

LINEE GUIDA

Raccomandazioni Nazionali

Approccio globale riabilitativo al paziente con Osteoporosi

***Componenti del board per la stesura delle Raccomandazioni sul management del paziente osteoporotico,
con o senza frattura da fragilità, in Medicina Fisica e Riabilitativa***

Maria Grazia Benedetti
Marcello Celestini
Carlo Cisari
Pietro Fiore
Raffaele Gimigliano
Giovanni Iolascon
Giulia Letizia Mauro
Lorenzo Panella
Pietro Pasquetti
Vincenzo Maria Saraceni
Nicola Smania

Collaboratori

Luca Ambroso, Silvia Baldessarelli, Elisa Bettoni, Gioconda Di Pietro, Laura Frizzi, Fabrizio Gervasoni,
Francesca Gimigliano, Marco Invernizzi, Elisabetta La Marchina, Camilla Melotti, Carmen Palladino,
Francesca Russo, Andrea Zenorini, Paola Zuccher.

Introduzione

Contenuti

Sono state elaborate le seguenti Raccomandazioni:

- Definizione ed epidemiologia
- Inquadramento nell'ambito ICF
- Diagnostica biumorale
- Diagnostica strumentale ed Imaging
- Quadri clinici
- La prevenzione della caduta
- L'esercizio terapeutico nella prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi
- L'approccio nutrizionale
- La terapia farmacologica
- L'osteoporosi nel paziente con malattie neurologiche e muscolari
- La gestione del paziente osteoporotico nei diversi setting riabilitativi

Metodologia

La metodologia seguita per la stesura di ciascuna delle Raccomandazioni è stata la seguente:

- Consultazione delle Raccomandazioni di altre Società Scientifiche Italiane (SIOMMMS, SIOT) e straniere.
- Integrazione sulle raccomandazioni nutrizionali ed attività fisica del Ministero della Salute e di altri enti o istituzioni sanitarie pubbliche e private.
- Recupero di tutta la bibliografia esistente, utilizzando:
 - letteratura indicizzata ricavata con apposita ricerca su MedLine, Cochrane Library e Web of Sciences.
 - letteratura non indicizzata, individuata sulla base di appositi «hand searching» e della conoscenza diretta dei partecipanti alla commissione.

Dove non vi siano studi specifici, l'opinione degli esperti ha sostituito la mancanza di evidenza scientifica.

Le raccomandazioni sono il risultato di una valutazione ponderata del livello di evidenza. È stata stabilita una scala della forza delle evidenze scientifiche per i trattamenti come segue:

Livello tipo di evidenza disponibile

- 1++ Metanalisi di alta qualità e statisticamente omogenee; revisioni sistematiche di RCT ciascuno con limiti fiduciali ristretti, RCT con limiti fiduciali molto ristretti e/o α e β molto piccoli
- 1+ Metanalisi statisticamente e clinicamente omogenee, revisioni sistematiche di RCT, RCT con limiti fiduciali ristretti e/o α e β piccoli
- 2++ Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte; studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con limiti fiduciali molto ristretti e/o α e β molto piccoli

- 2+ Studi caso-controllo o di coorte di buona qualità con limiti fiduciali ristretti e/o α e β piccoli
- 3 Studi non analitici (*case reports, case series*)
- 4 Opinione di esperti

Prove scientifiche e Studi disponibili

- A - Molto forti: Almeno una metanalisi, una revisione sistematica, o un RCT di livello 1++ condotto direttamente sulla popolazione bersaglio *oppure* una revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze da studi di livello 1+, consistenti tra loro, e applicabile direttamente alla popolazione bersaglio.
- B - Forti: Un insieme di evidenze che includa studi di livello 2++, coerenti tra loro e direttamente applicabili alla popolazione bersaglio; *oppure* evidenza estrapolata da studi 1++ o 1+
- C - Discrete: Un insieme di evidenze che includa studi di livello 2+, coerenti tra loro e direttamente applicabili alla popolazione bersaglio; *oppure* evidenza estrapolata da studi 2++
- D - Insufficienti: Evidenza di livello 3; *oppure* evidenza estrapolata da studi 2+; *oppure* evidenza da studi valutati come - (meno), indipendentemente dal livello.
- E1 - Forte consenso scientifico: Consenso generale sulla procedura o sul trattamento; evidenza di livello 4
- E2 - Discreto consenso scientifico: Consenso prevalente, ma non generale, sulla procedura o sul trattamento

Esposizione dei risultati e delle Raccomandazioni

Per la stesura delle Raccomandazioni si è deciso di procedere all'esposizione come segue:

- Definizione: condizioni di salute cui i risultati e le raccomandazioni successive si riferiscono;
- Risultati: presentazione degli articoli in letteratura, valutazione metodologica e discussione dei contenuti;
- Bibliografia: articoli su cui si basano i risultati e le Raccomandazioni;
- Raccomandazioni: una o più Raccomandazioni, seguite da una annotazione circa la forza della letteratura disponibile sull'argomento secondo la scala sopra riportata;

Destinatari e campo di applicabilità

Le Raccomandazioni si rivolgono a tutti gli operatori impegnati nel campo della riabilitazione dei pazienti affetti da osteoporosi e del trattamento delle fratture da fragilità e sono applicabili a tutti i pazienti di interesse riabilitativo affetti dalla patologia in oggetto.

1. Definizione ed epidemiologia

1.1 Definizione

L'Osteoporosi è una patologia sistemica caratterizzata da una diminuzione quantitativa generalizzata della massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo che predispongono ad un'aumentata fragilità ossea con conseguente aumento del rischio di fratture¹. Le sedi più frequenti di frattura da fragilità sono il corpo vertebrale, l'estremo prossimale del femore, l'estremo distale del radio e l'estremo prossimale dell'omero². La frattura si realizza quando il carico che l'osso deve supportare supera la sua capacità di resistenza. Oggi si ritiene che la resistenza sia legata oltre che alla quantità dell'osso (massa) anche alla sua qualità (architettura, composizione e distribuzione spaziale delle macromolecole, presenza di microfratture).

La moderna classificazione distingue l'Osteoporosi in due forme:

1. Forme Primarie, a insorgenza post-menopausale o legata all'avanzare dell'età (osteoporosi senile).
2. Forme Secondarie a patologie sistemiche di natura:
 - endocrina (ipogonadismo, ipocortisolismo, iperparatiroidismo, acromegalia, diabete mellito di tipo 1);
 - ematologica (talassemia, mieloma multiplo);
 - gastro-enterica (malassorbimento intestinale, morbo celiaco);
 - reumatica (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, spondilite anchilosante, sclerodermia);
 - renale (insufficienza renale cronica, acidosi tubulare cronica);
 - iatrogene (cortisonici, anticoagulanti, diuretici dell'ansa);
 - altre condizioni, patologiche o meno, di varia natura (BPCO, fumo, trapianti d'organo, emocromatosi).

1.2 Note epidemiologiche

L'osteoporosi e le conseguenti fratture da fragilità sono tra i maggiori problemi socio-sanitari del mondo occidentale. Recenti studi hanno evidenziato una prevalenza di Osteoporosi e di Osteopenia rispettivamente del 10% e del 36% negli uomini di età compresa tra 60 e 79 anni e del 18,5% e del 44,7% nelle donne di età compresa tra i 40 e i 79³. In Italia, si stima che siano affetti da Osteoporosi circa 3,5 milioni di donne e circa un milione di uomini, numeri destinati ad aumentare in quanto si prevede che nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%.

Secondo i dati del Ministero della Salute, il numero di fratture vertebrali in Italia supera i 100.000 casi all'anno. Tra il 2000 ed il 2005 ci sono stati 507.671 casi di fratture

d'anca nella popolazione italiana ≥ 65 anni, con un incremento delle ospedalizzazioni del 28,5% in 6 anni⁴.

In Europa, nel 2010, si sono verificate 2,46 milioni di fratture delle quali il 67% riguarda il sesso femminile^{4,5}. La prevalenza delle fratture vertebrali nella popolazione europea è del 12%⁶.

Le fratture dell'anca sono sicuramente quelle con le conseguenze più infauste; si stima che in Europa il 24% delle donne e il 33% degli uomini muoia entro l'anno successivo alla frattura⁷. In uno studio prospettico su 2.660 pazienti colpiti da frattura d'anca, si è visto che la mortalità a 30 giorni è del 9%, a 90 giorni del 19%, a 1 anno del 30%; la mortalità in pazienti operati entro 1 giorno è dell'8,7%, dei pazienti operati tra 1 e 4 giorni di ritardo del 7,3%, in pazienti operati oltre i 4 giorni del 10,7%, con una differenza significativa persistente a 90 giorni ed a 1 anno⁸. Tra coloro che sopravvivono, circa il 40% sono incapaci di camminare in maniera indipendente e fino al 60% non sono completamente in grado di svolgere le attività fondamentali della vita quotidiana⁸. Di conseguenza circa un terzo di questi pazienti vive in centri di assistenza nell'anno successivo alla frattura^{9,10}.

L'impatto economico di una patologia così diffusa è naturalmente imponente. Si calcola che in Italia il costo per il trattamento non farmacologico delle fratture da osteoporosi superi i 2 miliardi di euro all'anno. Uno studio europeo ha calcolato che ogni anno in Italia, Svezia, Regno Unito, Germania e Francia si spendono circa 31 miliardi di Euro per trattare le fratture da Osteoporosi¹¹. Le fratture dell'estremo prossimale del femore contribuiscono al 56% dei costi, quelle vertebrali al 5%, quelle del polso al 2%, mentre il restante 37% è rappresentato da un gruppo misto di fratture¹¹.

A ciò, ovviamente, deve essere aggiunto il costo delle terapie farmacologiche e della spesa sociale (giornate lavorative perse, invalidità, ecc.). È comprensibile quindi il grande interesse rivolto allo sviluppo di nuove strategie di prevenzione e trattamento di questa diffusa patologia.

1.3 L'osteoporosi nel maschio

Secondo una review del 2012, l'osteoporosi viene considerata una patologia prevalentemente femminile. Circa un terzo delle fratture d'anca, tuttavia, interessa il sesso maschile. Inoltre, la mortalità ad un anno dall'evento patologico risulta maggiore nel maschio rispetto alla femmina¹²⁻¹³. Il rischio di sviluppare fratture d'anca nell'uomo è dipendente dall'età, infatti il 50% di questo tipo di frattura interessa l'uomo con età superiore agli 80 anni.¹⁴

L'osteoporosi nel maschio è un'entità eterogenea. Diversi

fattori possono contribuire alla perdita ossea in ciascun individuo. In generale è possibile fare una distinzione tra forme primitive (osteoporosi idiopatica ed età-correlata) e forme secondarie (dovute a malattie o farmaci chiaramente identificati)¹⁵.

L'osteoporosi nel maschio è di tipo primitivo in circa il 40% dei casi¹⁵.

Una considerazione particolare va riservata ai casi di osteoporosi associati al trattamento ormonale intrapreso nel carcinoma prostatico, una patologia diffusa nel sesso maschile, rappresentando un importante fattore di rischio per l'osteoporosi. In un recente studio di Adler il 33% dei pazienti con carcinoma prostatico, trattato con terapia androgeno-soppressiva, mostra un basso BMD alla densitometria di anca e colonna¹⁶. Ancora, una review sistematica della letteratura del 2012 di Millar, affronta l'osteoporosi quale effetto del trattamento con terapia di deprivazione androgenica (ADT) in uomini con carcinoma prostatico. Tale trattamento infatti, necessario in quanto prolunga la sopravvivenza dei pazienti, si accompagna a deterioramento della densità della matrice ossea. Secondo questa analisi, è di fondamentale importanza adottare una nutrizione adeguata durante il trattamento ADT per ridurre il rischio di frattura osteoporotica. Nello specifico è necessario garantire un corretto apporto di calcio e vitamina D attraverso un'azione combinata che associ la dieta ad una supplementazione farmacologica. È necessario quindi provvedere all'educazione del paziente con carcinoma prostatico fin dall'inizio della terapia ormonale coinvolgendo diverse figure professionali¹⁷.

