



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Scienze delle Attività Motorie

XXII Ciclo

Coordinatore: Prof. Giovanni Zummo

Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche

**Studio di Associazione tra Bassi livelli di Densità
minerale ossea e Mild Cognitive Impairment, Malattia di
Alzheimer e Malattia di Parkinson.**

Studio su un campione ambulatoriale

*Tesi di Dottorato di
Dott. Lawrence Camarda*

*Tutor:
Chiar.mo Prof. G. Zummo
S.S.D. BIO/16*

*Co-Tutor:
Chiar.mo Prof. M. D'Arienzo
S.S.D. MED/33*

Indice

Introduzione

- Epidemiologia descrittiva dell'Osteoporosi
- Principali fattori di rischio dell'osteoporosi
- Osteoporosi e Malattia di Alzheimer
- Osteoporosi e Morbo di Parkinson

Materiali e Metodi

- Lo studio CogItA
- Protocollo multidimensionale CogItA
- Criteri diagnostici per demenza e MCI
- Statistica

Risultati

- Caratteristiche demografiche del campione incluso
- Prevalenza dei disturbi della BMD sul totale dei partecipanti
- Variabili demografico-funzionali nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD
- Comorbidità somatica, fattori di rischio vascolare e genotipo APOE nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD
- Neuroimaging e doppler TSA nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD
- Disturbi della BMD nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD

Discussione

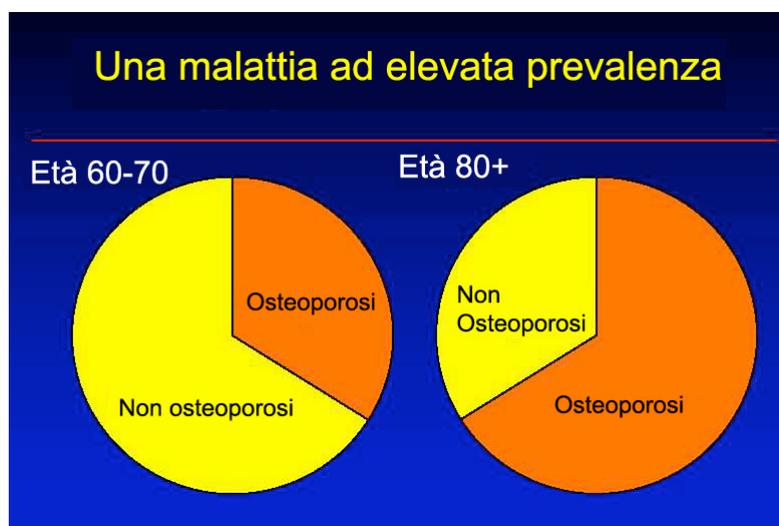
Bibliografia

Introduzione

La malattia “osteoporosi” è oggi e lo sarà ancora maggiormente in futuro, un problema di rilevanza planetaria [1]. Come per altre malattie dell’età adulta e della vecchiaia, il progressivo incremento della vita media della popolazione umana [Fig. 1] ha portato alla “magnificazione” di patologie che in un tempo anche recente non risultavano in tutta la loro reale consistenza così ch , oggi, l’osteoporosi non puo’ piu’ essere considerata una “*neglected or covert disease*” [2] ma, al contrario, una “*overt and highly*”

L’osteoporosi, definita come una malattia dello scheletro caratterizzata da compromessa resistenza ossea e predisposizione ad un aumentato rischio di frattura,   sicuramente un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. L’onere sociale ed economico dell’osteoporosi   in costante aumento a causa dell’invecchiamento della popolazione mondiale. L’osteoporosi colpisce attualmente oltre 10 milioni di persone negli Stati Uniti, e si prevede che circa 14 milioni di adulti oltre i 50 anni entro il 2020 soffrano di osteoporosi. *prevalent disease*”.

Figura 1



Nel mondo, circa 200 milioni di donne soffrono di osteoporosi. Sebbene la probabilità di sviluppare l'osteoporosi sia attualmente maggiore in Nord America e in Europa, aumenterà nei paesi in via di sviluppo come la longevità della popolazione di questi paesi continua ad aumentare.

Dopo i cinquanta anni nelle donne dopo la menopausa e nell'uomo e nelle donne nell'età adulta ed anziana, il tessuto osseo va incontro ad un progressivo declino strutturale e funzionale cioè ad osteopenia e ad osteoporosi la cui più frequente e drammatica conseguenza sono le fratture di parti diverse dello scheletro appendicolare [femore, vertebre, porzione distale dell'avambraccio, omero prossimale, pelvi e tibia prossimale]. E' stato calcolato [3] che ogni donna bianca americana di razza caucasica dopo i cinquanta anni d'età è a rischio di fratture di femore, polso, vertebre e di altre parti dello scheletro appendicolare [Fig. 2] e che ben 16.8 milioni (58%) di donne di razza caucasica in postmenopausa siano osteopeniche e che oltre 9,4 milioni (30%) presentino osteoporosi [8, 9].

Figura 2.



Le fratture delle vertebre, della porzione prossimale del femore e distale dell'avambraccio sono considerate la quintessenza delle fratture osteoporotiche. L'incidenza annuale di fratture osteoporotiche è superiore a 1,5 milioni nei soli Stati Uniti. Le fratture di anca, considerate più devastante di qualsiasi altro tipo di frattura osteoporotica, dovrebbero aumentare da circa 1,7 milioni nel 1990 a 6.300.000 entro il 2050. E' opportuno ricordare che una persona su cinque muore durante il primo anno dopo una frattura dell'anca, mentre quasi un terzo richiede il ricovero presso una casa di cura dopo la dimissione ospedaliera, e meno di un terzo ritorna a un livello di funzionalità fisica precedente alla frattura.

Le fratture vertebrali sono anche associate ad un aumentata incidenza di morbilità, tra cui mal di schiena, perdita di altezza, deformità (cifosi), la disabilità, e mortalità'. Oltremodo, fratture vertebrali multiple a livello toracico possono portare ad una malattia polmonare restrittiva, e l'alterata anatomia addominale causata da fratture vertebrali lombari possono portare a stitichezza, dolore addominale, distensione, riduzione dell'appetito e sazietà precoce. Inoltre il dolore, le limitazioni fisiche e stile di vita e di cambiamenti cosmetici causati da fratture osteoporotiche possono avere effetti psicologici seri, tra cui depressione, perdita di autostima, ansia, paura, rabbia e tensioni nei rapporti interpersonali. Fratture osteoporotiche costano al sistema sanitario statunitense circa 17 miliardi di dollari all'anno, costo che e' destinato a crescere fino a 50 miliardi dollari l'anno entro il 2040. Questi costi medici diretti rappresentano un onere superiore ai costi annuali previsti da ictus, cancro al seno, diabete, o malattie polmonari croniche. Inoltre, il costo indiretto di fratture osteoporotiche, i costi associati con frattura morbilità e mortalità legate, sono notevoli. Chiaramente, le conseguenze cliniche ed economiche dell'osteoporosi richiedono uno sforzo concertato per valutare i pazienti a rischio per consentire la prevenzione e un intervento precoce, quando opportuno.

Sebbene l'osteoporosi sino a pochi anni fa è stata considerata pressochè incurabile, i tentativi per prevenirla sono stati assolutamente trascurabili con la conseguenza paradossale che una malattia ad amplissima diffusione per molto tempo è stata una “*neglected disease*” [2]. Oggi sappiamo, invece, che un soggetto osteoporotico non è mai troppo vecchio per iniziare una terapia adeguata. Questa mutata consapevolezza ha avuto come conseguenza la progressiva riduzione del numero di fratture osteoporotiche nell'adulto e nell'anziano mentre la sempre maggiore sensibilità della classe medica verso il “problema osteoporosi”. Inoltre, la continua pressione dei *media* ha fatto prendere coscienza della “grandezza” numerica della malattia e hanno aumentato l'interesse del mondo scientifico per una sempre piu' approfondita conoscenza della fisiopatologia del tessuto osseo. Da tutto cio' ne è derivato che definizione e diagnosi di osteoporosi sono andate nel tempo via via modificandosi utilizzando criteri diversi quali, ad esempio, “evento frattura” o misurazione fisica della massa ossea. Il vantaggio principale della diagnosi di osteoporosi basata sull'“evento frattura”, infatti, è che la frattura, essendo un evento distinto, puo' essere diagnosticato utilizzando un semplice algoritmo mentre, per contro, lo svantaggio principale è il ritardo inaccettabile che questo tipo di diagnosi comporta per una malattia il cui attuale, migliore, trattamento è rappresentato proprio dalla prevenzione.

La possibilità di determinare quantitativamente la densità minerale ossea [**Bone Mineral Density**] [**BMD**] ha rappresentato un salto di qualità eccezionale per gli studi sulla osteoporosi. Oggi, infatti, la densitometria ossea è universalmente riconosciuta come una metodica capace di valutare la densità minerale ossea in maniera accurata, riproducibile e con un'esposizione veramente minima alle radiazioni e riveste un ruolo d'importanza primaria come strumento di determinazione obiettiva di cio' che i radiologi, nei radiogrammi convenzionali, descrivevano come variazioni della radiotrasparenza dello scheletro.

Il ruolo insostituibile della densitometria ossea nella diagnosi clinica dell'osteoporosi ha finito per condizionare la stessa definizione di osteoporosi. Nel 1993, infatti, la *Consensus Development Conference* [2] promossa dalla *European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease*, dalla *National Osteoporosis Foundation* e dal *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases* ha definito l'osteoporosi “una malattia sistemica dell'apparato scheletrico caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazione della microarchitettura del tessuto osseo con conseguente aumento della fragilità ossea e della suscettibilità alle fratture”.

Poiché il rischio di frattura da osteoporosi aumenta proporzionalmente alla diminuzione della BMD [7] da una volta e mezza a tre volte per ogni diminuzione di unità di BMD e sale rapidamente con il ridursi della BMD allo stesso modo con cui aumenta il rischio di stroke con l'incremento dei valori della pressione arteriosa, il vantaggio principale che si ottiene con una diagnosi di osteoporosi basata sulla densitometria ossea è la possibilità di porre una diagnosi precoce con instaurazione altrettanto precoce delle opportune misure preventive. Recentemente, la WHO [8] con riferimento ai valori di densità minerale ossea del femore di donne caucasiche adulte giovani, ha reso obbligatori nella definizione di osteoporosi alcuni criteri combinati che tengono in considerazione sia il “criterio BMD” sia il “criterio fratture” definendo, sulla base di quattro livelli diversi di densità minerale ossea i concetti sia di “normalità” che di “osteopenia” e “osteoporosi” .

V'è da dire, tuttavia, che la densità minerale dell'osso è una variabile normalmente distribuita nella popolazione e tale variabilità comporta una sovrapposizione significativa fra la BMD dei soggetti normali e quella dei soggetti osteoporotici con fratture. Questo basso livello di discriminazione riflette la patogenesi multifattoriale delle fratture da osteoporosi che coinvolge

fattori legati alla struttura microscopica dell'osso e ai traumi che non possono essere valutati con la sola densitometria ossea.

Il “criterio BMD”, pertanto, risulta utile se impiegato a livello di popolazione mentre, invece, lo è molto meno se applicato al singolo paziente sia ai fini diagnostici che per le scelte terapeutiche anche perché la maggior parte dei *data-base* di popolazione che vengono utilizzati per definire gli intervalli di normalità della misurazione dell'assorbimento di raggi X a doppia energia [DEXA] prende in considerazione la BMD solo di donne bianche di razza caucasica.

In realtà, la condizione ideale per definire meglio l'osteoporosi sarebbe quella di stabilire valori di BMD di riferimento anche per gli uomini, per i bambini prima della maturazione scheletrica e per i differenti gruppi razziali. Ad esempio, per gli uomini il cui riferimento di frattura è più basso rispetto alle donne come criterio di diagnosi di osteoporosi si dovrebbero utilizzare valori di BMD di 3-5 deviazioni standard sotto la media del valore di riferimento femminile per la stessa età [9].

Il “criterio BMD”, inoltre, è applicabile a molte popolazioni dell'Occidente ma non è utilizzabile nelle popolazioni in cui il rischio di fratture è uguale nell'uomo e nella donna come nella popolazione Maori della Nuova Zelanda [10] o nelle popolazioni asiatiche [11] nelle quali le donne hanno una BMD molto più bassa delle donne bianche caucasiche e presentano una più bassa incidenza di fratture del femore. In considerazione, poi, del fatto che la frequenza delle fratture del femore e delle vertebre può variare anche di 13 volte in gruppi etnici simili dislocati nello stesso continente, sarebbe auspicabile disporre di criteri di riferimento per ogni singola popolazione [12, 13], così come non va dimenticato che poiché dipendentemente dalle apparecchiature e dalle metodologie usate nella rilevazione della densità minerale ossea i valori di BMD

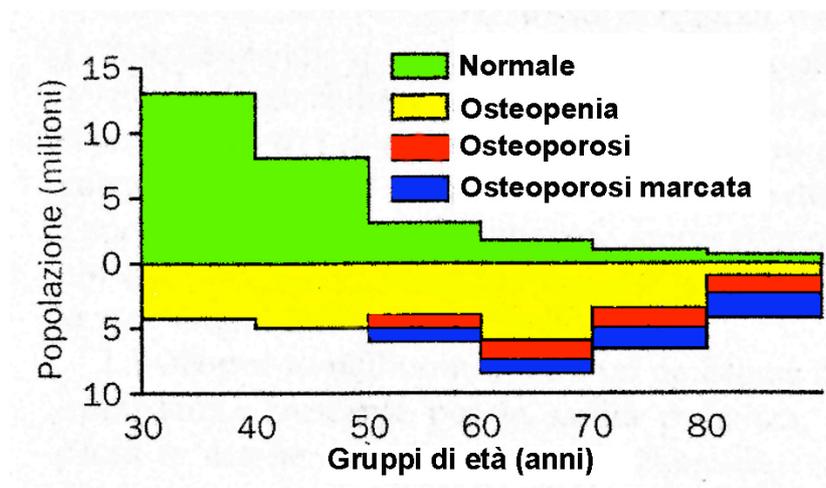
variano considerevolmente, è importante valutare adeguatamente tale variabilità ed operarne sempre il raffronto comparativo.

EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA DELL'OSTEOPOROSI

La malattia “osteoporosi” è oggi e lo sarà ancora maggiormente in futuro, un problema di rilevanza planetaria [1].

Utilizzando i criteri WHO [8] per la definizione di osteoporosi, si stima che la maggior parte delle donne americane di età inferiore ai cinquanta anni presenti una BMD normale [14] e che a questa età l'osteoporosi sia rara [Fig. 3]. Così non è, invece, dopo i cinquanta anni poiché nelle donne dopo la menopausa e nell'uomo e nelle donne nell'età adulta ed anziana, il tessuto osseo va incontro ad un progressivo declino strutturale e funzionale cioè ad osteopenia e ad osteoporosi la cui più frequente e drammatica conseguenza sono le fratture di parti diverse dello scheletro appendicolare [femore, vertebre, porzione distale dell'avambraccio, omero prossimale, pelvi e tibia prossimale].

Figura 3.



E' stato calcolato [3] che ogni donna bianca americana di razza caucasica dopo i cinquanta anni d'età è a rischio di fratture di femore, polso, vertebre e di altre parti dello scheletro appendicolare **[Fig. 2]** e che ben 16.8 milioni (58%) di donne di razza caucasica in postmenopausa siano osteopeniche e che oltre 9,4 milioni (30%) presentino osteoporosi [5, 6, 14].

Poiché con l'incremento dell'età le donne vanno incontro a maggior perdita di osso rispetto agli uomini, l'incidenza di fratture del femore nelle donne di qualsiasi età è generalmente il doppio che negli uomini [15]. Il rischio di frattura del femore nella popolazione di ultracinquantenni americani, infatti, è pari al 17% nelle donne e al 6% degli uomini. Mano a mano, però, che l'età aumenta vanno incontro a frattura del femore più le donne che gli uomini così che intorno a 80 anni solo il 27 % delle donne americane è osteopenico mentre il 70% ha osteoporosi del femore, delle vertebre lombari, del radio e/o della ulna ed è già andato incontro a una o più fratture.

Le fratture delle vertebre, della porzione prossimale del femore e della porzione distale dell'avambraccio sono considerate la quintessenza delle fratture osteoporotiche.

Esse sono la più frequente causa di disabilità nell'età adulto-anziana, la loro incidenza aumenta con l'età **[Fig. 4]**, sono più frequenti nelle donne che negli uomini, possono essere causate da traumi di modesta entità, si associano ad una diminuzione della massa minerale ossea **[Tabella I]** che è strettamente età-correlata [5] e per i loro costi diretti ed indiretti hanno un "peso" rilevante nella spesa sanitaria dei paesi industria-lizzati [16-18]. Studi prospettici [6, 19] indicano, inoltre, non solo che nei soggetti con bassa densità ossea v'è un incremento delle fratture ma che, indipendentemente dal tipo di frattura, chi vi è

già andato incontro ha una probabilità del 50-100% di averne un'altra anche in sede diversa [20-22].

Figura 4.

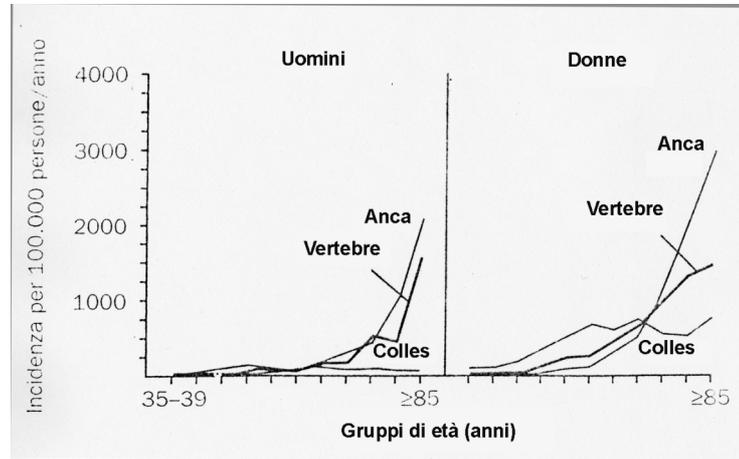
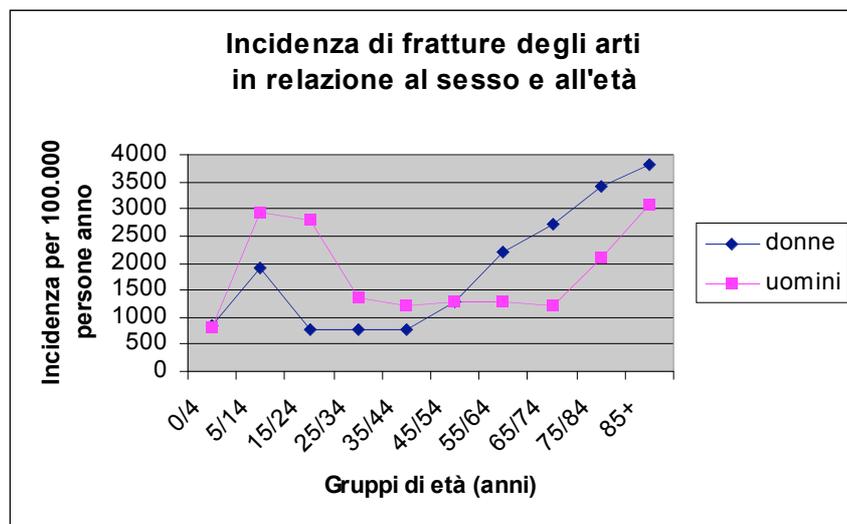


Tabella I. Popolazione di Rochester, Minnesota, USA: percentuale di donne con BMD inferiore di più' di 2,5 deviazione standard rispetto al valore medio di giovani donne sane di razza caucasica

Gruppi di età (anni)	Colonna lombare (%)	Anca (%)	Parte centrale del radio (%)	Colonna, anca o parte centrale del radio (%)
50-59	7,6	3,9	3,7	14,8
60-69	11,8	8,0	11,8	21,6
70-79	25,0	24,5	23,1	38,5
> 80	32,0	47,5	50,0	70,0
Totale	16,5	16,2	17,4	30,3

Le fratture dello scheletro appendicolare hanno una distribuzione bimodale [Fig. 5] con un picco iniziale tra i 10 e 20 anni di età che è generalmente da attribuire a eventi traumatici, mentre il secondo picco si verifica nella popolazione di età superiore ai 50 anni ed è dovuto a fratture da osteoporosi associate a traumi di varia entità [22].

Figura 5.



La frattura del femore è una delle complicanze piu' gravi dell'osteoporosi tanto da esserne diventata il barometro internazionale [23] poiché è strettamente associata a *a)* bassa densità minerale ossea, *b)* morbilità e mortalità piu' elevate di altre fratture osteoporotiche in entrambi i sessi, *c)* altissimi costi di assistenza medica, *d)* facile rilevazione epidemiologica in tutti i paesi essendone quasi obbligatoria l'ospedalizzazione. E' stato calcolato che la sopravvivenza a 5 anni dopo frattura del femore è pari all'82% di quella attesa con la massima parte dei decessi entro sei mesi dalla frattura [24].

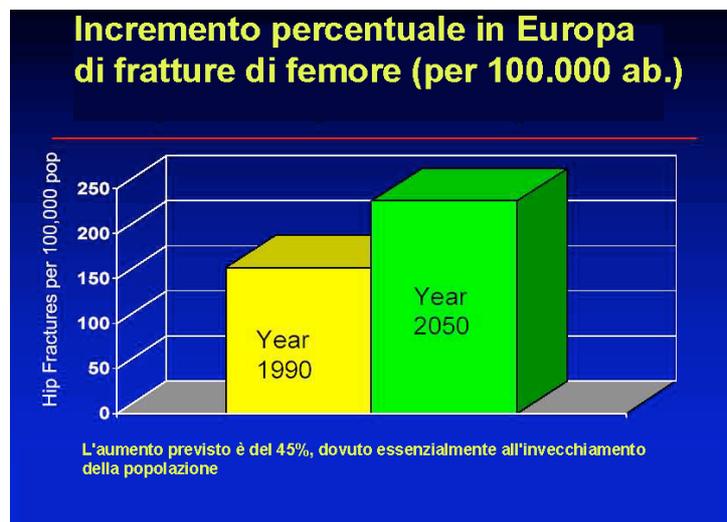
In quasi tutti i paesi [25-27], l'incidenza delle fratture del femore aumenta esponenzialmente con l'età in entrambi i sessi [Fig. 6], [Fig.7] con valori maggiori nelle donne [2/100.000/anno nelle donne d'età <35 e 3032/

100.000/anno in quelle d'età >85] che negli uomini [4/100. 000/anno negli uomini d'età < a 35 anni e 1909/100.000 in quelli d'età >85]. Questo drammatico incremento dipende dalla riduzione età-dipendente della BMD del femore prossimale [28] e dall'aumento età-correlato delle cadute [29] che giustificano il 90% di tutte le fratture del femore [30].

Figura 6.



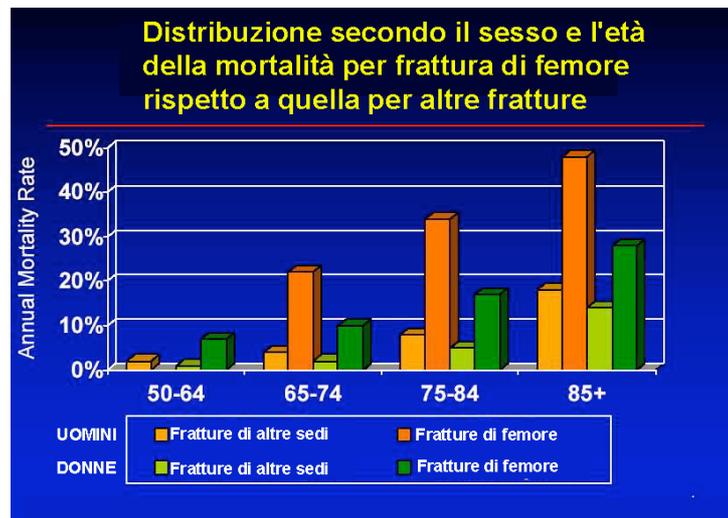
Figura 7.



Il 90% delle fratture del femore si verifica in soggetti con età superiore a 50 anni e il 52% in soggetti ultraottantenni e la mortalità per frattura del femore aumenta esponenzialmente con l'età sia negli uomini che nelle donne [Fig. 8]. La

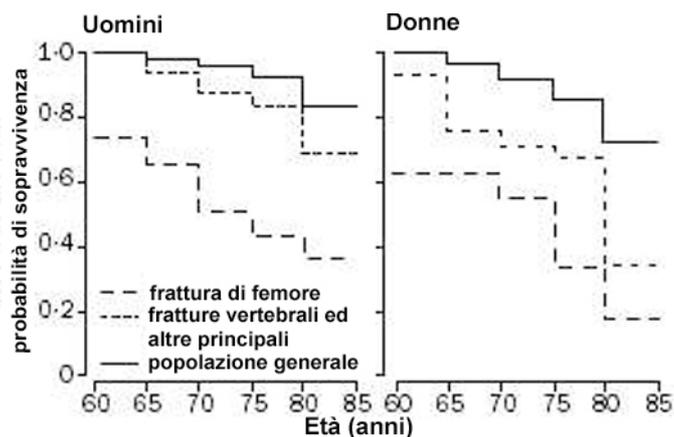
frattura del femore è causa di morte entro un anno nel 25% dei casi e di persistente disabilità fisica in circa il 70% dei casi mentre solo nel 5% dei casi essa è seguita dal ripristino dello stesso livello di autonomia precedente l'evento traumatico [30].

Figura 8.



