alla mattina a digiuno, in posizione eretta, con una notevole quantità di acqua, distanziando la colazione di almeno mezz’ora. La somministrazione monosettimanale ovvia solo in parte a questi inconvenienti (vedi figura 1.4.1 dell’introduzione).

Parlando di compliance e di continuità della cura emerge l’importanza del rapporto medico-paziente che potrebbe migliorare anche soltanto con l’utilizzazione dei mezzi di comunicazione disponibili; sarebbe così possibile conoscere le cause della mancata compliance e verificare i risultati ottenuti; anche il farmacista potrebbe collaborare in questa fase cruciale della terapia farmacologica. Mancano infatti Centri che consentano la continuità terapeutica e la valutazione dei benefici e degli effetti collaterali. E’ difficile anche la transizione della prescrizione dallo specialista al Medico di famiglia, che non sempre si adegua a quanto prescritto da altri; è quasi la regola che il medico che prescrive la terapia non segua nel tempo il paziente, e non è lo stesso medico che effettua i controlli a distanza.

Oltre alla mancata condivisione del piano di intervento si propone il problema della compliance alla terapia farmacologia , che è tipicamente a lungo termine,

essendo l'osteoporosi una malattia cronica. L'aderenza alla terapia richiede la condivisione del paziente che raramente è perseguita come obiettivo importante. In uno studio recente sulla banca dati US Medicare il 45,2% dei pazienti ai quali era stata prescritta, non continuano la terapia dopo un anno; il dato è ottenuto senza l'intervista dei pazienti, ma solo sulla prescrizione e senza tenere conto dell'effettiva necessità della terapia (77). La compliance ai bifosfonati si è rivelata paragonabile a quella degli estrogeni (86).

Fino a poco tempo fa l'osteoporosi era un problema che riguardava prevalentemente il periodo post-menopausale, tanto che in alcune AUSL dell'Emilia Romagna si escludevano le donne con più di 55 anni dall'esame densitometrico; la terapia era saldamente basata sulla somministrazione di estrogeni e lo specialista di riferimento era spesso il ginecologo. Le linee guida disponibili riguardano ancora in gran parte il periodo post-menopausale; tuttavia sono attualmente disponibili studi randomizzati controllati (RCT) che coinvolgono specificamente l'anziano (tabella 5.2); infatti, con l'aumentare dell'età si pone il problema delle cadute e fratture e l'osteoporosi ha assunto un'importanza clinica più complessa, assumendo caratteri di gestione multidisciplinare.

**Tabella 5.2. Livelli di evidenza degli studi riguardanti la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi (87).**

**Prevenzione primaria**

	<b>BMD</b>	<b>Fratture vertebrali</b>	<b>Fratture del femore</b>
<b>Esercizio fisico</b>	A	B	B
<b>Calcio+Vitamina D</b>	A	B	B
<b>Calcio nella dieta</b>	B	B	B
<b>Fumo</b>	B	B	B
<b>Estrogeni</b>	A	B	B
<b>Raloxifene</b>	A	A	-
<b>Alendronato</b>	A	-	-

**Prevenzione secondaria (fratture da osteoporosi)**

	<b>BMD</b>	<b>Fratture vertebrali</b>	<b>Fratture del femore</b>
<b>Calcio+Vitamina D</b>	A	A	B
<b>Estrogeni</b>	A	A	B
<b>Alendronato</b>	A	A	A
<b>Calcitriolo</b>	A	A (?)	C

- A** livelli di evidenza: Ia: metanalisi di RCT  
Ib: almeno un RCT
- B** livelli di evidenza: IIa: studio buono senza randomizzazione  
IIb: studio quasi-sperimentale  
III: studio descrittivo, caso-controllo
- C** livelli di evidenza: IV: opinioni di esperti, casi clinici.

Il “*number needed to treat*” (NNT) è il numero di pazienti da trattare necessario per ottenere un solo outcome favorevole e rappresenta un riferimento comprensibile dei risultati ottenuti da studi di popolazione nella pratica clinica quotidiana. Questo concetto è difficilmente spiegabile ai pazienti che si devono sottoporre alla terapia; diverso e più efficace è far partecipi i pazienti del fatto

che l'assunzione della terapia può allontanare una eventuale frattura di femore nel tempo (Tabella 5.3) (88). Nello studio di Cummings il NNT per evitare una frattura di femore nel campione considerato è 64, mentre in un sottocampione selezionato di pazienti con BMD indicativo di osteoporosi scende a 37 (Tabella 5.4.) (89).