1.4 ICF Core Set per l'osteoporosi

Le fratture da fragilità causano disabilità complessa, significativa morbilità, riduzione della qualità di vita e limitazione funzionale.

Il paziente con Osteoporosi necessita di una presa in carico globale, con un intervento multi ed interdisciplinare da svolgersi in team e con un progetto riabilitativo individuale costituito da programmi orientati ad aree specifiche di intervento (equilibrio osteo-metabolico, funzioni motorie, postura, equilibrio, coordinazione motoria, mobilità, deambulazione, qualità di vita) con approccio anche biopsicosociale.

Basandosi sulla nuova *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF), è stato definito il tipico spettro di problemi dei soggetti osteoporotici relativi al funzionamento¹⁸. Uno dei principali obiettivi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è quello di diffondere l'utilizzo dell'ICF nella pratica clinica, anche per quanto riguarda l'osteoporosi.

Per questo motivo sono state determinate le categorie ICF relative ai soggetti osteoporotici che costituiscono l'ICF Core Set^{19,20} per l'osteoporosi e tra queste sono state individuate le categorie più rilevanti che costituiscono l'ICF Brief Core Set per l'Osteoporosi²⁰:

Funzioni corporee:

- b252 – funzioni emozionali;
- b280 – sensazione di dolore;
- b710 – funzioni della mobilità articolare;
- b730 – funzioni della forza muscolare.

Strutture corporee:

- s750 – struttura dell'arto inferiore;
- s760 – struttura del tronco.

Attività e partecipazione:

- D430 – sollevare e trasportare oggetti: sollevare un oggetto o portare un oggetto da un posto ad un altro, come prendere in mano una tazza o portare un bambino da una stanza all'altra.
- D450 – camminare: muoversi lungo una superficie a piedi, passo dopo passo, in modo che almeno un piede sia sempre appoggiato al suolo, come nel passeggiare, gironzolare, camminare avanti, a ritroso o lateralmente.
- D920 – ricreazione e tempo libero: impegnarsi in qualsiasi forma di gioco o di attività ricreativa e legata al tempo libero.

Bibliografia

1. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO,1994
2. Tarantino U, Capone A, Planta M, D'Arienzo M, Letizia Mauro G, Impagliazzo A, Formica A, Pallotta F, Patella V, Spinarelli A, Pazzaglia U, Zarattini G, Roselli M, Montanari G, Sessa G, Privitera M, Verdoia C, Corradini C, Feola M, Padolino A, Saturnino L, Scialdoni A, Rao C, Iolascon G, Brandi ML, Piscitelli P. Arthritis Res Ther. 2010;12(6):R226. doi: 10.1186/ar3213. Epub 2010 Dec 29.). The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study.
3. Maggi S, Noale M, Giannini S, *et al.* Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int.* 2006 Feb;17(2):237-44.
4. Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, Iolascon G *et al.* Hip fractures in Italy: 2000–2005 extension study. *Osteoporos Int* (2010) 21:1323–1330.
5. Ström O, Borgström F, Kanis JA, *et al.* Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation Arch Osteoporos, 2011.
6. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, *et al.* The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996, 11:1010–1017.
7. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, *et al.* Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993, 137:1001.
8. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, *et al.* Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50:1644.
9. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B *et al.* The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2005, 16: 222–8
10. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, *et al.* Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990, 45:M101.
11. Ström O, *et al.* The Burden of Fractures in France, Germany, Italy, Spain, Sweden, and the UK. *Osteoporosis International ECCEO* 2011.
12. Male osteoporosis: A review Antonio Herrera, Antonio Lobo-Escobar, Jesús Mateo, Jorge Gil, Elena Ibarz, Luis Gracia. *World J Orthop* 2012 December 18; 3(12): 223-234
13. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD,

- Johnston DW. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:494-500.
14. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 532-536.
 15. Khosla S Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 January; 95(1):3-10
 16. Adler RA, Hastings FW, Oetkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 647-653.
 17. Millar H, Davison J. Nutrition education for osteoporosis prevention in men with prostate cancer initiating androgen deprivation therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2012 Oct;16(5):497-503
 18. Organizzazione Mondiale della Sanità. ICF Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute. *Edizioni Erickson*, Trento 2002.
 19. Koheler B, Kirchberger I, Glaessel A, Kool J, Stucki G, Cieza A. Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health Comprehensive Core Set for Osteoporosis: the perspective of Physical Therapists. *J Geriatr Phys Ther*, 2011; 34(3): 117-30
 20. Cieza A, Susanne R, Schwarzkopf S *et al.* ICF Core Set for Osteoporosis. *J Rehabil Med* 2004;44:81-86

RACCOMANDAZIONI

- **L'osteoporosi** è un disordine osteometabolico caratterizzato da un incremento della fragilità ossea.
- Le **fratture da fragilità** causano disabilità complessa, significativa morbilità, riduzione della qualità di vita e limitazione funzionale.
- Il paziente con osteoporosi necessita di una **presa in carico globale** con un intervento multi ed interdisciplinare da svolgersi in team, secondo un approccio bio-psicosociale (E1).
- Si raccomanda l'utilizzo dell'ICF *Core Set* per l'osteoporosi, per garantire un inquadramento complessivo e comprensivo dei fattori contestuali del paziente (E1).

2. Diagnosi

2.1 Diagnosi dell'osteoporosi

La diagnosi di osteoporosi e del rischio di future fratture da fragilità include l'anamnesi, l'esame obiettivo, esami di laboratorio che ci danno informazioni sul rimodellamento osseo, l'esame densitometrico per valutare la densità minerale ossea (Bone Mineral Density-BMD) e varie radiografie dello scheletro.

L'anamnesi prevede la raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e sulle sue abitudini di vita, soffermandosi in particolare su tutti quelli che possono rappresentare dei fattori di rischio: fratture precedenti, storia familiare di osteoporosi o frattura da fragilità, presenza di patologie o assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo, introito di calcio e vitamina D, attività fisica e, nel caso delle donne, storia mestruale.

All'esame obiettivo, tra le altre cose, verrà valutata la postura del paziente ed in particolare se c'è stata negli ultimi tempi una riduzione della sua altezza ed un aumento della cifosi che sono indicative della presenza di una o più deformità vertebrali.

2.1.1 Diagnosi biomorale

La valutazione laboratoristica è utile nella diagnostica dell'osteoporosi sia perché permette una diagnosi differenziale con altre malattie che possono comportare una ridotta BMD sia perché permette di individuare forme di osteoporosi secondaria.

Possiamo distinguere esami diagnostici di primo e di secondo livello.

Gli esami di I livello sono:

- Velocità di Eritrosedimentazione (VES)
- Emocromo
- Quadro Proteico Elettroforetico (QPE)
- Calcemia e fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24 ore

Gli esami di secondo livello sono:

- Calcio ionizzato
- Ormone Tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisoluria delle 24 ore
- Testosterone libero
- Anticorpi anti-transglutaminasi

È possibile inoltre valutare, laddove sia utile, i marker del turnover osseo, distinguendoli in marker di neoformazione e di riassorbimento osseo.

I marker biomorali comunemente utilizzati nella valutazione della neoformazione ossea sono: l'osteocalcina, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BAP) e i propeptidi del collagene di tipo I (PICP e PINP).

I più comuni marker del riassorbimento sono: la piridinolina urinaria (PYR), la desossipiridinolina urinaria (D-PYR) e i telopeptidi N- e C- terminali del collagene di tipo I (uNTx, uCTx e sCTx).

Questi esami sono utili per identificare i cosiddetti soggetti "fast losers" che hanno una maggiore velocità di perdita della massa ossea. L'incremento dei marker di riassorbimento è associato ad un aumento del rischio di frattura, indipendentemente dal valore della BMD¹.

I marker del turnover osseo sono stati ampiamente utilizzati per monitorare l'efficacia ed il meccanismo d'azione dei nuovi farmaci. Uno dei vantaggi dei marker biochimici, infatti, è che cambiamenti significativi dei loro valori si possono riscontrare già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento.

Recentemente è stato proposto il loro utilizzo anche per valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento farmacologico².

2.1.2 Diagnosi strumentale

La diagnosi strumentale dell'osteoporosi, in assenza di fratture da fragilità, si effettua misurando la densità minerale ossea mediante le metodiche Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) e Quantitative Computerized Tomography (QCT) oppure misurando altri parametri strutturali dell'osso, non ancora completamente definiti, correlati alla resistenza, mediante Quantitative Ultrasound (QUS)³.

DENSITOMETRIA OSSEA COMPUTERIZZATA A RAGGI X

L'esame strumentale Gold Standard per la misurazione della densità minerale ossea è l'Assorbimetria a doppio raggio X (DXA). Questa metodica permette di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) e la Bone Mineral Density (g/cm² di segmento osseo). Può essere eseguita a livello di diversi segmenti scheletrici quali il femore prossimale, la colonna lombare, il radio prossimale e distale, il calcagno o con tecnica "total body".

Sebbene la DXA non consenta di prevedere perfettamente l'evento frattura, la misurazione DXA del collo femorale è considerata la valutazione più attendibile nel predire una frattura di femore ed è comparabile con le misurazioni DXA dell'avambraccio per la capacità predittiva di fratture in altri siti³.

La refertazione densitometrica dell'osteoporosi si basa sul confronto tra il valore di BMD del soggetto esaminato espresso come deviazione standard e il valore medio della BMD di giovani adulti sani dello stesso sesso (T-score). Il valore della BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). È consigliato utilizzare il T-score nella diagnostica dell'osteoporosi involutiva mentre lo Z-score è da riservare alla diagnostica dell'osteoporosi secondaria o di quella giovanile idiopatica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha proposto 4 categorie diagnostiche per le donne bianche in post-menopausa combinando la BMD e la presenza della frattura osteoporotica:

1. Normale: T-score superiore a -1 DS
2. Osteopenia: T-score compreso tra -1 e -2,5 DS
3. Osteoporosi: T-score inferiore a -2,5 DS
4. Osteoporosi severa: T-score inferiore a -2,5 DS e contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità⁴.

La frattura da fragilità può essere definita come una frattura che compare spontaneamente o in seguito ad un trauma minore come la caduta dalla stazione eretta.

La scelta di porre il cut-off a -2,5 DS deriva da dati epidemiologici che dimostrano come più del 50% dei soggetti che subisce una frattura da fragilità presenti una BMD inferiore a questo valore.

Nelle donne in pre-menopausa, negli uomini e nei bambini i criteri diagnostici dell'OMS non possono essere applicati. In queste categorie di pazienti l'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) raccomanda l'utilizzo dello Z-score, utilizzando come cut-off il valore di -2 DS per distinguere soggetti normali per quel range di età da quelli con una ridotta densità ossea⁵.

Le linee guida raccomandano di eseguire una densitometria ossea di screening nei soggetti maschili dopo i 70 anni in quanto dopo quest'età il rischio di osteoporosi è considerato sufficientemente elevato. Comunque un'analisi cost-effectiveness ha riportato che lo screening generalizzato è valido solo negli uomini ultraottantenni o in quelli oltre i 65 anni che hanno riportato la frattura da fragilità⁶.