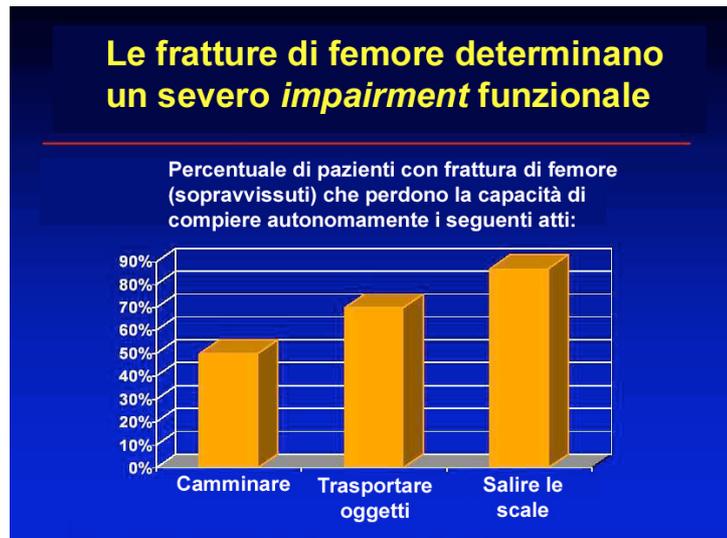
In generale, la probabilità di sopravvivenza in entrambi i sessi mortalità per fratture del femore diminuisce quasi esponenzialmente [30] con l'incremento dell'età [Fig. 9].

Figura 9



I soggetti che vanno incontro a frattura del femore in altissima percentuale perdono la possibilità di eseguire autonomamente alcune funzioni del *daily living* [Fig. 10].

Figura 10

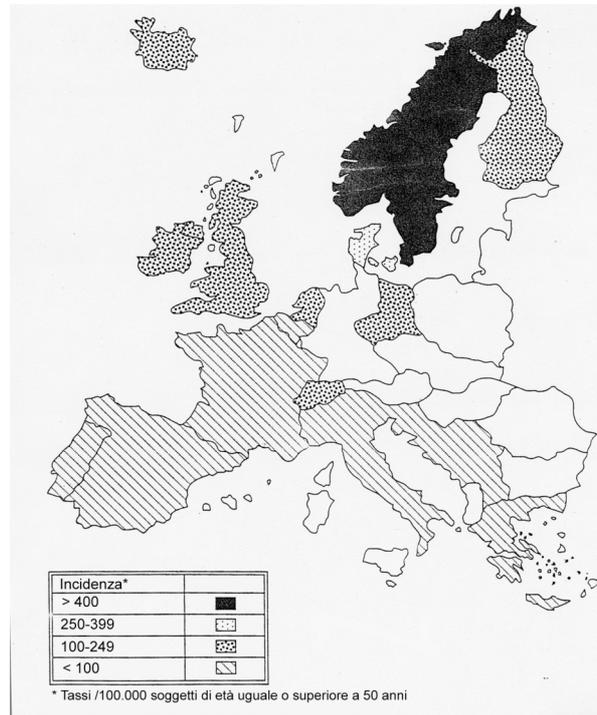


Esiste una sostanziale variabilità nella incidenza di fratture del femore nelle varie popolazioni. Nella maggior parte delle popolazioni occidentali l'incidenza delle fratture del femore è due volte più elevata nelle donne che negli uomini. Considerato che a causa della maggior aspettative di vita esistono più donne anziane che uomini anziani ne deriva che l'80% di tutte le fratture del femore interessa il sesso femminile [26].

Negli USA [31, 32] l'incidenza delle fratture del femore rapportata all'età, aumenta con il diminuire della latitudine, con la diminuzione delle condizioni socio-economiche, con la diminuzione delle ore di luce e con la diminuzione del grado di durezza dell'acqua.

In Europa, l'incidenza delle fratture del femore tra le donne ha un gradiente [Fig. 11] decrescente Nord-Sud [33]. In alcuni paesi, il tasso di incidenza di fratture del femore corre più veloce dell'aumento della popolazione.

Figura 11.



Per esempio, a Malmö, in Svezia [34], è stato rilevato che a partire dal 1950 il numero di persone anziane è quasi raddoppiato mentre il numero di fratture del femore è aumentato di ben sette volte. La ragione di questo incremento non è sufficientemente nota, ma considerato che le fratture avvengono preferenzialmente entro le pareti domestiche e durante i mesi invernali è stato ipotizzato come ruolo concasuale non trascurabile la riduzione dell'attività fisica degli anziani e l'ipovitaminosi D. Considerato, inoltre, che l'incidenza di fratture del femore è più elevata nelle aree urbane che nelle aree rurali è verosimile che fattori correlati alla urbanizzazione (ridotta attività fisica, superfici asfaltate, pavimentazione degli appartamenti etc.) contribuiscano significativamente al rischio di frattura del femore.

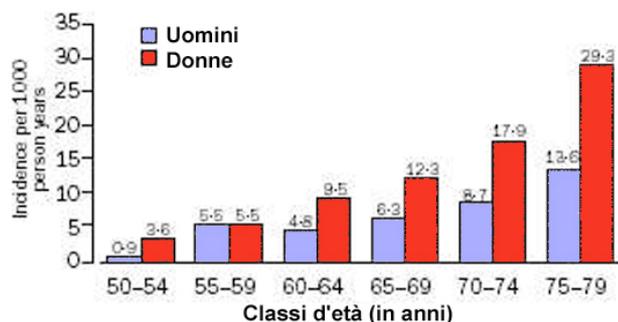
Nel discutere incidenza e prevalenza dell'osteoporosi, bisogna sottolineare che fratture e bassa densità minerale ossea non sono eventi in stretto rapporto di correlazione. Infatti, sia gli uomini che le donne continuano a perdere

massa ossea man mano che invecchiano ma molte donne con bassa densità minerale ossea non vanno incontro a fratture.

L'osteoporosi è considerata generalmente una malattia dell'età adulto-anziana del sesso femminile ma rilevazioni epidemiologiche numerose hanno dimostrato che anche negli uomini la prevalenza dell'osteoporosi aumenta esponenzialmente con l'età anche se è posticipata di circa 10 anni rispetto alla donna. Man mano che invecchiano, gli uomini vanno incontro a progressiva riduzione della densità ossea ma poiché già in partenza la loro densità ossea è maggiore che nelle donne essi diventano osteoporotici più tardivamente delle donne. Intorno a 90 anni, il 17% degli uomini è già andato incontro a frattura del femore a fronte di un 32% di donne. Questa ridotta prevalenza, come ho già detto, potrebbe essere legata invece, alla minore aspettativa di vita degli uomini rispetto alle donne.

Incidenza e prevalenza delle fratture vertebrale sono molto più difficili da accertare rispetto a quelle del femore perché molti pazienti sconocono di averne o di averne avuta una. Sino ai sessanta anni [35], uomini e donne non differiscono sostanzialmente per quanto riguarda incidenza e prevalenza delle fratture dei corpi vertebrali [Fig. 12].

Figura 12.



Dopo i sessanta anni, però, l'incidenza delle fratture vertebrali nella donna aumenta da due a tre volte rispetto all'uomo. L'equivalenza della prevalenza delle fratture vertebrali negli uomini e nelle donne nella fascia d'età 55-59 non è probabilmente direttamente legate alla osteoporosi ma,

verosimilmente, a traumi subiti nel corso della vita lavorativa. La **Tabella II** mostra i risultati di alcuni studi di prevalenza delle fratture vertebrali nelle donne d'età superiore a 50 anni da cui si ricava come in quasi tutto il mondo la prevalenza delle fratture vertebrali aumenta con l'incremento dell'età.

Tabella II.

	Prevalenza (%) di fratture vertebrali nei vari paesi					
	<i>Europa</i>	<i>Minnesota, USA</i>	<i>Hawaii USA</i>	<i>Hiroshima, Giappone</i>	<i>Taiwan</i>	<i>Pechino, Cina</i>
<i>Età (anni)</i>						
50-54	11.5	4-7	0	5.4	4.5	4.9
55-59	14.6	5.8	0	4.1	4.8	..
60-64	16.8	6.3	1.0	4.9	6.7	16.2
65-69	23.5	13.2	6.1	8.2	13.9	..
70-74	27.2	15.0	14.8	24.8	20.7	19.0
75-79	34.8	22.2	25.0	36.8	24.3	..
80-84	..	50.8	26.3	42.9	29.7	36.6
≥ 85	..	50.8	..	25.0

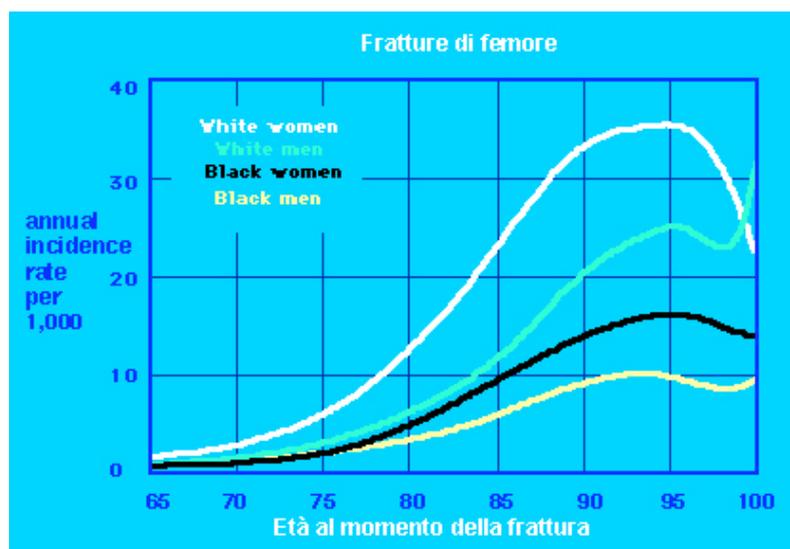
Va sottolineato che le differenze rilevate tra uomini e donne nella prevalenza delle fratture ossee non sono da attribuire a differenze nella fisiologia del tessuto osseo. Se è pur vero che gli uomini hanno, in generale, ossa più grandi delle donne è altrettanto vero che tra i due sessi non vi sono differenze nella densità delle trabecole ossee e che tale densità si riduce progressivamente con

l'incremento dell'età in entrambi i sessi. Una differenza sostanziale tra i due sessi invece, esiste e va identificata nel livello degli ormoni gonadici. Il testosterone, infatti, non solo ha una azione anabolizzante ma incrementando le masse muscolari è responsabile, indirettamente, di una più elevata densità minerale ossea ed inoltre a livello dei tessuti periferici viene convertito in estradiolo che previene l'eccessivo riassorbimento osseo.

Differenze razziali significative sono state rilevate per quanto riguarda incidenza e prevalenza dell'osteoporosi. L'osteoporosi, infatti, è assai meno comune negli afro-americani [36] e nei messicani [37] che nei bianchi di razza caucasica e nelle popolazioni asiatiche [11] di entrambi i sessi probabilmente perché tali popolazioni hanno un'elevata massa ossea, una maggiore BMD ed un basso rischio di frattura. Tuttavia, nelle donne asiatiche che hanno una massa ossea e una BMD più bassa delle donne caucasiche, la prevalenza di fratture del femore non è proporzionalmente così elevata [11] come nelle donne bianche di razza caucasica. Spiegazioni verosimili di questo dato sono la minore lunghezza del femore [26], una maggiore attività fisica nella giovinezza, le notevoli attenzioni di cui sono circondate le persone anziane cui viene, così, evitata la possibilità di cadute. Ovviamente, la diversa incidenza e prevalenza di osteoporosi nelle varie razze condiziona una differente incidenza e prevalenza delle fratture osteoporotiche [Fig. 13].

Come per altre malattie croniche quali aterosclerosi e osteoartrite che, per inciso, aumenta anch'essa esponenzialmente con l'incremento dell'età, la patogenesi della frattura del femore è multifattoriale e nessun singolo fattore determinato (densità ossea, cadute etc.) ne rende esaustivamente conto [38].

Figura 13.



In uno studio prospettico eseguito su 9516 donne americane bianche e nippo-americane [39] sono stati analizzati i fattori di rischio potenziali di frattura del femore. Lo studio ha evidenziato che l'incidenza di fratture del femore era 17 volte più grande nel 15% di donne che, escluso la densità ossea, avevano cinque o più fattori di rischio rispetto al 47% di donne che avevano due o meno di due fattori di rischio. Inoltre, le donne che avevano cinque o più fattori di rischio presentavano un rischio di frattura del femore ancora più elevato se lo Z score della loro densità minerale ossea si trovava nel più basso terzile.

In entrambi i sessi, circa il 90% delle fratture del femore è dovuto alle cadute [30]. Il rischio annuale di cadute interessa un quinto delle donne con età tra 45 e 49 anni, circa la metà delle donne oltraottantacin-quenni e un terzo degli uomini anziani.

La fisiopatologia di tali cadute è complessa [40]. I risultati di una metanalisi compiuta dalla Cochrane Collaboration [41] ha evidenziato che il rischio di frattura del femore dipende anche dalla biomeccanica della caduta. Nelle donne anziane solo l'1% delle cadute è direttamente causa di frattura del femore e l'eventualità della frattura dipende dall'orientamento della caduta, dalla modalità dell'atterramento, dalla incapacità di usare appropriatamente le mani per

attenuare la caduta e dalla bassa densità ossea della porzione prossimale del femore [42,43]. Come corollario di tale metanalisi ne è emersa la considerazione che nei soggetti che vanno frequentemente incontro a cadute (*frequent fallers*) l'uso di adeguati sistemi di protezione del femore riduce l'incidenza della frattura del femore [44].