**Tabella 5.3. NNT per la prevenzione delle fratture di femore in pazienti affetti da osteoporosi (88).**

NNT	10	50	100	400
Condivisione del piano terapeutico	65%	61%	63%	57%
Periodo libero da fratture	1 mese	6 mesi	1 anno	4 anni
Condivisione del piano terapeutico	25%	40%	39%	53%

**Tabella 5.4. NNT in una popolazione generale e in pazienti con ridotta BMD.**

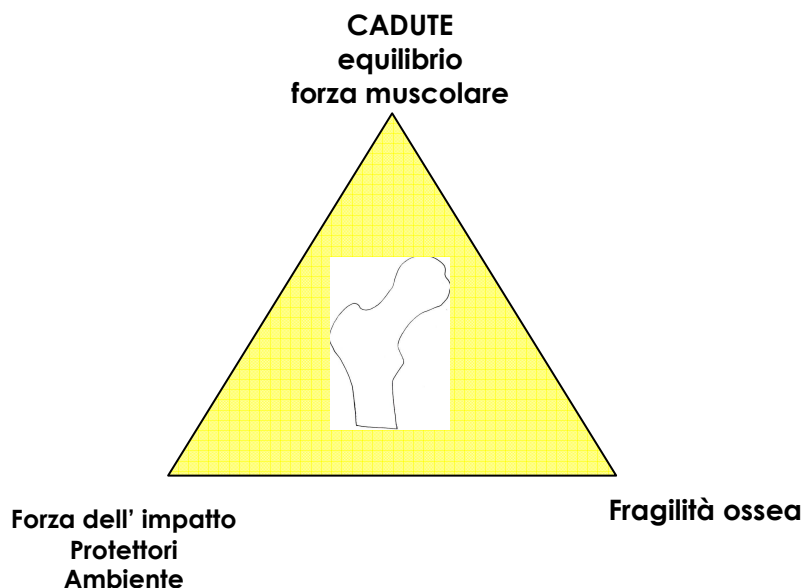
Nuove fratture vertebrali	NNT (95% IC)
Tutti i pazienti	64 (39-162)
Pazienti con BMD ridotta	37 (22-122)

Campione studiato: 2214 donne, 50-85 anni, vs. 2218 donne sottoposte a terapia con Alendronato, 5 mg per i primi due anni e 10 mg dalla seconda visita. Endpoint: frattura vertebrale.

La prevenzione primaria dell'osteoporosi si identifica soprattutto con il raggiungimento di una buona mineralizzazione ossea in età giovanile (picco di massa ossea) e con il suo mantenimento in età adulta, attraverso lo svolgimento di una regolare attività fisica e l'adozione di una corretta alimentazione, nel contesto di uno stile di vita che limiti il rischio di eventi traumatici (individuazione dei difetti di equilibrio, rimozione degli ostacoli nelle abitazioni, ecc) (Figura 5.1.). Il medico dovrebbe porre particolare attenzione a queste tematiche, mentre spesso l'unico atto medico più abituale e considerato importante è la

prescrizione del farmaco. Il questionario proposto nel nostro Ambulatorio per la Prevenzione della Disabilità da Osteoporosi persegue l'identificazione dei fattori di rischio e delle abitudini di vita delle pazienti che si sottopongono a densitometria ossea, con l'obiettivo di correggere i comportamenti errati e di promuovere attività preventive (esercizio fisico, dieta idonea, ecc.). La valutazione della massa muscolare è importante in quanto la sarcopenia correla con un'elevata disabilità; nella nostra casistica i soggetti con osteopenia ed osteoporosi hanno una circonferenza del polpaccio (indice indiretto di massa muscolare) minore rispetto ai soggetti normali; la massa magra, valutata con la scansione densitometria total body, segue lo stesso andamento. La forza dell'arto dominante, misurata con dinamometro, è più elevata nei soggetti normali. Questi dati sono fondamentali se si tiene conto del fatto che uno dei maggiori fattori di rischio di caduta è la debolezza muscolare.

**Figura 5.1. Fattori che concorrono alla frattura di femore.**



La frattura del femore, tipico problema della medicina geriatrica dipende non solo dalla fragilità dell'osso, ma anche e soprattutto dalle cadute la cui incidenza aumenta con l'età. Esistono procedure ed ausili preventivi utilizzabili per esempio nelle strutture come gli hip protectors.