L'intervallo tra due misurazioni della BMD dovrebbe essere determinato in base alla valutazione clinica del paziente. In genere una ripetizione dell'esame è opportuna dopo un anno dall'inizio della terapia, mentre intervalli più lunghi sono consigliati una volta che l'effetto terapeutico sia stabilizzato. In condizioni associate ad una presumibile perdita rapida di massa ossea, come la terapia con glucocorticoidi, è appropriato eseguire ripetizioni dell'esame con una frequenza maggiore⁵. Lo schema consigliato per la ripetizione dell'esame DXA in base alla sede misurata è il seguente⁷:

DXA VERTEBRALE	2 anni
DXA FEMORE	2 anni
DENSITOMETRIE PERIFERICHE a raggi X o ad US (polso, calcagno, falangi)	> 2 anni

Tomografia computerizzata quantitativa (QCT)

La tomografia computerizzata quantitativa (QCT) permette di misurare non solo la BMD e il BMC ma anche la densità vera espressa come g/cm^3 ⁷.

Il principale vantaggio di tale tecnica è costituito dalla mancanza di interferenza dei processi artrosici, che possono portare a sovrastimare la densità ossea vertebrale misurata con tecnica DXA. Le limitazioni principali sono rappresentate dalla dose nettamente più elevata di radiazioni cui viene sottoposto il paziente, dalla minore precisione e accuratezza e dai costi più elevati.

La Periferical QCT (p-QCT), dedicata allo studio dei segmenti periferici, permette di avere in alcuni casi una ricostruzione tridimensionale delle trabecole fornendo informazioni sulla microarchitettura ossea. La sua diffusione e la sua applicazione clinica sono tuttavia limitate.

Ultrasonografia ossea quantitativa (QUS)

Con la metodica ultrasonometrica è possibile valutare l'attenuazione del raggio ultrasonico nell'attraversare l'osso e la sua velocità. Il rapporto tra questi due valori rappresenta l'indice di stiffness che è un indice di rigidità. Può essere eseguita a livello del calcagno o delle falangi. Anche in questo caso possiamo prendere in considerazione i valori di T-score e Z-score ed in particolare a livello del calcagno un valore di T-score <-2,5 definisce la presenza di osteoporosi. Per quanto riguarda gli ultrasuoni alle falangi il valore di T-score necessario per fare diagnosi di osteoporosi è pari a -3,2. Questo parametro deriva da studi statistici: si è osservato che il numero di persone fratturate che presentavano valori al di sotto di -3,2 all'ultrasonografia alla falange corrispondeva al numero di persone fratturate con valori al di sotto di -2,5 ottenuti mediante altre tecniche^{8,9}.

Le diverse apparecchiature utilizzate per la valutazione ultrasonografica possono dare risultati eterogenei, non sempre correlabili fra loro. La QUS può essere raccomandata quando non sia possibile effettuare una valutazione DXA lombare o femorale e per indagini epidemiologiche di primo livello, in relazione ai costi relativamente bassi, alla facile trasportabilità ed all'assenza di radiazioni.

Morfometria vertebrale

Le fratture vertebrali da fragilità possono essere diagnosticate con il metodo semiquantitativo (SQ) o quantitativo, ossia con la morfometria vertebrale.

La morfometria viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale eseguite con la radiologia convenzionale (MRX) o con la metodica DEXA (MXA).

Le fratture vertebrali dovrebbero sempre essere sospettate in caso di rachialgia e perdita di altezza.

Per valutare la severità delle fratture vertebrali si può uti-

lizzare il metodo semi-quantitativo proposto da Genant, che prevede di misurare le altezze anteriori, intermedie e posteriori dei corpi vertebrali e di confrontarle con quelle dei corpi vertebrali adiacenti non fratturati. Il grado di severità della frattura è basato sull'entità della riduzione di una o più altezze¹⁰.

Le caratteristiche delle fratture vertebrali possono essere valutate in maniera più precisa con morfometri computerizzati o con la risonanza magnetica (MRI).

2.2 Algoritmi di valutazione del rischio di frattura

Nel recente rapporto tecnico dell'OMS si è fatta strada un'ulteriore evoluzione della definizione di Osteoporosi, focalizzata sul concetto di rischio di frattura nel tempo. A questo scopo, l'OMS, in collaborazione con l'International Osteoporosis Foundation (IOF), ha sviluppato, attraverso studi di coorte basati sulla popolazione di Europa, Nord America, Asia e Australia, un algoritmo di valutazione del rischio fratturativo, il FRAX (Fracture Risk Assessment). Questo algoritmo ci permette di calcolare la probabilità di un paziente di subire una frattura da fragilità a livello della colonna vertebrale, dell'avambraccio, dell'anca e dell'omero, nel corso dei successivi 10 anni. Il modello include fattori di rischio quali l'età, il sesso, il peso, l'altezza e la BMD del collo femorale (se disponibile) ed altri fattori di rischio clinici rilevanti, come una precedente frattura da fragilità, un'anamnesi familiare di fratture d'anca, l'utilizzo terapeutico di glucocorticoidi, una diagnosi pregressa di artrite reumatoide o di osteoporosi secondaria e abitudini di vita come il consumo di alcool o di sigarette. La valutazione del rischio di frattura con il FRAX è raccomandata in tutte le seguenti categorie¹¹⁻¹³:

- Donne di età ≥ 65 anni e uomini di età ≥ 75 anni
- Donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni e uomini di età compresa tra i 50 e i 75 anni con fattori di rischio quali precedenti fratture da fragilità, storia di cadute, utilizzo attuale o recente di steroidi orali o sistemici, altre cause di osteoporosi secondaria, fumo, assunzione di alcool, storia familiare di frattura dell'anca, BMI $< 18,5$.
- Soggetti di età inferiore a 50 anni in presenza di fattori di rischio maggiori quali utilizzo corrente o recente di steroidi orali o sistemici, menopausa precoce non trattata, pregresse fratture da fragilità.

Recentemente è stato proposto, per la popolazione anglosassone, un nuovo algoritmo per la predizione a 10 anni del rischio di frattura da fragilità, il Q-Fracture^{14,15}. Esso rispetto al FRAX, prende in considerazione anche altre variabili come ad esempio le cadute, il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari, la terapia ormonale sostitutiva, i sintomi della menopausa, l'uso di antidepressivi triciclici ed estende la fascia di età (30-85 anni).

Tale algoritmo non è stato ancora validato per la popolazione italiana.

Il calcolatore di rischio è disponibile on line presso il sito <http://www.qfracture.org>

Bibliografia

1. Nelson B. Watts; John P. Bilezikian, Pauline M.; Susan L. Greenspan *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - AACE Guidelines, *Endocr Pract* 2010;16(suppl.3)
2. Delmas PD, Vrijens B, Roux C, *et al.* A Reinforcement Message Based on Bone Turnover Marker Response Influences Long-Term Persistence with Risedronate in Osteoporosis: The IMPACT Study. *ASBMR 2003 [Poster M330]*
3. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women: Recommendations and Rationale. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002
4. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO,1994
5. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, *et al.* Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007 89(8):3651-3655.
6. Khosla S Amin S Orwoll E Osteoporosis in men *Endocr Rev* 2008 June; 29 (4): 441-464
7. Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro- SIOMMMS 2012
8. Khaw KT, Reeve J, Luben R, *et al.* Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202.
9. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE *et al.* Meta-analysis : accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2006 ;144 :832-41
10. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, *et al.* Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48
11. Kanis JA, Glüer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000;11:192-202.
12. Odén A, Dawson A, Dere W, *et al.* Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporosis Int* 1999;8:599-603
13. Lewiecki EM, Compston JE, Miller PD, Adachi JD, Adams JE, Leslie WD, Kanis JA; FRAX() Position Development Conference Members. FRAX() Bone Mineral Density Task Force of the 2010 Joint International Society for Clinical Densitometry & International Osteoporosis Foundation Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2011 Jul-Sep;14(3):223-5.
14. Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE Clinical Guidelines, No. 146. August 2012 National Clinical Guideline Centre (UK). Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229
15. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229

RACCOMANDAZIONI

- La diagnosi di osteoporosi si basa su un dato di ridotta densità minerale ossea con T-score $<-2,5$ SD o sul riscontro di una frattura da fragilità (A).
 - La Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) è la metodica gold-standard per la diagnosi di osteoporosi (A).
 - L'esame densitometrico osseo con metodica DXA è raccomandato nelle donne oltre i 65 anni. Nei soggetti di sesso maschile e nelle donne di età inferiore ai 65 anni l'indagine può essere utile solo in presenza di determinati fattori di rischio quali: menopausa precoce (< 45 anni), magrezza (BMI $<18,5$), tabagismo, uso di farmaci osteopenizzanti e patologie potenzialmente in grado di provocare osteoporosi (A).
 - Si raccomanda di eseguire una valutazione della massa ossea nell'uomo sano con età maggiore di 80 anni, oppure, in presenza di fattori di rischio, oltre i 65 anni. (C)
 - L'esecuzione di un esame densitometrico successivo è indicata proporzionalmente all'entità del rischio di frattura rilevato in precedenza. La ripetizione dell'indagine con metodica DXA di rado è giustificata dopo meno di 2 anni (B). L'intervallo di tempo può essere più breve in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (es.: terapia corticosteroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata) (B).
- La QUS ad oggi non è ritenuta idonea al monitoraggio del trofismo osseo (C).
- Al fine di una corretta valutazione del rischio di frattura e nel monitoraggio terapeutico sono utili i marker del turnover osseo. Tuttavia, il loro dosaggio al momento non sembra essere giustificato per una valutazione clinica routinaria (A).
 - Gli esami di I livello con valori normali escludono altre malattie o forme di osteoporosi secondaria nel 90% dei casi (A).
 - Non è raccomandato misurare di routine la BMD per determinare il rischio di frattura da fragilità senza aver precedentemente utilizzato il FRAX quale strumento di screening e valutazione al fine di identificare soggetti che possano beneficiare della misurazione della BMD (C).
 - È necessario esprimere il rischio di fratture da fragilità in termini assoluti: ad esempio il rischio a 10 anni di frattura osteoporotica maggiore o di frattura dell'anca (E1).

3. Clinica dell'osteoporosi

3.1 Introduzione

L'osteoporosi rappresenta una crescente problematica sanitaria e socio-economica caratterizzata dalla riduzione della massa ossea, della microarchitettura e della resistenza al carico e ai traumi, con conseguente propensione alle fratture da fragilità¹.

3.2 Approccio clinico-anamnestico

L'approccio clinico al paziente a rischio osteoporotico inizia dall'anamnesi e dalla valutazione delle caratteristiche fisiche che possono indirizzare il clinico verso un sospetto di bassa densità ossea o di fratture. Per quanto concerne l'anamnesi, è necessaria un'accurata raccolta delle informazioni in merito a: dieta, stile di vita, farmaci, patologie note, storia familiare di fratture, traumi pregressi o recenti. La storia di una precedente frattura va indagata, inoltre, anche se la densità minerale ossea è nella norma, in quanto la sua presenza predispone il paziente ad ulteriori fratture².

Inoltre, secondo le linee guida internazionali³ un metodo ideale per identificare i pazienti con maggior rischio di fratture vertebrali è l'utilizzo di "red flags", intese come caratteristiche anamnestiche e cliniche correlate ad un maggior rischio di patologia grave. Le "red flags" raccomandate dalle linee guida per il sospetto di fratture vertebrali sono: trauma recente, uso prolungato di corticosteroidi, età avanzata e presenza di deformità strutturali all'esame clinico³.

L'accuratezza di tali parametri clinico-anamnestici è confermata anche in una review del 2013⁴

Le red flags possono giustificare l'esecuzione di ulteriori esami di approfondimento per le fratture, di cui il gold standard è, in prima battuta, la radiografia del rachide⁴. L'esame obiettivo deve essere mirato, da un lato, all'identificazione di patologie sistemiche in grado di indurre osteoporosi secondaria, dall'altro alla ricerca di quelle deformità strutturali che possano indicare la presenza di una frattura occulta, specialmente a livello vertebrale. Tra i segni e sintomi che possano suggerire la presenza di patologie sistemiche sono la perdita di peso, dovuta a ipertiroidismo o malnutrizione, l'ipogonadismo maschile, le artriti infiammatorie, e tutti i segni connessi ad un uso eccessivo di cortisonici, quali strie rubre cutanee, gibbo di bufalo e facies lunaris. Inoltre i deficit muscolari secondari a disturbi neurologici e l'immobilità in generale, specie a carico degli arti inferiori, concorrono alla riduzione della massa ossea⁵.