Poiché in tutto il mondo v'è un progressivo aumento della popolazione adulto-anziana, proiezioni demografiche attendibili prospettano che anche l'incidenza delle fratture del femore andrà incontro ad un vistoso aumento in tutto il mondo [Fig. 11].

In Europa, infatti, il numero di ultrasessantacinquenni passerà dai 68 milioni del 1990 a più di 133 milioni nel 2050 mentre in Asia tale numero passerà da 145 a 894 milioni. Questa tendenza demografica potrebbe causare un incremento del numero di fratture del femore da 1,7 milioni del 1990 a 6,3 milioni nel 2050 molte delle quali nelle popolazioni asiatiche [23].

Per quanto riguarda l'epidemiologia delle fratture vertebrali osteoporotiche v'è da dire che essa è molto meno nota di quella delle fratture del femore sia perché non esiste ancora una loro universalmente accettata definizione sia perché molte di esse, essendo clinicamente asintomatiche, sfuggono alla rilevazione clinica. In letteratura, la prevalenza delle fratture vertebrali varia sino a tre volte dipendentemente dai criteri usati per definirle [45, 46] probabilmente perché solo un terzo delle fratture vertebrali arrivano all'osservazione clinica e meno del 10% necessitano di ospedalizzazione [45, 46].

L'incidenza di fratture vertebrali non asintomatiche aumenta, invece, con l'incremento dell'età e in entrambi i sessi [46]. Dopo i 60 anni, sia in Europa che negli USA l'incidenza di fratture vertebrali è tre volte maggiore nelle donne che negli uomini [35, 45, 47] probabilmente a causa della più lunga aspettativa di vita delle donne. In generale, però, la prevalenza delle fratture vertebrali nell'uomo è

un po' piu' alta di quella delle donne probabilmente per la maggiore incidenza di fratture vertebrali lavorative nei giovani e negli adulti [48, 49].

Principali fattori di rischio dell'osteoporosi

Il sesso, la razza, i caratteri costituzionali di un individuo, le variazioni di complessi sistemi endocrini in relazione a fenomeni come la menopausa e l'invecchiamento, interagendo con cause ambientali, quali abitudini dietetiche, attività fisica, fumo, alcool potendo determinare lo sviluppo di osteoporosi [50] ne assumono il carattere di fattori di rischio clinico **[Tabella II]** .

La predisposizione del sesso femminile per l'osteoporosi dipende primariamente dal fatto che le donne possiedono una massa ossea minore rispetto agli uomini e, secondariamente, dal fatto che la carenza di ormoni sessuali (estrogeni) che inizia con la menopausa determina una perdita di massa ossea più precoce e maggiore che negli uomini. In realtà, l'ipogonadismo si è rivelato un importante fattore di rischio di osteoporosi per entrambi i sessi.

Una menopausa chirurgica determina una immediata riduzione degli estrogeni e quindi una rarefazione ossea più veloce. Una menopausa precoce (prima dei quarantacinque anni) può determinare una riduzione della massa ossea con qualche anno di anticipo rispetto a quanto avviene normalmente nel resto della popolazione.

Una costituzione esile e una carnagione chiara si accom-pagnano molte volte a fenomeni più o meno marcati di riduzione della densità ossea. Una storia

familiare positiva (genitori o nonni affetti da osteoporosi o che hanno avuto durante la loro vita fratture multiple) sembra poter indicare la predisposizione allo sviluppo di tale malattia sia per caratteri costituzionali che per abitudini alimentari ed ambientali.

Un regime dietetico povero di calcio, di latte e dei suoi derivati favorisce una progressiva riduzione della densità ossea. L'alimentazione povera di questo minerale è ancora più dannosa in particolari situazioni quali la gravidanza (il calcio è necessario per il feto), l'allattamento (il calcio passa al bambino attraverso il latte materno) e la vecchiaia nel corso della quale l'assorbimento intestinale del calcio subisce fisiologicamente un rallentamento, favorendo l'instaurarsi dell'osteoporosi.

Il fumo di sigaretta ha un effetto negativo sul metabolismo dell'osso. L'abuso di alcool determina un aumento del rischio di osteoporosi. L'eccesso di proteine alimentari favorisce una maggior perdita di calcio con le urine.

V'è da dire, tuttavia, che in generale gli **scores** di tali fattori di rischio mostrano una bassa specificità e sensibilità sia come fattori predittivi di osteoporosi che per la BMD e il rischio di fratture [51-53]. Inoltre alcuni di questi fattori di rischio assumono importanza diversa in relazione all'età. Ad esempio, la perdita di massa ossea, l'eccessiva immobilizzazione, le terapie con sedativi sono fortemente predittivi di fratture nelle persone anziane piuttosto che nei giovani [54]. La positività anamnestica di fratture è un importante fattore di rischio per ulteriori fratture. E' stato osservato, infatti, che la presenza di due o più fratture vertebrali aumenta di dodici volte il rischio di altre fratture indipendentemente dal valore di BMD [55].

A fronte dei numerosi ed ormai ben accertati fattori di rischio per osteoporosi descritti precedentemente, in questi ultimi anni, in funzione della

possibile, precoce, identificazione di soggetti a rischio di fratture per cadute, sono stati segnalati dalla letteratura internazionale altri nuovi fattori di rischio [56].

Alcuni di essi quali, ad esempio, l'assunzione di benzodiazepine, depressione del tono dell'umore, attività fisica scarsa o assente, valori bassi di **Body Mass Index [BMI]**, coinvolgimento sociale qualitativamente scadente e povero, acuità visiva ridotta, problemi di andatura e stazione eretta, fumo, assunzione di vino o tè sono stati denominati "*modifiable predictors*" mentre altri quali, policomorbidità, *impairment* cognitivo, precedenti fratture sono stati denominati "*know predictors*". Sebbene sino ad oggi, solo pochi studi abbiano valutato l'associazione fra depressione, *impairment* cognitivo ed osteoporosi, è ormai accertato che depressione e *impairment* cognitivo sono "*know predictors*" per l'osteoporosi [56] e che la depressione del tono dell'umore rappresenta una delle più frequenti patologie comorbide nei soggetti con demenza [2] con una prevalenza che oscilla fra il 20% e l'80%.

Osteoporosi e Malattia di Alzheimer

L'osteoporosi e la malattia di Alzheimer sono comuni malattie croniche degenerative fortemente associate con l'età avanzata. Entrambi i disturbi sono caratterizzati da progressiva perdita di tessuto e sono in gran parte visti come malattie completamente indipendenti con diverse restrizioni locali di patologia. Oltre alle forme monogenetiche a bassa incidenza (APP, PS-1 e PS-2 mutazioni), la grande maggioranza dei casi di malattia di Alzheimer si verificano sporadicamente coinvolgendo geni di suscettibilità, l'invecchiamento e fattori ambientali. Anche l'osteoporosi è una malattia multifattoriale in gran parte

poligenetica. Fattori genetici sono noti per svolgere un ruolo importante nella regolazione della densità minerale ossea e sono modulati da fattori endocrini, ambientali, nutrizionali e invecchiamento. Processi infiammatori cronici e carenze ormonali svolgono importanti ruoli patogenetici in entrambe le malattie [57-59]. Recentemente, sempre più evidenze cliniche ed epidemiologiche supportano un certo grado di comorbilità tra le due patologie [60-65]. Diversi studi prospettici che coinvolgono larghi campioni di popolazione hanno mostrato una elevata incidenza di declino cognitivo ed una ridotta densità minerale ossea nelle persone anziane, maggiormente nei soggetti di sesso femminile [63, 65, 66]. Inoltre è stato visto che la BMD di pazienti affetti da AD era inferiore rispetto alla BMD dei soggetti normale. Oltremodo, la riduzione della BMD era maggiormente presente nei soggetti affetti da demenza severa. Numerosi fattori sono stati chiamati in causa per spiegare l'associazione tra la perdita di massa ossea e declino cognitivo nelle donne, quali la depressione, apo-lipoproteina E4, lo stile di vita, la sedentarietà e l'alimentazione.

Questo ci porta ad ipotizzare che ci possa essere un certo grado di convergenza dei meccanismi di sviluppo iniziali della malattia di Alzheimer e dell'osteoporosi.

Osteoporosi e Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia cronica, progressiva, neurodegenerativa caratterizzata da tremore a riposo, rigidità muscolare, bradicinesia ed instabilità posturale. L'incidenza di PD aumenta con l'età, passando dal 0,6% nei soggetti di età 65-69 anni a quasi il 3% in quelli di età superiore a 80. I recenti progressi nella diagnosi e nel trattamento hanno

prolungato notevolmente la sopravvivenza nei pazienti affetti da PD. Recenti studi [67-70] indicano una elevata incidenza di fratture dell'anca nei pazienti affetti da PD rispetto alla popolazione sana. E' stato affermato che questa elevata incidenza e' strettamente legata ad un aumentato rischio di cadute cui vanno incontro i pazienti affetti da PD. E' stato inoltre osservato che i pazienti affetti da PD presentavano livelli sierici di Calcio e di vitamina D inferiori rispetto ai soggetti sani di pari eta'. Questo potrebbe essere attribuito a diversi fattori, quali riduzione dell'esposizione alla luce solare, ridotta mobilità e una minore assunzione di calcio e vitamina D. Recentemente e' stata osservata una correlazione tra bassi livelli di BMD e PD. Yamada et al. hanno osservato livelli significativamente inferiori di BMD in pazienti affetti da PD rispetto ai soggetti sani [71]. I livelli di BMD erano inferiori nel sottogruppo di pazienti affetti da PD avanzata rispetto ai pazienti allo stadio iniziale di malattia.

Mild Cognitive Impairment

La diagnosi clinica di demenza presuppone un tipo di evoluzione che transita da un precedente stato di normalità, attraverso una fase di compromissione cognitiva lieve, fino ad esitare in uno stato di franca demenza. È stata ipotizzata, cioè, l'esistenza di un continuum cognitivo [85, 86] che va dall'invecchiamento normale alla demenza passando per una fase di compromissione lieve. Il concetto di Mild Cognitive Impairment è stato introdotto proprio per definire la fase di transizione tra l'invecchiamento normale e la demenza. Si riferisce ad una popolazione di soggetti anziani che non sono compromessi nelle attività della vita quotidiana ma che hanno un subclinico ed isolato deficit cognitivo e sono potenzialmente a rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer [87, 88]. È importante sottolineare però che non tutti i soggetti con

compromissione cognitiva lieve svilupperanno necessariamente demenza. Sebbene numerosi studi dimostrino che soggetti anziani con deficit cognitivi lievi ed in particolare modo con deficit di memoria sviluppano una Malattia di Alzheimer nel corso di follow-up successivi rimane controversa la stima del tasso di conversione a demenza in popolazioni di soggetti affetti da MCI.

MATERIALI E METODI

1. Lo studio CogltA

Lo studio *Cognitive Impairment Through Aging* (CogltA) include tutti i soggetti con età uguale o superiore ai 50 anni, valutati presso il reparto di Neurologia e Patologie Cognitive (Direttore, Prof. Rosolino Camarda) nel periodo 2000-2010.

In tale studio, il cui output principale è la valutazione del cognitive impairment e delle demenze, ha incluso ad oggi circa 4,000 soggetti in un quarto, circa, dei quali è stata effettuata anche una valutazione prospettica.

Tutti i soggetti partecipanti al CogltA hanno effettuato un protocollo multidimensionale che ha incluso i seguenti domini:

- a) valutazione neurologica con scheda medica**
- b) valutazione neuropsicologico-comportamentale**
- e) assessment ematochimico e genotipizzazione APOE**
- d) esecuzione di esame di neuroimaging (eg, TAC o RM encefalo) ed esecuzione di esame Doppler TSA**
- e) valutazione densitometrica tramite DXA (in una quota parte dei partecipanti)**

2. Protocollo multidimensionale CogItA

a) Scheda medica: in tutti i partecipanti, a parte una anamnesi clinico-farmacologica molto accurato sono stati valutati i seguenti domini clinico-funzionali:

- Valutazione nutrizionale: il Mini Nutritional Assessment (MNA)

È lo strumento più utilizzato per la valutazione nutrizionale nel paziente geriatrico.

La metodica si caratterizza per la non-invasività, la semplicità d'uso e l'economicità. La versione completa del test, fornita in varie lingue, è reperibile on-line (Nestlé Nutrition Institute). La sensibilità e la specificità nel rivelare gli stati di malnutrizione risultano rispettivamente del 96% e del 98%; il livello di reliability (R) del MNA è uguale 0,89.

Il MNA è di semplice realizzazione e può essere completato in circa 10 minuti. Il test consiste nella compilazione di un questionario di 18 domande, ripartite in tre ambiti: antropometria; alimentazione; stato cognitivo e disabilità.

La tecnica si articola in due fasi. La fase preliminare (screening) utilizza 6 variabili e prevede un punteggio massimo di 14 punti. La seconda fase (assessment) consta di 12 domande e prevede un punteggio massimo di 16 punti. Il punteggio finale del test consiste nella somma dei valori ottenuti nelle due sezioni (range 0-30). Un valore inferiore a 17 è rappresentativo di malnutrizione, un valore compreso tra 17 e 23,5 è indicativo di rischio di malnutrizione, un valore superiore o uguale a 23,6, indica uno stato nutrizionale nella norma.