La semplicità e la rapidità delle procedure utilizzate per lo screening al quale si sottopongono volontariamente gli iscritti ai Comitati Anziani del Comune di Modena consente di identificare i soggetti a rischio di caduta che possono beneficiare di interventi preventivi (si tratta quasi sempre di prevenzione secondaria o addirittura terziaria); le pazienti che si sottopongono a questa visita sono state opportunamente informate nel corso di riunioni specifiche tenute dai medici del Centro di Valutazione e Ricerca Gerontologica. Anche a Padova è stato prodotto un questionario per la prevenzione delle cadute nell'anziano, che è più adatto alla *primary care* (90).

La categorizzazione del rischio è fondamentale; si deve tenere conto del progressivo allungamento della vita e dell'aumento del rischio di frattura nel tempo (a 10 anni), che ha un andamento caratteristico in rapporto all'età (Tabella 5.5 e tabella 5.6) (91). Nella nostra casistica le pazienti con osteopenia ed osteoporosi cadono più frequentemente rispetto ai soggetti normali; il risultato riguardante le fratture non è significativo, ma il trend indica una tendenza all'aumento di fratture nei soggetti con osteopenia ed osteoporosi. I risultati ottenuti nella maggior parte delle prove di performance non sono statisticamente diversi nei tre gruppi; tuttavia la percentuale di pazienti che ottengono il punteggio massimo (pari a 4) nella prova del *chair standing*, che consiste nell'alzarsi e sedersi da una sedia per 5 volte il più velocemente possibile, è significativamente più bassa nei soggetti con osteopenia ed osteoporosi; lo stesso accade per quanto riguarda la prova del *tandem walk*; le pazienti con osteopenia ed osteoporosi compiono più errori. Queste alterazioni, seppur lievi e non in grado di creare grave disabilità, sono importanti fattori di rischio di caduta

**Tabella 5.5. Rapporto tra rischio, età e T-score rilevato alla DXA.**

Età	Rischio a 10 anni		
	Basso (<10%)	Moderato (10-20%)	Alto (> 20%)
50	> -2,3	-2,2/-3,9	< -3,9
55	> -1,9	-1,3/-3,4	< -3,4
60	> -1,4	-1,4/-3,0	< -3,0
65	> -1,0	-1,0/-2,6	< -2,6
70	> -0,8	-0,8/-2,2	< -2,2
75	> -0,7	-0,7/-2,1	< -2,1
80	> -0,6	-0,6/-2,0	< -2,0
85	> -0,7	-0,7/-2,2	< -2,2

**Tabella 5.6. Rischio di fratture nelle donne in un periodo di 10 anni (87).**

Età	T score = -1,0	T score = -2,5
50	6%	11%
60	8%	16%
70	12%	23%
80	13%	26%

In conclusione, i nostri dati confermano la scarsa compliance alla terapia per l'osteoporosi in un campione di donne anziane. Questi risultati sono in linea con i dati in letteratura (77); i medici devono tenere in considerazione il fatto che molte pazienti sospenderanno la terapia prescritta e il risultato del trattamento sarà compromesso. Un metodo per aumentare la compliance è il ripetere la densitometria con regolarità, cosa che rende pazienti e medici più consapevoli del problema osteoporosi e dell'eventuale e verificato possibile miglioramento della densità ossea indotto dalla terapia (77).

Le pazienti con osteopenia ed osteoporosi, pur non disabili, si sono rivelate più fragili alle prove di performance e a maggior rischio di caduta. I programmi di prevenzione e di sensibilizzazione sarebbero utilissimi per migliorare la compliance alla terapia specifica e ridurre il rischio di frattura in questo gruppo di soggetti a rischio. La promessa di farmaci sempre più attivi sull'osteoporosi non avrà i risultati sperati se prima non si implementeranno programmi specifici con il coinvolgimento di figure professionali di vario livello per migliorare l'aderenza della terapia a lungo termine e per verificarne l'efficienza. La casistica da noi considerata ha mediamente un'età non particolarmente elevata; ciò si presta ad un programma di prevenzione dell'osteoporosi e delle cadute che dovrebbe manifestare gli effetti positivi in età più avanzata quando è massima l'incidenza della frattura del femore e delle sue conseguenze.