Diversi elementi dell'esame obiettivo possono orientare verso un sospetto di frattura vertebrale.

Tra questi si segnalano la perdita di altezza, che può essere misurata e confrontata nel tempo o in riferimento all'altezza massima raggiunta durante la vita adulta. In particolare, una riduzione > 6 cm è considerata avere una sufficiente accuratezza diagnostica per supporre la presenza di una sottostante frattura. Infatti, pur con una sensibilità del 30%, questo valore ha un'alta specificità (94%)⁶.

Un altro segno clinico che viene valutato è la misurazione della cifosi toracica, infatti una sua accentuazione può essere secondaria a una frattura vertebrale. La cifosi toracica può essere misurata indirettamente tramite l'uso di una radiografia della colonna o direttamente applicando un "rule" semiflessibile tra i processi spinosi di C7 e S2; successivamente misurando l'angolo che si ricava tracciandolo su un supporto cartaceo⁷. Altri metodi utilizzano un inclinometro, posizionato prima su T12 e poi su T4, calcolando l'angolo interposto⁸. La cifosi toracica può essere ulteriormente valutata utilizzando il "wall-occiput test" che misura la distanza che intercorre tra l'occipite e una parete; il test viene considerato positivo quando il soggetto posto in ortostasi con la pelvi e il rachide adesi a una parete, non è in grado di toccare la parete con l'occipite ponendo il capo in posizione neutra, con l'occhio in linea con il margine superiore dell'auricola dell'orecchio⁹.

L'ipercifosi si associa con il rischio di frattura indipendentemente dal valore della BMD (possibilmente attraverso un incrementato rischio di caduta).

Un ulteriore parametro clinico che viene valutato è la misurazione della distanza tra le coste e la pelvi, ponendo il paziente in ortostasi con gli arti superiori a 90 gradi di flessione anteriore. Il test risulta positivo qualora la distanza tra il margine inferiore delle coste e il margine superiore della pelvi lungo la linea ascellare media sia inferiore o uguale a due dita (buona sensibilità: 87% e moderata specificità: 47%)¹⁰.

Altri elementi di cui tener conto sono: la presenza di una dentatura incompleta, con un numero di denti < a 20, il peso sotto i 51 kg.

La valenza di questi parametri nella pratica clinica è data piuttosto dal loro valore predittivo negativo, che permette di escludere il rischio di fratture con maggior sicurezza qualora il test risultasse negativo. Tutti i parametri clinici sinora elencati presentano, secondo una review del 2004, bassa accuratezza diagnostica, da soli o in combinazione, per le fratture vertebrali osteoporotiche, sebbene abbiano un rapporto di verosimiglianza positivo (LR+) aumentato¹¹.

3.3 Sintomatologia

La progressione dell'osteoporosi resta per lungo tempo asintomatica, anche in caso di frattura. Infatti circa due

terzi delle fratture vertebrali restano clinicamente silenti¹²⁻¹⁴ quindi solamente un terzo dei soggetti affetti riceve le cure mediche adeguate¹⁵. Inoltre in presenza di una frattura vertebrale si ha un rischio aumentato di 4 volte di incorrere in ulteriori fratture da fragilità. Da qui l'importanza di effettuare una diagnosi tempestiva^{16,17}.

Quando diviene sintomatica, l'osteoporosi si manifesta principalmente con il dolore da frattura, in genere si tratta di fratture da fragilità, ovvero secondarie a traumi di minima intensità o addirittura spontanee¹⁸⁻²⁰.

Tra le fratture che più frequentemente si associano all'osteoporosi vi sono quattro categorie principali, suddivise in base alle sedi anatomiche colpite: fratture vertebrali, fratture femorali, fratture non vertebrali/non femorali maggiori (ossa della pelvi, estremità distale del radio o frattura di Colles, tibia prossimale, omero e più di tre coste) e fratture non vertebrali/non femorali minori (fratture osteoporotiche in altri siti)^{21,22}.

Fratture vertebrali

CLASSIFICAZIONE RADIOGRAFICA

Le fratture vertebrali possono essere classificate secondo il grado di coinvolgimento del corpo vertebrale²³. È stato proposto un sistema di classificazione basato sulla misurazione semiquantitativa della deformità del corpo vertebrale, suddiviso secondo la percentuale di perdita d'altezza al margine anteriore, medio o posteriore, e dell'area vertebrale, con lo schema:

1. grado 1: 20-24% di riduzione nell'altezza anteriore, media e/o posteriore e 10-20% di diminuzione dell'area
 2. grado 2: 25-39% di riduzione nelle tre altezze e 20-40% di diminuzione dell'area
 3. grado 3: > 40% di riduzione in ogni altezza e area
- Tale metodo gode di una buona riproducibilità e facile esecuzione^{24,25}.

Da questa classificazione derivano le descrizioni aggiuntive riguardanti la deformità assunta dal corpo vertebrale. In questo modo si avrà:

1. frattura vertebrale con "deformità a cuneo", in cui vi è una diminuzione dell'altezza anteriore del corpo vertebrale senza alcun coinvolgimento dell'altezza posteriore
2. frattura vertebrale con "deformità biconcava" in cui vi è una riduzione dell'altezza centrale del corpo vertebrale senza coinvolgimento della parete anteriore e posteriore della vertebra
3. fratture vertebrali con "deformità a compressione", in cui qualsiasi parte del corpo vertebrale è stata coinvolta con riduzione dell'altezza muro anteriore, posteriore e del corpo centrale²³.

Quest'ultimo tipo è stato ulteriormente suddiviso in 5 sottotipi da Sugita *et al.*, secondo la morfologia:

- (a) "swelled-front" in cui più del 50% della cortecchia anteriore è convessa anteriormente
- (b) "bow-shaped" in cui la cortecchia anteriore è schiacciata all'interno e il piatto superiore è collassato;

- (c) "projecting" in cui meno del 50% della cortecchia anteriore è convessa anteriormente;
- (d) "concave" in cui il margine superiore è collassato ma è intatto quello anteriore;

- (e) "dented" in cui la cortecchia anteriore mostra una frattura a gradino.

È stata evidenziata una specifica correlazione tra morfologia e prognosi, intesa come qualità di vita, progressione verso il collasso e dolore alla scala VAS, suggerendo un miglior andamento delle deformità "concave" e "dented" rispetto a quelle con forma "swelled-front", "bow-shaped" o "projecting"²⁶.

Una diversa classificazione è proposta da Wu *et al.*, e si basa sul coinvolgimento o meno della colonna media, dividendo in tipo I le fratture compressive coinvolgenti solo la colonna anteriore e tipo II quelle riguardanti la colonna anteriore e media. Ogni tipo a sua volta è suddiviso in due sottogruppi in base al loro comportamento in dinamica: quelle "non-union", in cui si vede la presenza di una linea di frattura nella vertebra compressa e l'angolo di cifosi cambia durante la flessione-estensione, e quelle "union", ben rimarginate conservativamente, in cui non è visibile la rima di frattura e che non si modificano in dinamica. Questa classificazione è utile per la prognosi post-operatoria, in quanto il sottotipo "non-union" acquista sia una maggior altezza che un miglior angolo di cifosi dopo la vertebroplastica²⁷.

EPIDEMIOLOGIA DELLE FRATTURE VERTEBRALI

L'epidemiologia delle fratture vertebrali non è ben definita, infatti una parte sostanziale di queste sfugge ad una diagnosi clinica¹⁴. Ciò deriva dal fatto che spesso tali fratture sono misconosciute alla radiografia^{28,19}, non menzionate dal radiologo o non riportate in cartella clinica. Frequentemente la mancanza di eventi traumatici antecedenti non pone un sospetto diagnostico: ne deriva che solo una parte di questi pazienti viene indagato e può beneficiare di un trattamento specifico²⁹. Dopo i 60 anni di età le donne hanno un rischio da due a tre volte maggiore rispetto agli uomini di sviluppare una frattura da fragilità, collegabile alla presenza della menopausa. Tuttavia tra i 50 e 60 anni la prevalenza può essere simile tra i due gruppi o maggiore nei secondi, forse ad indicare una maggior predisposizione di quest'ultimi ad eventi traumatici vertebrali¹⁴. La sede di maggior incidenza delle fratture vertebrali è la giunzione dorso-lombare (T12-L1)³⁰, in quanto maggiormente sottoposta a carichi pressori, sebbene anche il tratto medio-dorsale (T7-T8) ed altri siti possano essere coinvolti. Solo un quarto delle fratture vertebrali sono dovute a cadute¹⁹, la maggior parte è invece precipitata dall'attività della vita quotidiana¹⁴.

SINTOMATOLOGIA DELLE FRATTURE VERTEBRALI

In caso di frattura sintomatica vertebrale il dolore alla colonna si può manifestare in modo acuto o cronico. Una

bassa percentuale di pazienti accusa un dolore acuto e violento, si tratta in questi casi di fratture improvvise o “crolli”. La sintomatologia dolorosa è mal localizzabile a carico della colonna; un dolore lombare più lateralizzato sembra essere correlato con un incremento del rischio di frattura vertebrale prevalente³¹

Il dolore è di tipo gravativo, peggiora durante la stazione eretta ma talvolta è presente in clinostatismo e migliora durante il riposo notturno. Il paziente può essere costretto a spostarsi in sedia a rotelle o ad atteggiarsi in flessione anteriore durante la stazione eretta. Si potrà quindi apprezzare la presenza di cifosi toracica e di vivo dolore alla digito-pressione dei processi spinosi dei corpi vertebrali coinvolti, limitazione funzionale e immobilità. Generalmente dopo un periodo di riposo di circa 15 giorni la sintomatologia regredisce in 6-12 settimane³², anche se la durata e l'intensità del dolore variano da paziente a paziente.

In altri casi il dolore può divenire cronico, intervallato da periodi di benessere. In generale gli sforzi come alzare pesi o la stazione eretta possono determinarne l'insorgenza o l'accentuarsi della sintomatologia; tale evento è verosimilmente dovuto alle modificazioni posturali imposte dalle mutate condizioni di carico sulla colonna.

L'eziologia del dolore cronico secondario a fratture vertebrali da compressione non è ben chiara, probabilmente esistono più fattori che possono concorrere, tra cui la presenza di artrosi secondaria delle faccette articolari, le microfratture trabecolari ricorrenti, l'affaticamento dei muscoli dorsali dovuto alla traslazione in avanti del tronco, nonché l'irritazione delle terminazioni nervose ossee e dei tessuti circostanti³¹. Il rischio di dolore cronico aumenta con il numero dei segmenti vertebrali coinvolti³³.

COMPLICANZE DELLE FRATTURE VERTEBRALI

La principale conseguenza dei crolli vertebrali è la modificazione della fisiologica curvatura della colonna con accentuazione della cifosi. Tali manifestazioni, assieme alla postura flessa antalgica, costituiscono la principale causa di riduzione di altezza negli anziani. La presenza di una grave cifosi toracica (dowager's hump) può comportare alterazioni patologiche a carico dell'apparato respiratorio e gastrointestinale, in particolare senso di sazietà precoce, sviluppo di ernie iatali e riduzione dei volumi polmonari. Tuttavia per quest'ultimo aspetto la riduzione della capacità vitale polmonare sembra essere modesta e correlata al numero di fratture toraciche e al grado di cifosi; attualmente su questo aspetto il dibattito è ancora aperto³⁴.

I deficit neurologici sono raramente associati a questo tipo di fratture, anche nel caso di scivolamento verso il canale vertebrale del segmento osseo³⁵.