- Valutazione della comorbidità: Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

E' uno strumento standardizzato che permette di ottenere una misura della salute somatica. Questo strumento richiede che il medico definisca la severità clinica e funzionale di 14 categorie di patologie sulla base della storia clinica, dell'esame obiettivo e della sintomatologia attuale. Per ogni categoria/sistema indagato il punteggio varia da 1 (nessuna compromissione d'organo/sistema) sino a 5 (compromissione molto grave; sopravvivenza a rischio, trattamento urgente con grave prognosi). Pertanto il punteggio varia da un minimo di 14 ad un massimo di 70. Alla fine dello scoring si ottengono due indici: *indice di severità*, che risulta dalla media dei punteggi e valuta il burden di comorbidità medio; *indice di comorbidità*, rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 e valuta il numero di patologie che necessitano di terapia medica.

- Valutazione del cammino: Tinetti balance and Gait Scale

E' uno strumento di facile utilizzo, diffuso e validato che si è dimostrato essere un buon indice predittivo di caduta. Prevede una valutazione dell'equilibrio ed una valutazione dell' andatura. La scala presenta un punteggio il cui range varia da 0-27. Punteggi uguali o inferiori a 1 indicano il soggetto non deambulante; tra 2 e 19 deambulante a rischio di caduta; uguale o superiore a 20 deambulante a basso rischio di caduta.

- Valutazione Funzionale

La capacità di eseguire compiti semplici e complessi appartenenti alla routine quotidiana, è un criterio essenziale nella diagnosi differenziale tra demenza ed MCI.

Laddove per la diagnosi di demenza i deficit cognitivi devono, comportare una riduzione significativa delle ADL del soggetto, la diagnosi di MCI prevede che il soggetto sia del tutto autonomo nelle BADL ed è quasi del tutto indipendente nelle IADL. Le scale BADL e IADL sono strumenti di valutazione dell'autosufficienza. La BADL (Katz e Downs, 1970) evidenziava l'autonomia nel lavarsi, vestirsi, andare in bagno, spostarsi in casa, mangiare, essere continenti. Il punteggio va da 0 (assenza di autonomia) a 6. La IADL (Lawton e Brody, 1979) indaga abilità più complesse quali utilizzare il telefono, fare la spesa, spostarsi per la città con mezzo proprio o trasporti pubblici, gestire l'assunzione dei farmaci, gestire il denaro, e solo per le donne, preparare i pasti, accudire alla casa, fare il bucato. Il punteggio va da 0 (assenza di autonomia) a 8. I soggetti che venivano *diagnosticati come dementi* presentavano sempre una compromissione alle IADL e a volte anche delle BADL. Al contrario, i soggetti *diagnosticati come MCI*, avevano BADL integre ed IADL integre o solo sfumatamente compromesse.

- *Valutazione clinica del deterioramento cognitivo/demenza: Clinica Dementia Rating Scale (CDR) (Hughes et al, 1982)*

È una scala clinica che misura la compromissione nei seguenti ambiti: memoria, orientamento, soluzione di problemi, attività sociali, casa e hobby, cura personale. Il valore finale della CDR, ottenuto da un algoritmo, permette di distinguere i soggetti con deficit cognitivo in 5 classi di crescente gravità (CDR= 0, 0.5, 1, 2, 3). Un valore della CDR pari a 0.5 è determinato da un deficit di memoria, condizione necessaria, che può essere associato a una compromissione lieve nelle altre aree cognitive. Pertanto, tale valore alla CDR è compatibile con una diagnosi di MCI o di demenza molto lieve.

b) Valutazione neuropsicologico-comportamentale

- Valutazione neuropsicologica: Mental Deterioration Battery (MDB), versione modificata

E' una batteria di test validata in italiano [72], alla quale sono stati aggiunti altri test quali il Token Test e le Matrici Attentive [73]. La MDB è uno strumento studiato per discriminare con un buon grado di accuratezza i soggetti dementi dai soggetti normali anziani, e per fornire informazioni sulle caratteristiche qualitative del deficit cognitivo eventualmente presente nel paziente indagato. Per tutti i test impiegati esiste una taratura italiana, che consente di correggere il punteggio per età e scolarità, per soggetti con un livello di scolarità minimo di 5 anni. In questo modo è possibile classificare i punteggi in patologici o nella norma in relazione ad un cut-off specifico per ogni test [73, 74]. La MDB è costituita da test che valutano le principali funzioni cognitive superiori quali le funzioni mestiche, esecutive, prassiche, linguistiche ed attentive. Alcune di queste funzioni sono state valutate da più prove neuropsicologiche; perché un dominio cognitivo venisse considerato patologico era sufficiente la presenza di un punteggio sotto cut-off in almeno un test esplorante quel determinato dominio.

Le funzioni ed i test impiegati dalla batteria neuropsicologica somministrata del CogItA sono descritti di seguito e nella tabella 4.

- **Funzioni mestiche:** Le funzioni mnestiche sono valutate da due test che misurano rispettivamente l'apprendimento e la memoria episodica: Lista delle 15 parole di Rey-rievocazione immediata e Lista delle quindici parole di Rey rievocazione differita [74, 76]. Mentre l'apprendimento coinvolge sia processi mnestici a breve che a lungo termine, la memoria episodica è una componente

della memoria a lungo termine e valuta la capacità di apprendere materiale nuovo con una precisa collocazione spazio-temporale.

- **Funzioni esecutive.** Per la stima delle funzioni esecutive sono stati utilizzati due test che valutano la capacità di selezione ed elaborazione secondo strategie definite ad hoc di materiale già acquisito o nuovo. In particolare, le Matrici Progressive Colore di Raven misurano le abilità logiche deduttive ed il ragionamento astratto [74]; le fluenze verbali fonemiche [75, 77] misurano invece la capacità di utilizzare strategie non usuali nel reperire materiale semantico lessicale già noto.
- **Funzioni attentive.** Le funzioni attentive sono state misurate mediante il Test delle Matrici Attentive [73] che richiede di selezionare uno o più stimoli target visivi tra distrattori.
- **Prassia costruttiva.** La prassia costruttiva, cioè la capacità di ricostruire la forma spaziale di un modello è stata valutata tramite il "Test di copia di disegni a mano libera" [79]; in tale test si richiede al soggetto di copiare 3 disegni semplici.
- **Linguaggio.** La capacità di comprensione del linguaggio orale è stata valutata mediante la somministrazione del Token test [73].
Vista la non specificità dei valori dei test neuropsicologici al fine di questa tesi, i dettagli dei punteggi cognitivi ottenuti nei vari gruppi non verranno tabellati nel prosieguo della presente tesi.

Tabella 4. Test neuropsicologici utilizzati nel CogItA, aree, funzioni cognitive e cut-off calcolati sulla popolazione italiana.

Aree cognitive	Funzioni cognitive	Test utilizzati	Cut-off	Range
Memoria	Apprendimento verbale immediato	Lista di Rey – richiamo immediato (Carlesimo et al 1995)	28.53	0-65
	Apprendimento verbale differito	Lista di Rey – richiamo differito (Carlesimo et al 1995)	4.65	0-15
Funzioni esecutive	Ragionamento astratto, capacità logico deduttive	Matrici Progressive di Raven-Colore (Carlesimo et al 1995)	18.53	0-36
	Recupero lessicale su stimolo inusuale	Fluenze verbali fonemiche (Novelli et al, 1986)	17.35	No limite
Attenzione	Attenzione selettiva	Matrici attentive (Spinnler e Tognoni, 1987)	31.0	0-60
Prassia	Prassia costruttiva	Copia di disegni a mano libera (Gainotti et al, 1977)	7.18	0-12
Linguaggio	Compressione del linguaggio orale	Token Test (Spinnler e Tognoli, 1987)	26.5	0-36

- Valutazione comportamentale: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

La presenza di ansia e depressione è stata valutata utilizzando l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), una scala di screening che include due sottoscale che rilevano il burden di ansia e depressione in soggetti che pervenuti in ambiente ospedaliero o presso il proprio MMG. Per ogni dominio il punteggio varia da 0-27; la presenza di un punteggio uguale o superiore a 11 è significativo di sintomatologia ansiosa e depressiva.

e) Assessment ematochimico e genotipizzazione APOE

Ad ogni paziente e' stato eseguito un prelievo ematico per l'esecuzione di esami di laboratorio di routine quali emocromo, funzionalità epatica e renale (Bilirubina totale e frazionata, AST, ALT, GGT, urea, creatinina) colesterolemia, transaminasi, calcemia, vitamina B-12 sierica, acido folico, PTH, elettroliti, ferritina, emoglobina glicata, omocisteinemia totale, ormoni tiroidei, insulinemia, Inoltre, in ogni paziente e' stata eseguita la genotipizzazione dell'allele 4 dell'apolipoproteina E.

d) Esami di neuroimaging (eg, TAC o RM encefalo), esame Doppler TSA

Ogni soggetto è stato sottoposto a valutazione di neuroimaging. Nello specifico è stata eseguita una TC encefalo e, quando è stato possibile, una RMN encefalo al fine di valutare la possibile presenza di lesioni ischemiche e/o atrofia cerebrale. La valutazione di aterosclerosi dei principali vasi cerebrali è stata effettuata in tutti i pazienti attraverso la metodologia di Doppler dei vasi epiaortici.

e) Valutazione densitometrica.

Per ogni soggetto sono state registrate le seguenti caratteristiche demografiche: età, sesso e scolarità (in anni) e come misura dello stato nutrizionale è stato calcolato il *Body Mass Index* [BMI = peso/(altezza (metri) ²)]. La densità minerale ossea BMD (g/cm²) della colonna lombare, dell'epifisi prossimale di femore, e sottoregioni dell'anca è stata misurata in tutti i pazienti dello studio con doppia energia assorbimetria a raggi X (DEXA) (QDR 4500 W, Hologic, Inc., Waltham, MA). La BMD della colonna vertebrale lombare è stata misurata in proiezione antero-posteriore ed è stata calcolata la media dei valori di BMD dalla prima vertebra lombare alla quarta. Tutte le misurazioni della BMD dell'anca sono state eseguite sul lato destro. Nei pazienti che riferivano un pregresso intervento all'anca dx (protesi d'anca, chiodi endomidollari) l'esame densitometrico è stato eseguito al femore sx. Un fantoccio standard è stato utilizzato per la calibrazione quotidiana. Per ogni soggetto è stato calcolato il T-score cioè la differenza fra il valore di BMD ottenuto dal soggetto e la media dei valori ottenuti su una popolazione di donne giovani di razza caucasica diviso la deviazione standard. La diagnosi di osteoporosi e di osteopenia è stata poi posta sulla base degli attuali criteri internazionali per l'osteoporosi [27, 28, 29] di seguito riportati:

T-score =	≥ -1 SD	Normale
T-score =	da <-1 a ≥ -2.5 SD	Osteopenia
T-score =	da ≥ -2.5 SD	Osteoporosi

3. Criteri diagnostici per demenza e MCI

Per la *diagnosi di demenza* sono stati impiegati i criteri del DSM IV di seguito riassunti:

- Deficit di memoria
- Deficit in almeno 2 funzioni cognitive oltre la memoria
- Declino delle abilità strumentali rispetto a un livello precedente
- Assenza di disturbi comportamentali o sistemici potenzialmente causa di demenza

Una volta accertato che il soggetto fosse demente, diagnosi specifiche di AD e VaD sono state effettuate in accordo con i criteri mondiali per tali patologie. Per quanto attiene la *diagnosi di MCI*, sono stati classificati tali tutti soggetti con punteggio al di sotto del cut-off in uno o più dei test somministrati. Tali soggetti inoltre dovevano avere ottenuto normale punteggio BADL con IADL sostanzialmente integre. Gli MCI una volta diagnosticati sono stati suddivisi per tipologia in relazione al dominio cognitivo compromesso. Sono quindi stati distinti in MCI-amnestici (aMCI) (soggetti con compromissione mnestica isolata o associata a deficit cognitivi in altro domini) che MCI-nonamnestici (naMCI) (soggetti con compromissione di una o più funzioni cognitive esclusa la memoria).

4. Statistica

I dati di statistica descrittiva sono stati valutati utilizzando l'analisi della varianza ad una via (ANOVA) con comparazione post-hoc secondo Sheffè ed il χ^2 con trend lineare. Per valutare poi la associazione dicotomica (eg, controlli vs AD o controlli vs MCI, etc) fra lo status di osteopenia/osteoporosi e ciascuna della categorie di cognitive impairment indagate, è stata effettuata una analisi logistica binaria con il calcolo degli odds ratios (OR) con intervallo di confidenza del 95% (95% CI). Al fine di valutare correttamente il "peso" delle varie covariate esaminate (eg, fattori di rischio vascolare, neuroimaging, etc) sono state condotte dopo le iniziali analisi univariate, delle analisi multivariate controllando volta per volta per specifici *confounders*. Per tutte le analisi il livello di significatività adottato è stato pari a $p < 0.05$. Le analisi statistiche sono state eseguite tramite l'utilizzo di specifico software statistico (SPSS, version 13.0, Chicago.IL).