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Studies shows less than a half of osteoporosis patients adhere to current bisphosphonates therapy regimens.  
<http://www.gsk.com/ControllerServlet?appId=4&pageld=402&newsid=356>
2. Osteoporosi: una malattia sociale. Epidemiologia, costi assistenziali.  
<http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdNews.jsp?id=317&area=ministero&colore=2>.
3. Weheren LE. The epidemiology of osteoporosis and fractures in geriatric medicine. Clin Geriatr Med 2003; 19: 243-258
4. Dempster DW. The pathophysiology of bone loss. Clin Geriatr Med 2003; 19: 259-270.
5. Age related changes.  
[http://bioe.eng.utoledo.edu/adms\\_staffs/akkus/2003\\_WEB\\_PROJECTS/BIOE%20Web/Trabecular%20pattern.htm](http://bioe.eng.utoledo.edu/adms_staffs/akkus/2003_WEB_PROJECTS/BIOE%20Web/Trabecular%20pattern.htm)
6. Preventing bone loss in early postmenopausal women.  
<http://www.arhp.org/files/Warren.pdf>
7. Pathophysiology of postmenopausal osteoporosis impact of estrogen deficiency.  
[http://www.forumhealthcare4women.com/cme/article6\\_CME.cfm](http://www.forumhealthcare4women.com/cme/article6_CME.cfm)
8. How estrogen effects bone at the cellular level.  
[http://bioe.eng.utoledo.edu/adms\\_staffs/akkus/2003\\_WEB\\_PROJECTS/hormone/Estrogen.htm](http://bioe.eng.utoledo.edu/adms_staffs/akkus/2003_WEB_PROJECTS/hormone/Estrogen.htm)
9. Devine A, Dhaliwal SS, Dick M, et al. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. J Bone Miner Res 2004; 19: 1634-1639

10. Effects and interactions of vitamin D deficiency, calcium and parathyroid hormone on physical concerns in the elderly.  
[http://www.findarticles.com/p/articles/mi\\_qa4055/is\\_200401/ai\\_n9465423](http://www.findarticles.com/p/articles/mi_qa4055/is_200401/ai_n9465423)
11. Kraichely DM, MacDonald PM. Transcriptional activation through the vitamin D receptor in osteoblasts. *Fronti Biosci.* 1998; 3: 821-833.
12. Blank R. The complex interplay between fat and bone.  
[www.cellscience.com/journal/reviewsmain4.html](http://www.cellscience.com/journal/reviewsmain4.html)
13. Kirkengast S, Peterson B, Hauser G, et al. Body composition characteristics are associated with the bone density of the proximal femur end in middle and old aged women and men. *Maturitas* 2001; 39: 133-145.
14. MacInnis RJ, Cassor C, Nowson CA, et al. Determinants of bone density in 30 to 65 year old women. A co twin study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1650-1656.
15. Bainbridge L, Sowers M, Lin X, et al. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among pre menopausal and perimenopausal women. *Osteop Internat* 2004; 15: 439-446.
16. Douchi T, Oki T, Nakamura S, et al. The effect of body composition on bone density in pre e post menopausal women. *Maturitas* 1997; 27 : 55-60.
17. Ijuin M, Douchi T, Matsuo T, et al. Difference in the effects of body composition on bone mineral density between pre and postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 43: 239 – 244
18. Marini G, Valenti R, Giovani S, et al. Age – related changes in body composition of healthy and osteoporotic women. *Maturitas* 1997; 27: 25-33 .

19. Cells. <http://www.btec.cmu.edu/tutorial/cells/cells.htm>
20. Osteoporosis: understanding bisphosphonate therapy. <http://www.pharmacytimes.com/article.cfm?ID=267>.
21. Werner P, Olchovsky D, Vered I. Osteoporosis health-related behaviour among healthy peri-menopausal and post-menopausal Israeli Jewish and Arab women. *Aging Clinic Exp Res* 2005; 17: 100-107.
22. Working group of the Australian and New Zealand bone and mineral society. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005; 182: 281-285
23. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases and some concerns. *South Med J* 2005; 98: 1024-1027
24. Aging and bone. Physical activity and aging. <http://www.unlv.edu/faculty/jyoung/CourseOrganization461.pdf>
25. Haffar RR, Kamel HK. Malnutrition in aging. <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijgg/vol1n1/malnutrition.xml>
26. Clark MF, Sowers MF, Decord F, et al. Bone Mineral density and fractures among alcohol-dependent women in treatment and recovery. *Osteoporosis Int* 2003, 14:396-403.
27. Laroche M, Losne Y, Felez A, et al. Osteocalcin and smoking. *Rev Rhun Ed Fr* 1994; 61: 433-436.
28. Osteoporosis. Guide to prevention. [www.guideline.com](http://www.guideline.com)