Fratture extravertebrali

Le fratture extravertebrali più frequenti sono: la frattura d'anca, di radio distale (frattura di Colles) e costali.

FRATTURA D'ANCA

Sebbene le fratture d'anca rappresentino meno del 20% di tutte le fratture osteoporotiche^{36,37}, esse sono quelle che maggiormente incidono sulla spesa sanitaria e sono responsabili del più alto rischio di mortalità in uomini e donne di età superiore ai 50 anni^{36,38}.

Secondo Kanis *et al.* dopo i 65 anni la probabilità a 10 anni di una frattura d'anca varia significativamente nelle diverse regioni del mondo. Le ragioni di questa eterogeneità non sono ben note, ma la loro comprensione potrebbe portare a strategie preventive mirate³⁹.

In entrambi i sessi circa il 90% delle fratture d'anca è causata da una semplice caduta dalla stazione eretta o da altezze minori⁴⁰.

L'esame obiettivo del paziente a seguito di una caduta può indirizzare verso una diagnosi di frattura. L'arto colpito appare in questo caso accorciato, extraruotato, abdotto e dolente quando il paziente è in posizione supina.

L'intervento sui fattori di rischio può ridurre il tasso degli infortuni, senza sottovalutare che il rischio di frattura dipende anche dalla biomeccanica della caduta stessa¹⁴.

La frattura d'anca è una lesione grave, necessita di ospedalizzazione e di un trattamento chirurgico.

Secondo uno studio di meta-analisi del 2010 i pazienti anziani con frattura d'anca hanno un aumento del rischio relativo di mortalità da 5 a 8 volte nei primi 3 mesi dall'evento⁴¹.

Diversi fattori possono contribuire ad aumentare questo rischio, tra cui le complicanze post-operatorie, come l'embolia polmonare,⁴² la sepsi^{43,44} e le complicanze cardiovascolari. Sebbene il rischio di mortalità diminuisca durante i primi 2 anni dall'evento, al follow-up a 10 anni permane comunque elevato, in particolar modo negli uomini e nelle fasce di età più avanzate⁴¹.

FRATTURA DI COLLES

Nell'ambito di altre fratture extravertebrali associate ad una riduzione della densità minerale ossea, la frattura di Colles (frattura epifisaria distale del radio) è tra le più frequenti. La sua incidenza nelle donne aumenta rapidamente dopo la menopausa, probabilmente a causa di un rapido turnover della massa ossea, ma raggiunge un plateau dopo circa 65 anni di età.¹⁴ All'età di 55 anni, il rapporto maschi-femmine riguardo il rischio di frattura è di circa 1:6 e diminuisce a 1:10 sopra i settantacinque anni⁴⁵. Negli uomini questa bassa prevalenza può essere in parte spiegata dalle caratteristiche geometriche e strutturali dello scheletro maschile. Infatti, le maggiori dimensioni e l'aumentato spessore corticale, associati ad un minor riassorbimento della componente endocorticale, conferiscono loro un vantaggio biomeccanico⁴⁶.

Secondo uno studio di metanalisi⁴⁷ la frattura di Colles rappresenta un marker precoce e sensibile di fragilità scheletrica negli uomini, predisponendoli ad ulteriori fratture. Infatti, sebbene il rischio di frattura d'anca sia associato,

in entrambi i generi, all'aumento dell'età e alla presenza di precedenti fratture spinali o di Colles, in pazienti di sesso maschile la storia di frattura di Colles si associa ad un rischio di successiva frattura d'anca con una probabilità significativamente maggiore rispetto alle donne in postmenopausa con uguale frattura. In questi soggetti quindi, la frattura di Colles può essere considerata un segnale d'allarme da tenere in considerazione per attivare precocemente un programma di prevenzione⁴⁸.

3.4 Scale standardizzate per la valutazione del dolore e qualità della vita

La valutazione del paziente affetto da Osteoporosi dovrebbe comprendere anche scale di valutazione specifiche per la valutazione del dolore e della qualità della vita (HRQL).

Scale di valutazione della qualità della vita

In letteratura sono state proposte diverse scale di valutazione. In uno studio condotto da Papaioannou A e collaboratori su una casistica di pazienti molto ampia (più di 5000) è stato mostrato come la *Health utilities index (HUI)* rappresenta una misura sensibile per valutare HRQL in pazienti con fratture⁴⁹. La HUI è suddivisa in due sezioni, HUI2 e HUI3. All'interno di ogni sezione sono compresi 7-8 item, ciascuno con 3-6 livelli di funzionamento che vanno dalla grave compromissione a normale.

- HUI2, 7 item: sensazione (vista, udito e parola), mobilità, emozione, cognizione, la cura di sé, il dolore e la fertilità.
- HUI3 8 item: vista, udito, linguaggio, deambulazione, destrezza, emozione, cognizione e il dolore⁵⁰.

Uno studio condotto da Salaffi e collaboratori che ha coinvolto donne in postmenopausa con esiti di fratture vertebrali da osteoporosi ha mostrato come anche la scala *ECOS-16*, versione italiana, sia un valido strumento per valutare la qualità di vita in questa popolazione. Il questionario prende in considerazione diversi aspetti come il dolore, la funzionalità fisica e psicologica, attraverso le sezioni Physical Component Score (PCS) e Mental Component Score (MCS)⁵¹.

Scale di valutazione del dolore

Il dolore può essere valutato con scale che valutano l'intensità (i.e Visual Analogic Scale) e scale multidimensionali (i.e McGill Pain Questionnaire-versione ridotta) che valutano l'influenza del dolore sui diversi domini.

Le scale più frequentemente utilizzate sono le seguenti: La *Visual analogic scale per il dolore (VAS)* consente di attribuire un valore numerico all'intensità della sensazione esaminata. Consiste in una linea retta chiusa da due trattini; ai due estremi vengono collocati i descrittori esplicativi di dolore massimo e minimo, di solito rappresentati

da due facce espressive. È di rapida esecuzione ma non di semplice uso, perché presuppone una adeguata capacità astrattiva, viene quindi sconsigliata sotto gli 11 anni e sopra i 75⁵².

McGill Pain Questionnaire-versione ridotta (SF-MPQ) può essere utilizzato per valutare l'intensità del dolore mediante 15 descrittori sensoriali valutabili dalla seguente scala di intensità: 0 = nessuna, 1 = lieve, 2 = moderata o 3 = grave. L'SF-MPQ risulta essere uno strumento utile e affidabile nel caso in cui informazioni qualitative sulla gravità del dolore non siano sufficienti con l'utilizzo BPI e VAS^{53,54}.

Bibliografia

1. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 9;377(9773):1276-87.
2. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
3. Koes B, van Tulder MW, Lin C, Macedo L, McAuley JH, Maher CG. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *European Spine Journal* 2010;19:2075-94.
4. Williams CM, Henschke N, Maher CG, van Tulder MW, Koes BW, Macaskill P, Irwig L. Red flags to screen for vertebral fracture in patients presenting with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;
5. Lewiecki EM. In the clinic. Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2011 5;155(1)
6. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2006;17(2):290-6.
7. Ettinger B, Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Melnikoff S, Cummings SR. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 1994 Jan;4(1):55-60.
8. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee KC. The accuracy of clinical kyphosis examination for detection of thoracic vertebral fractures: comparison of direct and indirect kyphosis measures. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011;11(3):249-56.
9. Siminoski K, Lee K, Warshawski R. Accuracy of physical examination for detection of thoracic vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18(suppl 2):F284-S82
10. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. Accuracy of physical examination using the rib-pelvis distance for detection of lumbar vertebral fractures. *Am J Med*. 2003;115:233-236.
11. Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA*. 2004;15;292(23):2890-900.
12. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA*. 2007; 19;298(23):2761-7
13. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL; IMPACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(4):557-63.
14. Cummings SR, Melton LJ Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 18;359(9319)
15. Freedman BA, Potter BK, Nesti LJ, Giuliani JR, Hampton C, Kuklo TR. Osteoporosis and vertebral compression fractures - continued missed opportunities. *Spine Journal* 2008;8:756-62.
16. Netelenbos JC, Lems WF, Geusens PP, et al. Spine radiographs to improve the identification of women at high risk for fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the Na-*

- tional Osteoporosis Foundation of the USA. 2009;20(8):1347–1352.
17. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1349–1355.
 18. Ensrud KE, Nevitt MC, Palermo L, Cauley JA, Griffith JM, Genant HK, Black DM () What proportion of incident morphometric vertebral fractures are clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res.* 1999; 14:S138
 19. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res.* 1992;7(2):221–7
 20. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, Black DM, Ensrud KE; What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res.* 2005; 20(7):1216–22
 21. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009; 301(5):513–2
 22. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
 23. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW *et al.* Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991;6:207–15.
 24. Genant HK, Wu CY, van Kuikj C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993; 8:1137–1148.
 25. Grados F, Roux C, de Vernejoul MC, Utard G, Sebert JL, Fardellone P. Comparison of four morphometric definitions and a semi-quantitative consensus reading for assessing prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2001;12(9):716–22
 26. Sugita M, Watanabe N, Mikami Y, Hase H, Kubo T. Classification of vertebral compression fractures in the osteoporotic spine. *J Spinal Disord Tech.* 2005 Aug;18(4):376–81
 27. Wu CT, Lee SC, Lee ST, Chen JF. Classification of symptomatic osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine. *J Clin Neurosci.* 2006 Jan;13(1):31–8
 28. Pierre D Delmas, Lex van de Langerijt, Nelson B Watts *et al.* Underdiagnosis of Vertebral Fractures Is a Worldwide Problem: The IMPACT Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557–563
 29. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000; 11: 577–82.
 30. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, O'Neill TW. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9:206–13.
 31. Lateral back pain identifies prevalent vertebral fractures in postmenopausal women: cross-sectional analysis of a primary care-based cohort Emma M. Clark¹, Alison P. Hutchinson¹, Eugene V. McCloskey², Mike D. Stone³, James C. Martin⁴, Ashok K. Bhalla⁵ and Jon H. Tobias (2009) *Rheumatology* 49:505–512].
 32. Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone* 1992;13(Suppl. 2):S27–31
 33. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1384–92
 34. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):447–57
 35. Lee YL, Yip KM. The osteoporotic spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(323):91–7.
 36. Ström O, Borgström F, Kanis JA *et al.* (2011) Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*
 37. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world-wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17:1726–1733
 38. Kanis JA, Johnell O Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005; 16:229–238
 39. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–56
 40. Youm T, Koval KJ, Kummer FJ, Zuckerman JD. Do all hip fractures result from a fall? *Am J Orthop* 1999; 28: 190–94
 41. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):380–9
 42. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000305
 43. Wehrens LE, Hawkes WG, Orwig DL, Hebel JR, Zimmerman SI, Magaziner J. Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection. *J Bone Miner Res* 2003;18:2231–7
 44. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ* 2005;331:1374
 45. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(2):243–8
 46. Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R. Osteoporosis and osteoporotic fractures in men: a clinical perspective. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;14(2):299–315
 47. Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Oct;85-A(10):1936–43
 48. Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, Vanderschueren D, Kaufman JM, Boonen S; Network on Male Osteoporosis in Europe (NEMO). Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *J Bone Miner Res.* 2004 Dec;19(12):1933–44. Epub 2004 Sep 20
 49. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, Brown JP, Josse RG, Kaiser S, Anastassiades T, Goltzman D, Papadimitropoulos M, Tenenhouse A, Prior JC, Olszynski WP, Adachi JD; CaMos Study Group. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20(5):703–14
 50. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003 Oct 16;1:54
 51. Badia X, Díez-Pérez A, Lahoz R, Lizán L, Nogués X, Iborra J. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:41
 52. Bonaiuti D. *Le scale di misura in riabilitazione*, seconda edizione, Roma, Società Editrice Universo, 2009.
 53. Iwasaki LR, Freytag LE, Schumacher CA, Walker MP, Williams KB. Validation of a modified McGill Pain Questionnaire for orthodontic patients. *Angle Orthod.* 2013 Mar 5. [Epub ahead of print]
 54. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987 Aug;30(2):191–7. Department of Psychology, McGill University, Montreal, Que., Canada