Risultati

1. CogItA: caratteristiche demografiche del campione incluso

Dopo l'esclusione dei soggetti con demenze minori e secondarie, parkinsonismo vascolare e parkinsonismi plus e tremore essenziale, nonché dei soggetti che non avevano effettuato un esame DXA, il campione per il presente studio ha incluso 1403 partecipanti suddivisi come sotto descritto. Novecentotto (64.7%) dei soggetti inclusi nel presente studio, era di sesso femminile, mentre 495 soggetti (35.3%) erano di sesso maschile. L'età media del campione era pari a 71.4 ± 9.1 anni con una scolarità media di 6.5 ± 4.4 anni. Dividendo il campione in fasce di 10 anni questo risultava così distribuito: 163 soggetti (11.6%) fra i 50-59 anni, 369 (26.3%) fra i 60-69 anni, 627 (44.7%) fra i 70-79 anni e 244 (17.4%) soggetti dagli 80 anni in sù.

Tabella 1: Partecipanti allo studio CogItA osteoporosi

	Frequenza	Percentuale
	%	%
Controlli	354	25,2
AD	215	15,3
VaD	56	4,0
PD	78	5,6
aMCI	443	31,6
naMCI	257	18,3
Totale	1403	100

2. CogItA: prevalenza dei disturbi della BMD sul totale dei partecipanti

Come visualizzato in Tabella 2 circa il 70% del campione incluso presentava un disturbo della BMD a livello della colonna lombare e tali dati risultavano sostanzialmente confermarsi anche per quanto riguarda la valutazione femorale. Considerando presente almeno uno fra disturbo della BMD a livello lombare e/o femorale la presenza del disturbo osteopenico/osteoporotico si riscontrava in circa l'80% della popolazione esaminata.

Tabella 2. Frequenza dei disturbi delle BMD a livello delle sedi interessate: dati del CogItA

Sede esame DXA	Normale %	Osteopenia %	Osteoporosi %
Lombare	29,5	31,4	39,1
Femore	33,8	36,7	29,5
Lombare + Femore	21,9	46,9	31,2
Lombare + Femore	21,9	78,1	

Alla luce della maggiore prevalenza del disturbo della BMD le analisi sopra descritte sono state poi condotte nei due sessi separatamente. Come si osserva in Tabella 3 sia a livello lombare ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 165.7$) che del femore ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 196.0$) il disturbo della BMD era notevolmente e significativamente prevalente nel sesso femminile. Tale dato si riconfermava

quando la presenza di osteopenia/osteoporosi veniva valutata insieme ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 134.1$).

Tabella 3. Frequenza dei disturbi delle BMD per sesso a livello delle sedi interessate: dati del CogItA

Sede esame DXA	Normale %	Osteopenia %	Osteoporosi %
Lombare*			
Maschi	48.3	32.1	19.6
Femmine	19.3	31.1	49.7
Femore*			
Maschi	53.7	37.0	9.3
Femmine	22.9	36.6	40.5
Lombare + Femore*			
Maschi	39.9	60.8	
Femmine	12.4	87.6	

*Differenza significativa nei due sessi (chi-square for trend)

3. CogItA: variabili demografico-funzionali nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD

Tali dati risultano tabellati nella Tabella n.4. Come si osserva dai dati sottostanti l'età media risultava essere significativamente minore nei soggetti di controllo per poi incrementare via via nei soggetti con MCI, nei VaD e negli AD rispettivamente (ANOVA, $F= 36.6$, $P=<0.0001$). I soggetti con PD presentavano un'età media simile al gruppo aMCI. Al contrario, la scolarità risultava essere minore nei soggetti dementi per poi aumentare significativamente negli MCI e nei controlli (ANOVA, $F= 18.2$, $P=<0.0001$). Anche in questo caso i soggetti con PD presentavano un valore medio di scolarità sovrapponibile con gli aMCI. Come atteso il sesso maschile risultava significativamente più frequente nei PD, poi nei VaD per poi diminuire negli MCI e negli AD ($\chi^2= 20.1$, $p=0.001$).

Per quanto attiene variabili non-demografiche i soggetti con declino cognitivo e demenza presentavano un peggiore e significativo stato nutrizionale come evidenziato dai punteggi al MNA (ANOVA, $F= 28,9$, $P=<0.0001$). I partecipanti con PD si collocavano fra i controlli e gli MCI per quanto attiene lo stato nutrizionale.

Per ciò che riguarda le attività funzionali di base (ADL) e strumentali (IADL) con gli MCI che presentavano punteggi intermedi fra controlli e dementi, quest'ultimi presentando un peggiore stato funzionale. Anche in tal caso i PD si mostravano simili agli MCI per lo stato funzionale (ADL: ANOVA, $F= 132.3$, $P=<0.0001$; IADL: ANOVA, $F= 381.2$, $P=<0.0001$). Un simile trend significativo si evidenziava nei punteggi della scala di Tinetti (TBGS) che valuta la deambulazione e la statica del paziente, con i gli MCI

che riportavano punteggi intermedi fra controlli e dementi (ANOVA, $F= 26.4$, $P=<0.0001$). In tal caso i soggetti con PD mostravano performance lievemente peggiori rispetto agli MCI.

Per quanto concerne il funzionamento cognitivo globale indagato tramite il MMSE, si assisteva ad un progressivo e significativo decremento del punteggio a tale test con i PD che anche in questo caso presentavano punteggi simili agli MCI (ANOVA, $F= 682,8$, $P=<0.0001$). In ultimo, per quanto attiene la presenza di trait ansioso-depressivo valutato tramite la scala HAD questo presentava un andamento differente per le due componenti timiche indagate. Per quanto riguarda l'ansia questa risultava più rilevante negli MCI, poi nei PD e nei VaD ed in ultimo negli AD, che riportavano punteggi addirittura inferiori ai controlli (ANOVA, $F= 4.7$, $P=0.001$); il trait depressivo risultava massimale nei soggetti con VaD, per poi decrescere negli MCI, nel PD e nell'AD (ANOVA, $F= 3.2$, $P=0.008$).

Tabella 4. Variabili demografiche, nutrizionali, funzionali, cognitive e comportamentali nei gruppi partecipanti allo studio*

Variabili**	Controlli	aMCI	naMCI	AD	VaD	PD
Età	67.9±9.4	70.3±8.8	73.7±8.4	77.0±7.6	75.5±8.4	70.2±7.5
Scolarità	8.0±4.7	6.5±4.1	5.9±4.0	4.9±3.8	4.7±3.9	7.0±4.6
Sesso, M%	30	41	36	20	50	58
MNA	24.8±2.5	23.3±3.0	23.4±2.9	21.3±3.2	21.8±2.3	22.1±3.2
ADL	0,3±0,6	0,3±0,5	0,4±0,6	1,7±1,6	2,4±1,7	0,7±1,0
IADL	0,2±0,7	0,7±1,0	0,6±1,0	4,3±2,2	4,2±2,3	0,9±1,2
TBGS	25,2±5,1	23,8±6,0	22,4±7,1	20,6±7,7	15,7±7,1	19,5±7,8

MMSE	28,3±1,5	26.0±2,1	26,6±2,0	16,2±5.0	17,4±3,8	26,5±2,3
HAD_A	8,47±4,66	9,2±4,63	9,62±4,55	6,69±5,15	8,53±4,94	8,52±4,78
HAD_D	7,51±4,52	8,55±4,62	8,36±4,08	7,78±5,06	11,18±6,15	7,91±4,73

*Eccetto che per il sesso i dati sono presentati come medie±ds. **Differenze significative intergruppo per tutte le variabili esplorate (ANOVA)

4. CogItA: comorbidità somatica, fattori di rischio vascolare e genotipo APOE nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD

Come evidenziato in Tabella 5 i vari gruppi differivano significativamente nella maggior parte dei fattori/malattie vascolari indagati. In particolare, il fumo risultava essere meno presente nei soggetti dementi e nei PD sebbene una comparazione fra gruppi risultava essere ai limiti della significatività ($p=0.07$, χ^2 for trend= 9.5). Al contrario l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito risultavano prevalere nei dementi, ed in particolare nella VaD con significatività intergruppo (ipertensione: $p=0.005$, χ^2 for trend= 16.7; diabete: $p=0.05$, χ^2 for trend= 11.3).

Per ciò che attiene i valori dei lipidi serici (colesterolo totale e triglicaridi), sebbene vi fossero delle differenze percentuali fra i vari gruppi, non risultava dalle analisi statistiche alcuna differenza significativa intergruppo; al contrario la presenza di iperomocisteinemia risultava differire tra i vari gruppi con le demenze, il PD e i soggetti con MCI che presentavano una prevalenza significativamente più elevata rispetto ai controlli ($p<0.0001$, χ^2 for trend= 54.7).

In ultimo, i valori medi di BMI non differivano fra i gruppi esaminati (ANOVA, F= 0.5, P=0.7).

Per quanto riguarda le *malattie cardio- e cerebrovascolari* queste risultavano significativamente più prevalenti nei soggetti con VaD rispetto ai controlli (cardiopatia ischemica: $p < 0.0001$, χ^2 for trend= 44.7; TIA: $p = 0.01$, χ^2 for trend= 14.6; Stroke: $p < 0.0001$, χ^2 for trend= 97.4); differentemente, per quanto attiene la prevalenza di fibrillazione atriale sia i soggetti con VaD che quelli con AD risultavano presentare elevate frequenze di tale condizione clinica, con differenza significativa intergruppo ($p = 0.005$, χ^2 for trend= 16.6).

Sulla base dei trend sopra descritti (ie, i soggetti con VaD presentavano una prevalenza maggiore della maggior parte dei fattori/malattie vascolari rispetto ai controlli) la media del numero dei fattori e malattie vascolari risultava significativamente più elevata nei soggetti con VaD rispetto ai controlli (fattori vascolari: ANOVA, F= 3.5, P=0.004; malattie vascolare: ANOVA, F= 28.0, P=<0.0001). In ultimo, per ciò che attiene la comorbidità somatica questa risultava differire nei soggetti con VaD rispetto ai controlli (ANOVA, F= 10.6, P=<0.0001). In particolare, il CIRS index – che misura il numero di patologie interniste che necessitano di trattamento medico – risultava essere significativamente superiore in tutti i gruppi di pazienti vs controlli; inoltre, i soggetti con VaD presentavano valori significativamente superiori rispetto agli AD, PD ed MCI (ANOVA, F= 10.0, P=<0.0001).

Tabella 5. Comorbidità somatica, prevalenza dei vari fattori di rischio vascolare e del genotipo APOE nei gruppi partecipanti allo studio

Variabili*	Controlli	aMCI	naMCI	AD	VaD	PD
------------	-----------	------	-------	----	-----	----

	%	%	%	%	%	%
Fumo attuale	12,4	13,8	14,4	6,5	8,9	10,3
Ipert. arteriosa	77,4	74,3	79	79,5	91,1	64,1
Diabete Mellito	15,3	19,4	21,4	22,8	30,4	16,7
Ipercolesterolemia	47,7	46,7	35,4	43,3	41,1	33,3
Ipertrigliceridemia	28	23,9	22,6	23,3	28,6	11,5
Iperomocisteinemia	39	52,8	56,8	66	71,4	62,8
Card. Ischemica	8,8	13,1	14	14,9	41,1	10,3
Fibril. Atriale	5,4	7,2	7,4	13,5	14,3	5,1
TIA	5,4	6,3	6,6	1,9	10,7	0
Stroke	6,8	14,2	11,7	2,8	42,9	0
	medie±ds	medie±ds	medie±ds	medie±ds	medie±ds	medie±ds
BMI	28,7±4,8	28,1±4,5	29,1±4,9	27,6±5,8	28,8±5,0	28,8±5,0
FRV	2,2±1,2	2,3±1,2	2,3±1,1	2,4±1,0	2,7±1,1	2,0±1,0
MV	0,6±0,9	1,0±1,0	1,0±1,0	1,0±0,8	2,0±1,0	0,4±0,6
CIRS	21,3±3,2	22,6±3,6	22,3±3,3	22,1±3,0	24,2±3,9	22,3±2,8
CIRS Index	2,3±1,6	2,9±1,7	2,7±1,7	2,8±1,5	3,8±1,9	2,9±1,5

*Acronimi: FRV= fattori di rischio vascolare; MV= malattie vascolari. Differenze significative intergruppo per tutte le variabili esplorate (ANOVA)

5. CogItA: neuroimaging e doppler TSA nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD

Similarmente a quanto evidenziato nel sopra, i soggetti con demenza e gli MCI presentavano differenze significative intergruppo con una maggior

prevalenza di atrofia ($p < 0.0001$, χ^2 for trend= 148.7) e leucoaraiosi ($p < 0.0001$, χ^2 for trend= 96.9). Per quanto attiene variabili di imaging “fortemente” vascolari come la prevalenza di lacune o infarti, questi risultavano differire significativamente nei VaD rispetto agli altri gruppi esaminati (lacune: $p < 0.0001$, χ^2 for trend= 36.6; infarti: $p < 0.0001$, χ^2 for trend= 58.7). Per quanto riguarda la dilatazione ventricolare, segno indiretto di atrofia cerebrale, diversamente da quanto atteso, questa risultava significativamente più frequente nei VaD rispetto a tutti gli altri gruppi, sebbene anche gli AD risultavano avere una frequenza significativamente superiore ai controlli, MCI e PD ($p < 0.0001$, χ^2 for trend= 28.7).