29. Boulos P, Papaioannou A, Adachi J D. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in the elderly.  
<http://www.hmpcommunications.com/altc/displayArticle.cfm?articleID=altcac191>
30. Fisher J, Johnson MA. Low body weight and weight loss in the aged. J Am Diet Assoc 1990; 90 :1697-1706.
31. Beker C. Secondary Osteoporosis. Clin Geriatr Med 2003; 19: 299-320.
32. Lewiecki M. Management of osteoporosis. Clin Mol Allergy 2004; 2:9-12.
33. Bianchi L, Orsini MR, Saraifoger S, et al. Quality of life in post menopausal osteoporosis.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1325273>
34. Gold DT. Osteoporosis and quality of life. Psychosocial outcomes and intervention for individual patients. Clin Geriatr Med 2003;19: 271-280.
35. Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M, et al. Incidence and risk factors for a second hip fractures in the elderly women. The study of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2003; 14: 130-136.
36. Old JL, Clavert M. Vertebral compression fractures in the elderly. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 664-672.
37. Lawlor DA, Patel R, Shan E. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. Br Med J 2003; 327: 712-717.
38. Murphy SL, Dubin JA, M.Gill T. The development of fear of falling among community- living older women: predisposing factors and subsequent fall events. J Gerontol A Biol Sci Med 2003; 58: M943-947.

39. Freig DS. Prevention of osteoporotic fractures in women by estrogen replacement therapy. [http://www.ctfphc.org/Full\\_Text/Ch52full.htm](http://www.ctfphc.org/Full_Text/Ch52full.htm).
40. Lorrain J, Paiment G, Chevrier N, et al. Population demographics and socioeconomic impact of osteoporotic fractures in Canada. *Menopause* 2003; 10: 228-234.
41. Paude I, Scott DL, O'Neill TW, et al. Quality of life, morbidity and mortality after low trauma hip fractures in men. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 65: 87-92.
42. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the health utilities index in the Canadian multicenter osteoporosis study (CaMos). *Osteoporosis Int* 2003; 14: 895-904.
43. Hallberg I, Rosengquist AM, Kartous L, et al. Health related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 834-841.
44. O'Neill TW, Cockerill W, Silman AJ. Back pain, disability and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2004 Sep;15:760-5.
45. Adachi J, Ioannidis G, Goldsmith CH, et al. The impact of incident vertebral and non vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal woman. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3:11.
46. Salched G, Cameron ID, Cumming RG, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *Br Med J* 2000; 320 : 341-346.
47. Miller PD. Bone mass measurements. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 281-297.
48. Osteoporosis: background, pathogenesis, measurements of bone density prevention and treatment. <http://www.gfmer.ch/Books/bookmp/81.htm>

49. Lentle BC, Prior JC. Osteoporosis: clinician expect to learn from a patient's bone density examination. *Radiology* 2003; 288: 620-628.
50. Sinaki M. Non pharmacologic intervention. Exercise, fall prevention and role of physical medicine. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 337-359.
51. Tucher K, Chen H, Hannon M, et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 245-252.
52. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly woman: protein, energy and calcium as main determinants of bone osteoporosis. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 554- 565.
53. Hirota K, Hirota T. Osteoporosis and intake of vitamins. *Clin Calcium* 2005; 15: 854- 857.
54. Hirota K, Hirota T. Nutritional condition affect the potency of pharmacological therapy. *Clin Calcium* 2005; 15: 1535-1539.
55. Treatment of osteoporosis.  
<http://www.osteofound.org/osteoporosis/treatment.html>.
56. Rossini M. Bifosfonati e supplementazione di calcio: strategia anti-osteoporosi. <http://www.saluteeuropa.it/news/2005/11/1128005.htm>
57. Wuster C, Heilmann P. Bisphosphonates therapy in osteoporosis. Inhibition of trabecular perforation by aminobisphosphonate. *Fortschr Med* 1997; 115: 37-42.
58. Fleish HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29: 55-62.