RACCOMANDAZIONI

- Nella valutazione del paziente, vi sono alcune caratteristiche clinico-anamnestiche da tenere in considerazione come spie per il sospetto di fratture vertebrali, ovvero: trauma recente, uso prolungato di corticosteroidi, età avanzata e presenza di deformità strutturali all'esame clinico. (A)
- Nella valutazione clinica del paziente, si raccomanda altresì di tenere in considerazione: il dolore lombare, in particolare quello più lateralizzato, una perdita di altezza progressiva, ipercifosi dorsale (C)
- Una grave cifosi toracica da frattura vertebrale deve indurre ad una valutazione delle alterazioni fisiologiche a carico dell'apparato respiratorio e gastrointestinale. (D)
- La frattura d'anca su base osteoporotica aumenta il rischio relativo di mortalità di circa 5-8 volte nei primi 3 mesi dall'evento, poi diminuisce durante i primi 2 anni, ma resta elevato anche al follow up a 10 anni. (B)
- La frattura di Colles rappresenta un marker precoce e sensibile di fragilità scheletrica negli uomini, predisponendoli ad ulteriori fratture, in particolare a quella d'anca. (B)
- Nell'esame obiettivo del paziente alcuni parametri possono orientare verso la diagnosi di fratture vertebrali, come la accentuata cifosi dorsale, la perdita di altezza > 6 cm, la distanza tra le ultime coste e creste iliache <2 dita. (D)

4. La prevenzione della caduta

4.1 Introduzione

Un aspetto fondamentale che deve essere considerato nell'approccio globale riabilitativo al paziente affetto da osteoporosi è la propensione alle cadute. Nel paziente osteoporotico, e più in generale nella popolazione anziana, la propensione alle cadute rappresenta infatti un fattore di rischio determinante per il verificarsi di fratture.

Il rischio di cadute aumenta con l'età ed è stato riportato che circa il 30% degli individui oltre i 65 anni cade almeno una volta all'anno e il 50% di questi sperimenta più cadute. Viene stimato che il 5-10% delle cadute totali produce una frattura ed il 90% delle fratture è legato ad una caduta. Le cadute inoltre sono causa di aumentata morbilità e disabilità e determinano un incremento del costo socio-sanitario collettivo e della mortalità¹.

Nei pazienti affetti da osteoporosi, la riduzione della densità ossea, con conseguente maggiore fragilità scheletrica, e l'aumentato rischio di caduta agiscono come fattori indipendenti che possono combinarsi in modo additivo nell'incrementare la probabilità di incorrere in una frattura, rendendo pertanto necessario un intervento preventivo specifico^{2,3}.

L'approccio al paziente con osteoporosi deve quindi comprendere una valutazione globale dello stato di salute e l'identificazione di possibili fattori di rischio per cadute, alcuni dei quali risultano essere modificabili in un contesto di interventi multidisciplinari.

Nonostante non vi sia una classificazione sistematica, i fattori di rischio per cadute vengono in genere distinti in intrinseci ed estrinseci. I fattori intrinseci sono individuo-specifici ed includono, oltre all'età avanzata, la presenza di patologia cronica, debolezza muscolare, disturbi del cammino e dell'equilibrio, deficit cognitivi. I fattori estrinseci comprendono i trattamenti farmacologici, fattori ambientali e comportamenti a rischio.

4.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio per caduta sono stati identificati attraverso studi epidemiologici di differente qualità, recentemente sintetizzati in una review sistematica⁴. Tale review fa riferimento alla classificazione di Lord⁵ e suddivide i fattori di rischio in sociodemografici, correlati all'equilibrio e alle capacità motorie, sensitivi e neuromuscolari, psicologici, medici, farmacologici ed ambientali.

Fattori socio-demografici

- Età: l'incidenza di caduta aumenta con l'età.
- Sesso femminile: risulta associato ad un aumentato rischio di caduta in età avanzata

- Vivere soli: potrebbe implicare una maggiore funzionalità dell'individuo, ma determinare anche l'esposizione del soggetto a comportamenti a rischio. Vivere soli si è dimostrato un fattore di rischio per cadute, sebbene parte di tale effetto potrebbe essere determinato anche dal contesto ambientale.
- Storia di precedenti cadute: triplica il rischio di un nuovo evento.
- Utilizzo di ausili per il cammino.
- Sedentarietà: le persone sedentarie cadono più facilmente di quelle moderatamente attive o molto attive, ma che si muovono in un ambiente sicuro⁶.

Fattori medici e psicologici

- Depressione, pregresso stroke, incontinenza urinaria, patologia reumatologica, ipotensione arteriosa, aritmie cardiache, ipersensibilità del seno carotideo, diabete e malattia di Parkinson sono patologie associate ad un aumento del rischio di cadere. La comorbilità in genere risulta associata con il rischio di caduta determinando un aumento dell'OR di 1.2 per ogni patologia aggiunta.
- Disfunzione vestibolare: è comune nelle persone anziane e determina spesso un'alterazione della postura e del cammino caratterizzato da instabilità posturale, specialmente nei cambi di direzione, ponendo il soggetto anziano a rischio aumentato di cadute⁷.
- Paura di cadere: molti anziani dopo una caduta riferiscono paura di cadere e circa il 40% riduce le proprie attività quotidiane. Ciò determina un circolo vizioso con un'ulteriore riduzione dell'attività fisica, isolamento sociale e depressione e in definitiva ad un aumentato rischio di caduta⁸.
- Deficit cognitivi: un'alterazione ai comuni test cognitivi è associata ad un aumentato rischio di caduta (OR globale stimato = 2.13). Deficit in specifici domini cognitivi quali le funzioni esecutive sono fortemente associati ad un aumentato rischio di cadute⁹.

Fattori farmacologici

- Psicofarmaci: antidepressivi, ansiolitici/ipnotici e antipsicotici aumentano il rischio di caduta del 47% nei soggetti anziani in comunità. L'assunzione di due o più psicofarmaci aumenta ulteriormente il rischio di caduta¹⁰.
- Farmaci quali antiepilettici, antiinfiammatori non steroidei, antiipertensivi, antiaritmici di tipo I e diuretici sono associati ad un maggior rischio di caduta^{11,12}.
- La politerapia in genere determina un incremento del rischio di cadute (OR di 1,06 per ogni farmaco aggiunto).

Fattori neuromotori e sensoriali

- Disturbi del cammino: il pattern del cammino nell'anziano è caratterizzato da una maggiore rigidità e da una minor coordinazione e conseguentemente da un ridotto controllo posturale; anche la rapidità di reazione si riduce diminuendo la capacità di evitare una caduta in seguito ad un ostacolo imprevisto. Le alterazioni del cammino dovute ad una patologia neurologica (es. emiparesi, malattia di Parkinson, neuropatia) comportano un aumentato rischio di caduta⁷.
- Disturbi dell'equilibrio: comportano un aumento del rischio di caduta nei soggetti anziani che vivono in comunità¹³.
- Debolezza muscolare: l'ipostenia agli arti inferiori rappresenta un fattore di rischio per caduta; vi sono inoltre dati a sostegno che anche una debolezza agli arti superiori sia un fattore di rischio¹⁴.
- Problematiche podologiche: alluce valgo o altre deformità, ulcere, deformità ungueali e presenza di dolore durante il cammino aumentano l'instabilità e il rischio di caduta¹⁵.
- Deficit della funzione visiva: alterazioni dell'acuità visiva, diminuita sensibilità ai contrasti, riduzione del campo visivo e cataratta contribuiscono al rischio di caduta, così come le lenti bifocali e multifocali che riducono la percezione della profondità⁷.

Fattori ambientali

- Ambiente domestico: superfici scivolose, ostacoli (scale, gradini, mobili, tappeti, cavi elettrici), illuminazione eccessiva o insufficiente, bagno senza appoggi possono aumentare il rischio di caduta¹⁶.
- Calzature: i soggetti anziani hanno un maggior rischio di cadere camminando con ciabatte che non a piedi nudi o con scarpe allacciate. L'utilizzo di calzature con tacchi alti aumenta il rischio di caduta rispetto all'uso di scarpe di tela¹⁷.

I fattori di rischio per caduta possono essere suddivisi in modificabili (es. debolezza muscolare, trattamenti farmacologici o ipotensione) o non modificabili (es. emiplegia o cecità). Tuttavia è importante identificare tutti i fattori di rischio al fine di determinare la necessità e la tipologia di un intervento di prevenzione¹⁸. Fattori quali una storia positiva per pregresse cadute, la paura di cadere e l'utilizzo di ausili per il cammino sono associati ad un rischio triplice di caduta. Questi fattori non possono essere prevenuti ma potrebbero aiutare ad identificare le persone ad alto rischio di caduta che possono beneficiare maggiormente di interventi preventivi più generalizzati⁴.

Gli studi presenti in letteratura sulla valutazione del rischio di caduta hanno un carattere prevalentemente descrittivo e non vi è allo stato attuale un algoritmo validato per determinare il rischio globale di caduta. Vi sono tuttavia alcune raccomandazioni che appaiono largamente condivise:

- È raccomandabile indagare in modo specifico l'esistenza di pregresse cadute ed effettuare un'analisi accurata delle cause/circostanze di ogni singolo evento¹⁸.
- I deficit di equilibrio e le alterazioni del cammino, essendo tra i fattori di rischio maggiormente predittivi di caduta, dovrebbero essere sempre indagati ed eventualmente valutati attraverso un esame obiettivo ed un rapido test (es. *Get Up and Go* test, *Timed Up and Go* test, *Berg Balance Scale* or the *Performance-Oriented Mobility Assessment*)¹⁸.

L'elevato numero di test sviluppati negli ultimi anni rende ragione delle dimensioni del problema, ma anche della difficoltà ad elaborare un test ottimale per la valutazione di tali disturbi.

Insieme all'identificazione dei fattori di rischio è importante considerare il numero e l'interazione tra i diversi fattori. Molti studi hanno mostrato come il rischio di caduta aumenti in modo drammatico all'aumentare del numero dei fattori di rischio¹⁸.

Nelle persone ad alto rischio di caduta o che hanno una storia di pregresse cadute è inoltre opportuno valutare il rischio di frattura, così come valutare il rischio di caduta nei soggetti che hanno sperimentato una frattura. Poiché le fratture hanno un forte impatto sia sulla qualità di vita del soggetto stesso sia sui costi assistenziali risulta importante predire il rischio combinato dei due eventi¹⁹.

4.3 Strategie di intervento

La valutazione individuale del rischio di caduta risulta quindi fondamentale nel pianificare una strategia di prevenzione che comprenda interventi specifici per i fattori di rischio individuati.

In letteratura sono state proposte ed analizzate diverse tipologie di intervento finalizzate alla prevenzione delle cadute. Una recente review della Cochrane Collaboration ha fornito forti evidenze riguardo l'efficacia di alcune di esse²⁰. Le evidenze ottenute derivano da metanalisi di studi effettuati su popolazioni di soggetti anziani residenti in comunità, principalmente donne (70%), che rappresentano categorie di soggetti ad aumentato rischio di osteoporosi. Sono invece stati esclusi soggetti affetti da disturbi cognitivi, Morbo di Parkinson e pazienti con esiti di stroke. Come misure di outcome primarie sono state utilizzate la frequenza delle cadute (numero di cadute per persona nel tempo) e il rischio di cadute inteso come numero di persone che sono cadute una o più volte²⁰. Altre evidenze di efficacia sono state riportate nelle Linee Guida per la prevenzione delle cadute negli anziani prodotte dall'American Geriatrics Society e British Geriatrics Society¹⁸.