Tabella 6. Alterazioni al neuroimaging ed al Doppler TSA in soggetti AD, VAD, aMCI, naMCI vs Controlli

Variabili*	Controlli	aMCI	naMCI	AD	VaD	PD
	%	%	%	%	%	%
Atrofia	29,5	53,2	50,6	82	73,6	42,3
Leucoaraiosi	28,5	44,2	53,1	61	77,4	24,4
Lacune	29,8	33,3	39,1	31,2	66	20,5
Infarto	6,9	12,1	7,8	2	30,2	0
Emorragia	1	0,2	0,4	0	5,7	0
Dilataz. Ventricoli	4,6	7,1	9,1	14,1	22,6	7,7
	medie±ds	medie±ds	medie±ds	medie±ds	medie±ds	medie±ds
IMT CI dx	0.9±0.2	1.0±0.2	1.0±0.7	1.0±0.2	1.1±0.1	1.0±0.2
IMT CI sx	0.9±0.2	1.0±0.2	1.0±0.8	1.0±0.2	1.1±0.1	1.0±0.2

*Acronimi: IMT CI= intima-media thickness carotide interna. Differenze significative intergruppo per tutte le variabili esplorate (χ^2 for trend)

In ultimo, per ciò che concerne il valore di *intima-media thickness* (IMT) delle carotidi interne, considerato un indice piuttosto fedele di malattia aterosclerotica nell'uomo, questi risultavano sostanzialmente simili nei vari gruppi e anche come comparazione post-hoc ($p < 0.05$ per tutti i confronti).

6. CogItA: disturbi della BMD nei soggetti controllo, aMCI, naMCI, AD VaD e PD

I soggetti del CogItA sono stati, indi, sottoposti a valutazione densitometrica della colonna lombare e del femore. La presenza di un disturbo della BMD (ie, osteopenia ed osteoporosi) almeno in una delle due sedi esplorate è stata considerata marker di osteopenia o osteoporosi rispettivamente.

Da queste analisi (vedi Tabella 7) si evidenziava che soltanto nei soggetti AD era significativamente presente un disturbo della BMD ($p = < 0.0001$, χ^2 for trend = 38.7). In particolare, per quanto attiene la presenza di osteopenia questa risultava significativamente superiore nei VaD e nei PD rispetto ai controlli; al contrario gli AD presentavano una maggiore e significativa prevalenza di osteoporosi rispetto ai vari gruppi indagati ($p = < 0.0001$, χ^2 for trend = 44.9).

A questo punto sono state condotte delle analisi separate per sesso (fattore di rischio per disturbo della BMD) e genotipo APOE (fattore di suscettibilità genica per AD e demenza).

Come evidenziato in Tabella 3, i soggetti di sesso femminile dei gruppi di controllo ed MCI presentavano livelli di osteopenia/osteoporosi significativamente più elevati rispetto a quelli di sesso maschile ($p > 0.0001$ per tutte le comparazioni), eccetto che per gli AD, VaD e PD dove la frequenza di un disturbo della BMD risultava simile anche nei maschi.

Tabella 7. Valutazione densitometrica in soggetti AD, VAD, aMCI, naMCI vs Controlli

Variabili*	Controlli	aMCI	naMCI	AD	VaD	PD
	%	%	%	%	%	%
Normale	21,8	26,6	24,9	11,2	19,6	16,7
Osteopenia	45,2	47,9	45,1	41,9	58,9	60,3
Osteoporosi	33,1	25,5	30	47	21,4	23,1
Osteopenia o Osteoporosi	78.3	73.4	75.1	88.9	80.3	83.4

*Differenze significative intergruppo per tutte la presenza di osteopenia/osteoporosi (χ^2 for trend)

Tabella 8. Valutazione densitometrica per sesso e genotipo APOE4 in soggetti AD, VAD, aMCI, naMCI vs Controlli

Variabili*	Variabili*	Controlli	aMCI	naMCI	AD	VaD	PD
		%	%	%	%	%	%
Normale	Femmine	13	14.8	12.1	8.7	10.7	12.1
	Maschi	42.1	43.9	47.8	20.9	28.6	20
Osteopenia o Osteoporosi	Femmine	87	85.2	87.9	91.3	89.3	87.9
	Maschi	57.9	56.1	52.2	79.1	71.4	80
Normale	No APOE4	27.9	27.8	26.4	12.8	22.5	19.4
	Si APOE4	17.4	27.7	26.1	7.5	22.2	0
Osteopenia o Osteoporosi	No APOE4	72.1	72.2	73.6	87.2	77.5	80.6
	Si APOE4	82.6	72.3	73.9	92.5	77.8	100

Per quanto attiene la valutazione del disturbo della BMD in presenza/assenza di genotipo APOE4, questo risultava essere più frequente nei soggetti con AD e PD, e le differenze intergruppo risultavano ai limiti della significatività.

7. CogItA: associazione fra malattia neurodegenerativa/disturbo cognitivo (aMCI, naMCI, AD, VaD e PD) e disturbo della BMD

Sulla scorta delle analisi sopra descritte si è proceduto a selezionare le variabili da utilizzare come potenziali *confounders* nello studio di associazione fra disturbo della BMD e le patologie indagate. A tal fine la presenza/assenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, iperomocisteinemia, fibrillazione atriale ed atrofia corticale sono state selezionate come variabili che più risultavano differenziare i dementi vs i controlli e gli altri gruppi dello studio.

Dalle analisi sia uni- che multivariata non risultavano associazioni fra aMCI e naMCI vs un disturbo della BMD. Simili risultati si ottenevano anche quando veniva provata l'associazione fra VaD e disturbo della BMD (vedi Tabella 9).

Al contrario, la presenza di AD risultava essere associata con un odds ratio (OR) di oltre 2.0 alla presenza di un disturbo della BMD. Tale associazione persisteva, aumentando di intensità, soltanto dopo analisi univariata nel sesso maschile, mentre nessuna associazione vi era nei soggetti AD di sesso femminile.

Un simile trend di associazione si evidenziava, in ultimo, nei soggetti PD. In questo caso l'associazione fra PD e disturbo della BMD si evidenziava sia dopo analisi univariata che dopo quella multivariata soltanto nel sesso maschile.

In ultimo, come verificato dalle analisi descrittive non vi era effetto nell'associazione fra AD e disturbi della BMD. Tale analisi non poteva essere effettuata per i PD visto che soltanto 6 soggetti risultavano portatori dell'allele APOE4.

Tabella 9. Associazione uni- e multivariata fra AD, VAD, aMCI, naMCI con un disturbo della BMD (categoria di riferimento= controlli)

Variabili*		Modello 1 (univariata)	Modello 2 (multivariata)
		OR (95%CI)	OR (95%CI)
aMCI vs controlli	Tutti	NS	NS
aMCI vs controlli	Maschi	NS	NS
	Femmine	NS	NS
naMCI vs controlli	Tutti	NS	NS
naMCI vs controlli	Maschi	NS	NS
	Femmine	NS	NS
AD vs controlli	Tutti	2.2 (1.3-3.6)	2.3 (1.2-4.3)
AD vs controlli	Maschi	2.7 (1.2-6.3)	NS
	Femmine	NS	NS
VaD vs controlli	Tutti	NS	NS
VaD vs controlli	Maschi	NS	NS
	Femmine	NS	NS
PD vs controlli	Tutti	NS	NS
PD vs controlli	Maschi	2.9 (1.3-6.6)	2.5 (1.1-6.0)
	Femmine	NS	NS

Discussione

L'analisi dei risultati di questo studio ci ha permesso di osservare una stretta associazione tra riduzione del BMD e AD. Infatti, i soggetti con più basso punteggio al MMSE avevano complessivamente una massa ossea inferiore rispetto ai soggetti che presentavano punteggi più elevati di MMSE. Il disturbo della BMD a livello femorale e vertebrale era notevolmente e significativamente prevalente nel sesso femminile. Tale dato si riconfermava quando la presenza di osteopenia/osteoporosi veniva valutata insieme ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 134.1$). Una tale associazione non è stata trovata negli altri gruppi di patologie prese in esame (VaD, aMCI e naMCI). Questi risultati sono in accordo con quelli riportati da Yaffe et al. nel 1999 [79]. Zhang et al. [64], in uno studio su pazienti anziani con moderata compromissione della memoria verbale (una misura della funzione cognitiva), hanno riscontrato una più bassa BMD a livello femorale rispetto ai controlli. Lui et al. [65], in un ampio studio prospettico che ha coinvolto oltre 4000 donne, hanno osservato che le donne che presentavano una più rapida perdita di massa ossea a livello femorale avevano una probabilità maggiore di andare incontro ad un declino delle funzioni cognitive rispetto alle donne che presentavano livelli inferiori di perdita di massa ossea. In accordo con quanto descritto in letteratura e sulla base dei risultati riportati in questo studio, appare evidente che esiste un'associazione tra bassi livelli di BMD a livello femorale e declino delle funzioni cognitive. Nel nostro studio abbiamo osservato che tale associazione era presente sia per quanto riguarda la BMD a livello femorale che vertebrale.

Quest'associazione, riscontrata nelle donne, ma non negli uomini, probabilmente è legata al ruolo degli estrogeni che svolgono un'importante funzione nel modulare il metabolismo osseo e le funzioni cerebrali. Infatti, è risaputo che gli estrogeni proteggono le cellule neuronali dallo stress ossidativo, migliorano la sopravvivenza dei neuroni ippocampali, aumentano l'espressione dendritica, migliorando la neurotrasmissione colinergica e serotoninergica [80].

I dati in letteratura inerenti la possibilità di un aumentato rischio di osteoporosi in soggetti con *impairment* cognitivo sono numericamente esigui. I pochi dati che permettono di associare tra loro le due condizioni cliniche sono in realtà indiretti in quanto derivanti da studi disegnati con l'obiettivo di valutare il rischio di fratture o i fattori di rischio per osteoporosi in soggetti affetti da demenza. Sato et al. nel 1998, in uno studio che ha coinvolto 46 pazienti affetti da malattia di Alzheimer e 140 controlli, hanno osservato una netta prevalenza di carenza di vitamina D e una bassa densità minerale ossea (BMD) in pazienti affetti da AD [62]. I pazienti affetti da AD presentavano valori di BMD leggermente inferiori rispetto ai controlli (2,047 contro 1,738). Inoltre, la concentrazione di vitamina D era significativamente inferiore (7,1 ng / ml vs 21,6 ng / ml per 25-OHD3 e 27,4 pg / ml vs 49,6 pg / ml per 1,25 (OH) 2D3) mentre la concentrazione di calcio ionizzato è stata simile nei due gruppi (2,516 e 2,448 mEq / l). Gli autori concludevano che il deficit di vitamina D in donne con AD era verosimilmente da ricondurre ad una bassa esposizione alla luce solare e bassa assunzione dalla dieta in grado di determinare un aumento compensatorio del PTH sierico, seguita dalla riduzione della BMD. Kipen e coll. [60], contrariamente a quanto osservato da Sato et al. non hanno rilevato alcuna differenza significativa dei valori di

BMD nei soggetti dementi vs i controlli . Nel 2003, Weller e Schatzker hanno osservato che le fratture del collo del femore erano più frequenti nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) rispetto ai soggetti normali [81]. In questo studio gli autori hanno riscontrato osteoporosi nel 27% dei pazienti affetti da AD e nel 16% dei controlli. Gli autori concludevano che, sebbene i risultati confermavano l'assenza di correlazione tra la malattia di Alzheimer e fratture del collo del femore, i pazienti con AD presentavano un elevato rischio di cadute, che potrebbe in parte spiegare la maggiore incidenza di fratture in questo gruppo.

Nel 2004, Sato et al. [82] hanno valutato il rischio di frattura del collo del femore in pazienti con AD. Gli autori hanno osservato che dopo una frattura di femore, i pazienti raramente riacquistavano la loro capacità funzionale antecedente al trauma. Questi pazienti inoltre presentavano una mortalità significativamente più elevata nei primi sei mesi dopo la frattura rispetto ai soggetti normali [83, 84].

Un altro importante risultato di questo studio è il non aver osservato alcuna associazione tra MCI (aMCI e naMCI) e VaD e bassi livelli di densità minerale ossea. Al contrario, ne è stata osservata un'associazione con PD. Tale associazione però si evidenziava sia dopo analisi uni-variata che dopo quella multivariata soltanto nei soggetti di sesso maschile.