59. Blaya M, Mingeon M. Drug mini monograph: bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis.  
[http://osteod.org/faq/drug\\_therapy/bis\\_how\\_used.html](http://osteod.org/faq/drug_therapy/bis_how_used.html).
60. Bellantoni MF. Osteoporosis update: a geriatrician's perspective.[http://www.hopkinsarthritis.com.jhmi.edu/other/osteo\\_update.html](http://www.hopkinsarthritis.com.jhmi.edu/other/osteo_update.html).
61. Carey JJ. What is a failure of bisphosphonates therapy for osteoporosis. Cleveland Journal of Medicine 2005; 72:1003-1038.
62. Sebaldt R. Osteoporosis patients who don't take their therapy consistently are at greater risk of fractures.<http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=124746>.
63. Schausboe JT, Enstrud KE, Nyman JA, et al. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1697-1704.
64. Gold DT. Treatment persistence is improved with once-weekly versus one daily bisphosphonates therapy, but remains suboptimal.<http://nof.confex.com/nof/2005/techprogram/P238.HTM> .
65. Calcium supplementation guideline.<http://ag.arizona.edu/pubs/health/az1042.pdf>.
66. Bischoff-Ferrari HA, Willer WC, Wong JB, et al. Fractures prevention with vitamin D supplementation: a meta analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293: 2257- 2264.
67. Bischoff-Ferrari HA, Willer WC, Wong JB, et al. Effects of vitamin D on falls. JAMA 2004; 291:1999-2006.

68. Horiuchi T. Combination therapy on osteoporosis. Clin Calcium 2003;13: 185-191.
69. Licata A, Giaccia AV, Wong M, et al. Raloxifene: a new choice for treating and preventing osteoporosis. Clive Clin J Med 2000; 67:273-280.
70. Licata A, Giaccia AV, Wong M, et al. Bisphosphonates and other drugs. <http://www.spineuniverse.com/print.php/article2343.html>.
71. Licata A, Giaccia AV, Wong M, et al. Raloxifene: risk factors in humans. <http://www.spineuniverse.com/displayarticle.php/article2344.html>
72. Terapia dell'osteoporosi. <http://www.osteoporosi.it/paz/cura.htm>.
73. Rizzo JA, Simons WR. Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. Clin Ther 1997; 19: 1446-1457.
74. Obara A. Medication counseling in the oral medicine of osteoporosis and complications with elderly people. Clin Calcium 2004; 14: 447-451.
75. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporosis Int 2004; 15: 1003-1008.
76. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, et al. Medication compliance: a healthcare problem. Ann Pharmacother 1993; 27: S5-S24
77. Solomon DH, Avorn J, Kats JN, et al. Compliance with osteoporosis medication. Arch Intern Med 2005; 165: 2414-2419.



78. The adherence gap: why osteoporosis patients don't continue with treatment. [http://www.osteofound.org/publications/adherence\\_gap\\_report.html](http://www.osteofound.org/publications/adherence_gap_report.html)
79. Parraut S, Dragonis A, Desgagne A, et al. Trends and determinants of antiresorptive drug use of osteoporosis among elderly women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 685-695.
80. Reginster JY. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006; 38: S18-S21
81. Curry LC, Hogstel MO, Davis GC, et al. Population based osteoporosis education for older women. *Pub Heal Nurs* 2005 ; 19: 460-469.
82. Cadute. [www.geriatria.unimo.it](http://www.geriatria.unimo.it)
83. Gualbahar S, Ceylon E, Ergor G, et al. Bone mineral density in asthmatic patients using low dose inhaled glucocorticoids. *J Inv Allerg Clin Imm* 2005; 15:57-62.
84. The Discovery Series.  
<http://www.vertec.co.uk/Home%20page/bonedensitometry/Discovery/discovery.htm>.
85. Hologic Discovery.  
<http://associatedxray.com/content/oneitem.php?nbr=0070>.
86. Yood RA, Emani S, Reed JI, et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: n965-968.
87. Siminoski K, Leslie WD, Brown JP, et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005: 56 178-188.

88. Christensen PM, Broesen K, Brixen K, et al. A randomized trial of laypersons' perception of the benefit of osteoporosis therapy. Clin Ther 2003; 25: 2575-2585.
89. Cummings SR, Black DM, Thompson DF, et al .Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA 1998; 280: 2077-2082.
90. Progetto di Prevenzione delle Cadute nell'Anziano.  
<http://extra.ulss16.padova.it/news/>
91. 2005 OSC Recommendations for bone mineral density reporting.  
[www.osteoporosis.ca](http://www.osteoporosis.ca)