Sebbene diversi autori abbiano riscontrato bassi valori di BMD in pazienti affetti malattia di Parkinson, questi dati risultano alquanto discordanti da quanto descritto in letteratura. In uno studio prospettico su 82 pazienti (24 uomini e 58 donne) Yamada et al. [71] hanno riscontrato che nelle donne la BMD della colonna lombare era significativamente inferiore nei pazienti

affetti da PD rispetto ai controlli, e la diminuzione era maggiore nel sottogruppo con malattia avanzata rispetto al sottogruppo con malattia in fase precoce (stadio I o II di Hoehn e Yahr). Taggart e Crawford [89] hanno riportato uno studio prospettico di due anni su 55 pazienti (29 donne e 26 uomini) affetti da PD. La durata media della malattia era di 8 anni e l'età media era di 75 anni. Gli autori hanno osservato che in due anni la BMD a livello del collo del femore dei pazienti affetti da PD era diminuita del 12% rispetto ai controlli ($P < 0,004$). Invece, la BMD lombare (L1-L4) era diminuita del 2%. La riduzione della BMD è stata maggiore nelle donne che negli uomini. Inoltre, durante il periodo di studio, nel 38% delle donne e nell'8% degli uomini affetti da PD si è verificata una frattura, mentre nessun soggetto del gruppo di controllo ha presentato una frattura. Ishizaki et al. [90], in uno studio su 70 pazienti affetti da PD, hanno riscontrato un quadro di osteopenia nel 59% delle donne e 19% degli uomini affetti da PD rispetto a solo il 24% delle donne e il 9% degli uomini nel gruppo di controllo. Sato et al. [91] hanno condotto uno studio di 1 anno su 106 pazienti affetti da PD. L'età media era 71,9 anni (65-85 anni). 18 pazienti (16 donne e 2 uomini) hanno riportato una fratture del collo del femore entro il periodo di studio di 1 anno. I fattori di rischio per fratture del collo del femore sono stati un più basso BMI, bassa BMD e più bassi livelli sierici di 25-OH-vitamina D (con PTH elevato). Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione tra durata della malattia e stadio clinico di Hoehn e Yahr e rischio di fratture. Un dato interessante è stato il riscontro di una riduzione di esposizione al sole, di 25-OH-vitamina D, e BMD, e l'aumento significativo di PTH in entrambi i gruppi di pazienti, rispetto ai controlli. Bassi livelli di vitamina D sono stati riscontrati anche in un altro studio condotto dal stesso gruppo [92] in 71 pazienti affetti da PD. L'età media era 69,8 anni (range 55-84). I pazienti sono

stati divisi in due gruppi secondo la scala di Hoehn e Yahr (I e II vs III-V) e sono stati confrontati con un gruppo di controllo. Una scarsa esposizione al sole (<15 min / settimana) era più comune nel gruppo con malattia avanzata (96%) rispetto al gruppo con malattia allo stadio iniziale (45%) ed ai controlli (0%). Due variabili sono state significativamente associate a bassi livelli di BMD: un peggior stadio Hoehn e Yahr ed un aumento di PTH.

Bibliografia

1. Ross PD. Epidemiology of Osteoporosis. In: Osteoporosis and bone Densi-tometry. Genant HK, Guglielmi G., Jergas M. (eds.). *Springer-Verlag*, pp. 21-42,1998.
2. Consensus Development Conference. Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am. J. Med.*, 94:646-650,1993.
3. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, 149:2445-2448,1989.
4. Melton L.J. III.. How many women have osteoporosis now?. *J. Bone Miner. Res.*, 10:177-177,1995.
5. Spector TD, McCloskey EV, Doyle DV, Kanis JA. Prevalence of vertebral fracture in women and the relationship with bone density and symptoms: The Chingford study. *J.Bone Miner.Res.*,7:817-822,1993.
6. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cumming SR Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann. Intern. Med.*15:837-842,1991.
7. Cummings SR, Black DM,Nevitt MC et al. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone Density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet*, 341:72-75,1993.
8. World Health Organization. Assesment of Fracture Risk and its application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series. Geneve, WHO,1994.
9. Kanis JA, Melton LJ III, Chistianson C, Jhonson CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*,7:1005-1010,1992.
10. Stott S.,Gray DH. The incidence of femoral neck fracture in New Zealand. *NZ. Med.J.*,91:6-9,1980.
11. Ross PD, Norimatsu H,Davis JW et al. A comparison of hip fracture incidence among native Japanese, Japanese Americans, and American Caucasians. *Am. J. Epidemiol.*,133:801-809,1991.
12. O'Neil TW,Felsenberg D,Varlow J et al. The prevalence of vertebral deformity in European man and women. The European vertebral osteoporosis study. *J. Bone Miner. Res.*,11:1010-1018,1996.
13. Ellfors I, Allander E, Kanis JA et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe:The MEDOS study. *Osteoporosis Int.*, 4:253-263,1994.
14. Melton L.J. III., Chrischilles C, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis?. *J. Bone Miner. Res.*, 7:1005-1010,1992.

15. Melton L.J. III. Who has osteoporosis?. A conflict between clinical and public health perspectives. *J. Bone Miner. Res.*, 15:2309-2314, 2000.
16. Hoerger TJ, Downs KE, Lakshmanan MC, et al. Healthcare use among US women aged 45 and older : total costs and costs for selected postmenopausal health risks. *J. Womens Health Gender Based Med.*, 8:1077-1089, 1999.
17. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jager P. Incidence and direct medical costs of hospitalization due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporosis Int.*, 7:414-425, 1997.
18. Eddy D, Johnston CC, Cummings SR, et al. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.*, 8,(supp.4):1-88, 1998.
19. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PG, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly man. *Am. J. Epidemiol.*, 144:255-263, 1996.
20. Garraway WM, Stauffer RN, Kurland LT, O'Fallon WM. Limb fractures in a defined population. I. Frequency and distribution. *Mayo Clin. Proc.*, 54:701-707, 1979.
21. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patient with prior fractures have an increased risk of future fractures: summary of the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner. Res.*, 15: 721-39, 2000.
22. Wu F, Mason B, Horne A, et al. Fracture between the age of 20 and 50 years increases women's risk of subsequent fractures. *Arch. Intern. Med.*, 162:33-36, 2000.
23. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 359:1761-1767, 2002.
24. Cooper C., Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Population-based study of survival following osteoporotic fractures. *Am. J. Epidemiol.*, 137:1001-1005, 1993.
25. Cooper C., Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends in Endocrinol. Metab.*, 314:224-229, 1992.
26. Cooper C, Campion G., Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: A worldwide projection. *Osteoporosis Int.*, 2:285-289, 1992.
27. Melton LJ III, Cooper G. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*, 2nd ed. (vol.1). San Diego, Academic Press, 2001:557-67.
28. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES 3. *J. Bone Miner. Res.*, 12:1761-1768, 1997.
29. Winner SJ, Morgan CA, Evans JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal femoral fracture. *Brit. Med. J.*, 298:1486-1488, 1989.

30. Winner SJ, Morgan CA, Evans JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal femoral fracture. *Brit. Med. J.*, 298:1486-1488, 1989.
31. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 353: 878 - 883, 1999
32. Melton LJ III. Epidemiology of age related fractures. In: The Osteoporotic Syndrome: Detection, Prevention and Treatment. Avioli LV,(ed.). New York: Wiley-Liss , pp. 17 - 18, 1993.
33. Melton LJ III. Differing pattern of osteoporosis across the world. In: Dimensions in Osteoporosis in the 1990s. Chesnut CH III, ed.. Asia Pacific Conference Series n° 123. Hong Kong: *Excerpta Medica*, pp.13-18 ,1991.
34. Rogmark C, Sernbo I, Johnell O, Nilsson J-A, Incidence of hip fractures in Malmö,Sweden,1992-1995: a trend-break. *Acta Orthop. Scand.*,70:19-22, 1999.
35. The European Prospective Osteoporosis Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J. Bone Miner. Res.*, 17:716-724, 2002.
36. Trotter MI, Broman GE, Peterson RR. Densities of bones of white and negro skeleton. *J. Bone Joint Surg. [Am]*, 42:50-58,1960.
37. Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture incidence in Bexar Country. *Clin. Res.*, 34: p358A,1986.
38. Melton LJ III. Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age. *Bone*, 18 (supp3): 121S - 125S ,1996.
39. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in withe women. *N. Engl. J. Med.*, 332 : 767 - 773 , 1995.
40. Schwartz AV, Capezuti E, Grisso JA.Falls as risk factors for fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds)..Osteoporosis. 2nd ed. San Diego: *Accademic Press*: 795 - 807, 2001
41. Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R ,Lamb SE, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly (Cochrane review). In: The Cochrane Library. Oxford: *update software*, 2000.
42. Nevit MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 41: 1226 - 1234,1993.
43. Greenspan SL, Mayers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA*,271: 128 – 133 ,1994.
44. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of hip protector. *New Engl. J. Med.*,343: 1506 - 1513,2000.

45. Black DM, Palermo L, Nevitt MC et al. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The study of Osteoporotic Fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 10: 890 - 902, 1995.
46. Eastell R, Cedel SI, Whaner HW, Riggs BL, Melton LJ. Classification of vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 6:207-215, 1991.
47. Sanders KM, Pasco JA, Ugoni AM et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.*, 13:1337 - 1342, 1998.
48. O'Neill TW, Felsenberger D, Varlow J, Cooper C, Kunis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European man and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.*, 11:1010 - 1018, 1996.
49. Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Prevalence and severity of vertebral fractures: The Sanders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int.*, 6:160-165, 1996.
50. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359: 1929-1936, 2002.
51. Johnell O., Gullberg B, Kanis JA et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J. Bone Miner. Res.*, 10:1802-1815, 1995.
52. Compston JE. Risks factors for osteoporosis. *Clin. Endocrinol.*, 36:223-224, 1992.
53. Ribot C., Pouilles JM, Bonneau M., Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical risk factors. *Clin. Endocrinol.*, 36: 225-228, 1992.
54. Kanis JA, Mc Kloskey EV. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*, 18 (supp.3): 127-132, 1996.
55. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Mileer PD, Wanich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non black, osteoporotic women. *Osteopor. Intern.*, 3:120-126, 1993.
56. Albright F., Reifestein EC, Jr. The parathyroid glands and metabolic bone disease: skeletal study. *Baltimore, Williams and Wilkins*, 1948.
57. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S et al (2000) Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908:244–254.
58. Rachon D, Mysliwska J, Suchecka-Rachon K et al (2002) Effects of estrogen deprivation on interleukin-6 production by blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol* 172:387–3
59. Carlsten H (2005) Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev* 208:194–206
60. Kipen E, Helme RD, Wark JD et al (1995) Bone density, vitamin D nutrition, and parathyroid hormone levels in women with dementia. *J Am Geriatr Soc* 43:1088–1091

61. Johansson C, Skoog I (1996) A population-based study on the association between dementia and hip fractures in 85-year olds. *Aging (Milano)* 8:189–196
62. Sato Y, Asoh T, Oizumi K (1998) High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 23:555–557
63. Yaffe K, Browner W, Cauley J et al (1999) Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 47:1176–1182
64. Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC et al (2001) Bone mineral density and verbal memory impairment: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 154:795–802
65. Lui LY, Stone K, Cauley JA et al (2003) Bone loss predicts subsequent cognitive decline in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 51:38–43
66. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A et al (2005) Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62:107–111
67. Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES, Cauley JA, Ensrud KE (2005) Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc* 53:1559–64.
68. Wood B, Walker R (2005) Osteoporosis in Parkinson's disease. *Movement disorder society* 20:1636–40
69. Vaserman N (2005) Parkinson's disease and osteoporosis. *Joint Bone Spine* 72:12505
70. Genever RW, Downes TW, Medcalf P (2005) Fracture rates in Parkinson's disease compared with age and gender matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing* 34:21–24.
71. Yamada T, Kachi T, Ando K (1995) Osteoporosis and fractures in Parkinson's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 32:637–40
72. Caltagirone C, Gainotti G, Masullo C, Miceli G: Validity of some neuropsychological tests in the assessment of mental deterioration. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 1979; 60: 50-56.
73. Spinnler H, Tognoni G, Standardizzazione e taratura italiana dei test neuropsicologici: *It J Neurol Sci* 1987 ; 6: 118-120.
74. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G: The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *Eur Neurol*, 1996; 36: 378–384.
75. Borkowsky J.G., Benton A.L., Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5: 135-140, 1967
76. Rey A. Memorisation d' une serie de 15 mots en 5 repetitions. In Rey A (ed.) *L' examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires des France, Paris, 1958

77. Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Cappa SF, Vallar G: Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali. *Arch Psicol Neurol Psichiat*, 1986;47:278-96.
78. Gainotti G., Miceli G., Caltagirone C. Constructional apraxia in left brain damaged patients: a planning disorders? *Cortex* 13: 109-118, 1977.
79. Yaffe K, Browner W, Cauley J, Launer L, Harris T: Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47:1176-1182.
80. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol*. 2001 Dec;91(6):2785-801
81. Weller I, Schatzker J. Hip fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. *Ann Epidemiol* 2004 May; 14 (5): 319-24.
82. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2004; 30; 223 (2): 107-112
83. Matsueda M, Ishii Y. The relationship between dementia score and ambulatory level after hip fracture in the elderly. *Am J Orthop* 2000; 29: 691-3
84. Morrison RS, Siu AL. Mortality from pneumonia and hip fractures in patients with advanced dementia *JAMA* 2000; 284: 2447-8
85. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
86. Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:14-20
87. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
88. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92.
89. Taggart H, Crawford V (1995) Reduced bone density of the hip in elderly patients with Parkinson's disease. *Age Ageing* 24:326-8.
90. Ishizaki F, Harada T, Katayama S, Abe H, Nakamura S (1993) Bone changes in Parkinson's disease. *No To Shinkei* 45:719-24
91. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K (2001) Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 182:89-93.
92. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K (1997) High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* 49:1273-8