Una strategia di prevenzione che si è dimostrata particolarmente efficace nel prevenire le cadute in soggetti anziani residenti in comunità è rappresentata dai cosiddetti interventi multifattoriali. I programmi di intervento multifattoriali prevedono una valutazione individuale del rischio di caduta sulla base della quale vengono impostati ed associati approcci specifici per modificare i fattori di

rischio individuati. Gli interventi multifattoriali risultano pertanto complessi ed eterogenei tra di loro, perché ciascun paziente riceve una differente combinazione di singoli interventi sulla base del proprio potenziale rischio di cadute.

Vi è evidenza che tali programmi di intervento multifattoriali siano efficaci nel ridurre la frequenza delle cadute, ma non il numero delle persone che cadono. Nel ridurre il numero di persone che cadono sembra tuttavia che siano più efficaci gli interventi che prevedono una partecipazione attiva del paziente rispetto a quelli che forniscono solo un aspetto informativo-educazionale²⁰.

Al contrario, non vi sono evidenze a favore dei cosiddetti interventi multipli, ovvero programmi di intervento nei quali la stessa combinazione di differenti approcci viene fornita a tutti i soggetti partecipanti al programma²⁰.

Gli interventi comprendenti la valutazione dei fattori di rischio ambientali e la modificazione dell'ambiente domestico sono risultati efficaci nel ridurre sia la frequenza di cadute che il numero di pazienti che cadono. In particolare, questo tipo di intervento è apparso più efficace nei soggetti ad alto rischio di cadute, compresi i pazienti affetti da gravi disturbi della vista²⁰. Inoltre, gli interventi di miglioramento della sicurezza ambientale sono risultati più efficaci quando messi in atto da un terapeuta occupazionale. I programmi per la sicurezza domestica prevedono una valutazione ambientale con la rimozione o modificazione degli eventuali rischi identificati, l'installazione di presidi per la sicurezza (corrimano sulle scale, maniglie in bagno, ecc...), il miglioramento dell'illuminazione, l'educazione del paziente sul corretto comportamento nelle ADL in ambiente domestico ed un follow-up per ulteriori eventuali modificazioni. Tale tipo di interventi rappresenta spesso una delle componenti principali dei programmi multifattoriali.

Nell'ambito di un intervento riabilitativo mirato alla prevenzione delle cadute un approccio fondamentale è rappresentato da programmi di esercizio fisico. Sono state proposte diverse tipologie di esercizio specifiche per i disturbi motori e neuromotori associati ad un aumentato rischio di caduta, quali l'ipostenia muscolare, l'instabilità posturale e una limitata mobilità. Esercizi per l'equilibrio e la coordinazione, per il rinforzo muscolare, stretching, training del cammino, Tai Chi ed allenamento cardiovascolare rappresentano le modalità di esercizio più comunemente impiegate per prevenire le cadute e migliorare la funzionalità fisica. Tali tipologie di esercizio possono essere praticate singolarmente o combinate all'interno di programmi strutturati e svolte in gruppo o individualmente al domicilio.

Vi sono forti evidenze a sostegno dell'efficacia di programmi strutturati di esercizi nel prevenire le cadute in soggetti anziani residenti in comunità^{18,20}. Programmi che comprendevano due o più differenti categorie di esercizi, effettuati in gruppo o individualmente in ambiente domestico, sono risultati efficaci nel ridurre sia la frequenza delle cadute che il numero di soggetti che cadevano. Le tipologie di esercizio più frequentemente

incluse sono state il training dell'equilibrio ed il rinforzo muscolare²⁰.

Programmi basati sul Tai Chi sono risultati efficaci nel ridurre il numero di persone cadute, mentre i dati sulla riduzione della frequenza delle cadute non sono risultati significativi. In particolare, si è osservata una maggior riduzione nella frequenza delle cadute in sottogruppi di pazienti a basso rischio. Per quanto riguarda programmi basati su singole tipologie di esercizio, al di fuori del Tai Chi, non sono state osservate evidenze di efficacia. Esercizi di rinforzo muscolare, sedute di allenamento di resistenza o training del cammino svolti in gruppo non sono risultati efficaci nel prevenire le cadute²⁰. Nel complesso, i programmi di esercizi si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di fratture legate alle cadute²⁰.

Nel 2009 è stata pubblicata la prima revisione sistematica di studi che hanno valutato l'efficacia di programmi di esercizio in una popolazione di pazienti con bassa densità minerale ossea²¹. I programmi proposti comprendevano una diversa combinazione di esercizi di rinforzo muscolare, esercizi per l'equilibrio e la coordinazione, training del cammino e allenamento di resistenza. Solo un limitato numero di studi ha valutato direttamente l'effetto dell'esercizio sulla frequenza delle cadute, mentre nella maggior parte dei casi sono state utilizzate come misure di outcome principali la forza muscolare, l'equilibrio e la densità minerale ossea. Dalla revisione di tali studi è emerso che i programmi di esercizi in pazienti con bassa densità ossea, avendo un effetto positivo sui predittori di cadute e di fratture sopra menzionati, potrebbero essere efficaci nel ridurre le cadute e le fratture derivanti da una caduta. I programmi dedicati ai pazienti con osteoporosi dovrebbero pertanto comprendere esercizi di rinforzo muscolare e per il miglioramento dell'equilibrio, la cui frequenza ed intensità ottimali devono tuttavia essere ancora determinate. Per gli esercizi di rinforzo sono consigliate almeno due o tre sedute alla settimana²¹.

In pazienti con ridotta mobilità i programmi di esercizio dovrebbero essere attuati con cautela, poiché potrebbero aumentare la frequenza di cadute in questi pazienti non abituati a praticare attività fisica²².

Recentemente è stata riportata l'efficacia di alcuni corsetti (es. Spinomed) nell'aumentare la forza muscolare del tronco, probabilmente per un'aumentata attività muscolare indotta dalla presenza del corsetto stesso (effetto *bio-feedback*). Un aumento della forza della muscolatura estensoria potrebbe diminuire l'entità della cifosi e pertanto migliorare l'assetto posturale, correggere il centro di gravità e in definitiva aumentare la stabilità posturale. Tale effetto potrebbe essere determinante nel ridurre la frequenza delle cadute e delle fratture non vertebrali²³.

Altri singoli specifici approcci si sono rivelati efficaci nella prevenzione delle cadute.

Una valutazione podologica ed i relativi interventi specifici, quali esercizi per il piede e la caviglia ed il confezionamento di calzature ed ortesi adeguate, sono risultati efficaci nel ridurre la frequenza di cadute in soggetti anziani con dolore disabilitante a livello dei piedi²⁰. Inoltre, l'uti-

lizzo di calzature con soles antiscivolo riduce la frequenza di cadute in ambiente esterno nella stagione invernale²⁰. Vi è evidenza che il posizionamento di pacemaker cardiaco in pazienti con ipersensibilità del seno carotideo e storia di sincope e/o cadute sia efficace nel ridurre la frequenza delle cadute, ma non il numero di pazienti che cadono²⁰. Nelle donne anziane, un precoce intervento per cataratta sul primo occhio riduce la frequenza di cadute, ma non il numero di pazienti che cadono, mentre l'intervento sul secondo occhio non è risultato efficace²⁰. Per quanto riguarda la graduale sospensione di psicofarmaci e la revisione della terapia farmacologica vi sono limitate evidenze di efficacia nel diminuire il rischio di cadute²⁰.

Una carenza di vitamina D è di frequente riscontro in soggetti anziani e, quando presente, compromette la funzione neuromuscolare causando quadri di miopatia prossimale e disturbi dell'equilibrio²⁴. La supplementazione di vitamina D trova quindi un razionale di impiego nella prevenzione delle cadute e si è rivelata efficace nel ridurre la frequenza di cadute e il numero di soggetti caduti in sottogruppi di pazienti con bassi livelli sierici di Vitamina D prima dell'inizio del trattamento²⁰. Complessivamente tuttavia non vi sono evidenze di efficacia nella prevenzione delle cadute in una popolazione di soggetti anziani residenti in comunità. Il dosaggio minimo proposto è di 800 UI/die²⁵.

Studi di interventi multifattoriali che prevedevano la valutazione ed il trattamento dell'ipotensione ortostatica hanno riportato un effetto favorevole nella prevenzione delle cadute¹⁸.

Interventi mirati a migliorare i disturbi visivi (es. modificazione della tipologia delle lenti) hanno dimostrato un incremento significativo sia nella frequenza che nel rischio di cadute; vi è quindi un'evidenza insufficiente per raccomandare interventi sulla funzione visiva come strategia di prevenzione delle cadute²⁰.

Una parte fondamentale di tutti i programmi di prevenzione è rappresentata dall'educazione dei pazienti e dei caregivers, al fine di sensibilizzarli sui fattori di rischio per cadute ed informarli sulle corrette strategie per modificarli. Vi sono evidenze inconcludenti in merito all'efficacia di tali metodiche informativo-educative sia quando incluse in interventi multifattoriali che quando utilizzate come unico approccio²⁰.

Non vi è evidenza di efficacia in favore di interventi cognitivo-comportamentali e della supplementazione nutrizionale²⁰.

L'ultima revisione della Cochrane Collaboration ha inoltre condotto un'analisi economica sulla base di alcuni studi che hanno fornito una valutazione globale dei costi. Dei vari trials in esame, tre studi hanno riportato un risparmio dei costi nel periodo in esame grazie alla messa in atto di un intervento multifattoriale mirato in soggetti ad alto rischio di cadute. Sebbene un reale confronto tra gli studi fosse limitato dalla variabilità nei metodi utilizzati, vi è una limitata evidenza che le strategie di prevenzione delle cadute possano avere un rapporto costo-beneficio fa-

vorevole se indirizzate a particolari sottogruppi di pazienti anziani²⁰.

Una popolazione considerata ad alto rischio di cadute è rappresentata dai soggetti istituzionalizzati ed ospedalizzati, per i quali sono state proposte le stesse tipologie di intervento sopra descritte. Tuttavia, data l'elevata variabilità degli studi in termini di popolazione in esame, tipologia dei contesti e qualità metodologiche, ad oggi le evidenze di efficacia rimangono inconcludenti^{26,18}.

L'unico intervento che ha dimostrato un certo beneficio è rappresentato dalla supplementazione di Vitamina D^{26,18}.

Bibliografia

1. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366(9500):1885-93.
2. Karlsson MK, Magnusson H, von Schewelov T, Rosengren BE. Prevention of falls in the elderly--a review. *Osteoporos Int* 2013;24(3):747-62.
3. Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008;336(7636):124-6.
4. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2010;21(5):658-68.
5. Lord SR, Menz HB. *Falls in Older People: Risk Factors and Strategies for Prevention*. 2nd ed. Cambridge: MA: Cambridge University Press, 2007.
6. Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(8):883-93.
7. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: A review of the literature. *Maturitas* 2013;75(1):51-61.
8. Zijlstra GA, van Haastregt JC, van Eijk JT, van Rossum E, Stalenhoef PA, Kempen GI. Prevalence and correlates of fear of falling, and associated avoidance of activity in the general population of community-living older people. *Age Ageing* 2007;36(3):304-9.
9. Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2012;41(3):299-308.
10. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-60.
11. Hegeman J, van den Bemt BJ, Duysens J, van Limbeek J. NSAIDs and the risk of accidental falls in the elderly: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(6):489-98.
12. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualte T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging* 2012;29(5):359-76.
13. Muir SW, Berg K, Chesworth B, Klar N, Speechley M. Quantifying the magnitude of risk for balance impairment on falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2010;63(4):389-406.
14. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(7):1121-9.
15. Menz HB, Morris ME, Lord SR. Foot and ankle risk factors for falls in older people: a prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(8):866-70.
16. Menz HB, Morris ME, Lord SR. Footwear characteristics and risk of indoor and outdoor falls in older people. *Gerontology* 2006;52(3):174-80.
17. Menant JC, Steele JR, Menz HB, Munro BJ, Lord SR. Effects of footwear features on balance and stepping in older people. *Gerontology* 2008;54(1):18-23.

18. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AB. Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons: American Geriatrics Society's Web site (http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2010/)
19. Peeters G, van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(6):797-804.
20. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007146.
21. de Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelsman BC. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2009;20(12):2111-25.
22. Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ. Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people: a review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2000;34(1):7-17.
23. Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, Minne HW. Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(10):805-15.
24. Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: subclinical and clinical consequences on musculoskeletal health. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(3):286-93.
25. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(1):148-57.
26. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD005465.

RACCOMANDAZIONI

- Un approccio globale al paziente con osteoporosi deve comprendere la valutazione del rischio di caduta (E1).
- Le cadute hanno un'eziologia multifattoriale e sono stati identificati molteplici fattori correlati ad un aumentato rischio di caduta (A).
- Una storia di pregresse cadute, la paura di cadere e le alterazioni del cammino sono i fattori di rischio maggiormente predittivi di caduta (B). Questi fattori possono essere utili nell'individuare i soggetti ad alto rischio di caduta.
- Un'efficace strategia di prevenzione delle cadute deve comprendere la valutazione del rischio di caduta del singolo individuo e programmi di interventi specifici per i fattori di rischio identificati (interventi multifattoriali) (A).
- Nei programmi di interventi multifattoriali devono essere inserite la valutazione e la modificazione dell'ambiente domestico al fine di ridurre i fattori di rischio ambientali (A).
- Programmi di esercizio fisico comprendenti differenti tipologie (esercizi di rinforzo muscolare, per l'equilibrio, training del cammino) devono essere inclusi in una strategia di prevenzione delle cadute (A).
- Una supplementazione di vitamina D deve essere somministrata ai pazienti in cui vi sia riscontro di bassi livelli sierici di vitamina D (A).
- Nei pazienti con ipersensibilità del seno carotideo deve essere considerato l'impianto di un pacemaker cardiaco (A).
- Nei pazienti con cataratta è raccomandato un precoce intervento sul primo occhio (B).
- Deve essere valutata e trattata la presenza di ipotensione ortostatica (B).
- La messa in atto di programmi di prevenzione delle cadute in gruppi di soggetti ad alto rischio presenta un rapporto costo-beneficio favorevole (B).

5. L'esercizio terapeutico nella prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi

5.1 Introduzione

Il livello di perdita ossea in una donna in postmenopausa aumenta, secondo la letteratura, con l'età rispettivamente con una perdita dello 0,6%, 11,1% e 2,1% all'anno nelle fasce di età 60-69, 70-79 e >80¹ e più precisamente 1.5% all'anno per il rachide e 1.1% – 1.4% per il collo del femore nei primi 4-5 anni². Successivamente la perdita è meno rapida, essendo il periodo immediatamente postmenopausale caratterizzato da una velocità maggiore e maggiore entità di perdita ossea².

Sebbene l'esercizio sia ampiamente raccomandato come una delle principali strategie preventive per ridurre il rischio di osteoporosi³, i suoi effetti sull'osso sono controversi. Non tutti i tipi di esercizio infatti hanno lo stesso effetto positivo sulla densità minerale ossea (BMD).

Mentre ci sono evidenze che l'esercizio induca un aumento della massa ossea nei soggetti più giovani, la possibilità di incrementare la massa ossea negli adulti e negli anziani rimane dubbia⁴. Negli anziani, i risultati degli studi indicano che l'esercizio può aumentare lo spessore e la resistenza dell'osso corticale nei siti sottoposti a carico⁵. Sembra però che i miglioramenti indotti dall'esercizio fisico sulla resistenza ossea in adulti più anziani dipendono probabilmente da una minore perdita di osso endocorticale e/o da un aumento della densità dei tessuti, piuttosto che un aumento delle dimensioni delle ossa (apposizione periostale), tipico dei soggetti giovani. Tuttavia, per confermare tali osservazioni sono necessari ulteriori studi randomizzati, a lungo termine e nei diversi gruppi di età. Ammesso che l'architettura ossea trabecolare possa adattarsi a un aumento di carico, a causa della limitata risoluzione della maggior parte delle attuali tecniche di imaging oggi comunemente utilizzate, gli effetti dell'attività fisica sullo spessore, il numero, la separazione e l'orientamento degli elementi trabecolari nelle ossa umane non sono noti⁷.

Vi è un notevole interesse quindi nel definire il dosaggio ottimale e le caratteristiche di carico per migliorare la resistenza ossea (cioè, tipo di carico ottimale e programma) in modo che possano essere sviluppati precisi orientamenti di prescrizione dell'esercizio.

Molte revisioni in passato⁶⁻¹², hanno riportato risultati molto consistenti sugli effetti benefici dell'esercizio sulla densità ossea della colonna lombare e del femore nelle donne in menopausa. Inoltre i più recenti studi epidemiologici che hanno esplorato la correlazione tra esercizio fisico e BMD nell'età avanzata^{13,14} hanno trovato una relazione favorevole tra l'attività fisica svolta nell'età adulta e la densità ossea a 5 e a 22 anni.

Vari interventi di esercizio, progettati per stimolare la crescita delle ossa e preservare la massa ossea sono stati descritti e valutati. Gli interventi sono principalmente quelli che favoriscono uno stimolo meccanico sull'osso, sia attraverso il carico antigravitario e sia attraverso lo stress esercitato dai muscoli^{7,8,14}.

In generale l'esercizio terapeutico può essere ricondotto a due tipi di attività: l'attività aerobica, d'impatto o comunque in condizioni di carico su piedi e gambe (come ad es. cammino, salita delle scale, jogging, pallavolo, tennis e sport analoghi, tai chi, ginnastica, danza) e l'attività resistita o di forza nella quale le articolazioni si muovono contro una resistenza che può essere data da pesi, macchine, o dal proprio peso corporeo⁷.

Tuttavia non è chiaro ancora quale tipo di esercizio e per quanto tempo sia necessario per ottenere un risultato adeguato. Per esempio, mentre le linee guida SIOMMS¹⁵ raccomandano, nonostante l'assenza di evidenze disponibili, di svolgere un minimo di attività fisica come camminare per 30 minuti tutti i giorni, il documento di posizione dell'American College of Sports Medicine⁴ raccomanda invece nell'età adulta di eseguire attività di resistenza in carico (tennis; salita delle scale, jogging, almeno a intermittenza durante la deambulazione), attività che includano i salti (pallavolo, basket) ed esercizi contro resistenza (sollevare pesi) con un'intensità da moderata ad alta, 3-5 volte alla settimana per 30-60 minuti possibilmente combinando gli esercizi.

Indipendentemente dai risultati delle ricerche effettuate va comunque ricordato che la prescrizione dell'esercizio fisico nel paziente anziano e osteoporotico va sempre preceduta da un'attenta visita utile a definire l'intensità di esercizio proponibile per quel determinato soggetto in base alla forza muscolare, alle escursioni articolari, all'equilibrio, la deambulazione, allo stato di condizionamento cardiovascolare, alle eventuali comorbilità, alla sua densità ossea, e alla presenza di precedenti fratture e del rischio di caduta^{9,16}. Gli esercizi più intensi, ad alto impatto, efficaci nell'aumentare la massa ossea nel soggetto giovane, possono infatti non essere indicati per alcuni soggetti anziani, osteoporotici. La progressione dell'esercizio deve essere sempre rispettata, e in pazienti con osteoporosi grave devono essere evitate quelle attività che comportano la flessione o la rotazione del tronco. L'esercizio va sempre inserito inoltre in una strategia di trattamento multidisciplinare con l'obiettivo non necessariamente di aumentare la massa ossea ma quantomeno di contenerne la perdita^{4,17}. Tra le finalità dell'esercizio terapeutico in soggetti osteoporotici dobbiamo infine ricordare il ruolo fondamentale che hanno la correzione di eventuali alterazioni postura-

li, l'acquisizione di benessere psicologico, il controllo del dolore, la prevenzione delle cadute e quindi delle fratture mediante il miglioramento di forza e resistenza muscolare, l'incremento di equilibrio e coordinazione, l'aumento della mobilità articolare e della capacità aerobica, e l'eventuale rieducazione della deambulazione. C'è ancora un ampio dibattito infatti su quale sia, tra prevenzione dell'osteoporosi e prevenzione delle cadute, il fattore più importante da controllare per la prevenzione delle fratture nell'anziano. Nella presente revisione si prenderanno in considerazione solo gli effetti dell'esercizio sulla densità minerale ossea.

Nelle due revisioni Cochrane pubblicate sul tema dell'esercizio fisico nella prevenzione dell'osteoporosi menopausale^{18,19} oltre alla diversa tipologia degli esercizi proposti, ci sono alcune variabili che riguardano l'intervento terapeutico come il setting nel quale vengono eseguiti gli esercizi, la frequenza delle sedute, la durata e l'intensità delle sedute di esercizio, la durata del programma di esercizio. Inoltre sono molto eterogenei o non sono sempre riportati negli studi effettuati il numero di anni post-menopausa, la compliance e l'aderenza del paziente all'esercizio, la numerosità del campione, il follow up, la presenza di un gruppo di controllo e i sistemi di valutazione adottati per misurare l'efficacia dell'esercizio. A questo proposito infatti generalmente si fa riferimento alla misura della BMD al femore (a tutta l'anca, al collo, in regione trocanterica, intertrocanterica, al triangolo di Ward), alla colonna lombare, al radio distale, all'avambraccio, tibia, caviglia, e total body. Oltre alla BMD, altri studi hanno però considerato anche aspetti quali la qualità dell'osso, la riduzione del rischio di frattura, il BMC, la densità dell'osso corticale, la massa corporea e la forza muscolare¹⁹.

Infatti, la resistenza ossea dipende da un numero di fattori correlati, compresa la quantità di tessuto osseo (dimensioni e massa), la struttura ossea (distribuzione spaziale, forma e microarchitettura) e le proprietà intrinseche del materiale osseo (porosità, matrice di mineralizzazione, tratti di collagene e microlesioni).

Nonostante la BMD sia un buon predittore del rischio di frattura nella popolazione anziana, la ricerca attuale indica che fino al 80% delle fratture da trauma a basso impatto si verificano in individui che non sono osteoporotici ma hanno una BMD normale o poco ridotta, cioè un'osteopenia. Questa scoperta mette in evidenza le limitazioni della DXA nel fornire misure accurate della BMD o la sua capacità di dare informazioni rilevanti circa le principali determinanti della resistenza ossea, come ad esempio la dimensione, la forma e la struttura ossea. Piccoli cambiamenti nella distribuzione di massa ossea, nella struttura corticale e trabecolare, e la geometria dell'osso possono portare a grandi aumenti di forza ossea indipendenti delle variazioni della BMD¹⁹.

Gli studi più avanzati si concentrano oggi quindi sull'uso delle più moderne tecniche di imaging non invasive ossee, come la tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT), la risonanza magnetica (MRI) o l'analisi strutturale dell'anca DXA-based (HSA)^{5,20,21}.

5.2 Training aerobico in carico

Una delle forme più comuni di training aerobico è rappresentata dalla deambulazione, una forma di esercizio molto ben accettata dalle persone anziane, perché innocua, autogestita, e facilmente praticabile.

Gli effetti del cammino sulla BMD sono stati ampiamente presi in considerazione, sebbene i risultati non siano sempre concordanti tra i vari studi. C'è una certa discrepanza infatti tra le raccomandazioni di recenti linee guida internazionali²² e la mancanza di evidenza dagli RCT che supportino la sua efficacia come azione preventiva sull'osteoporosi²³.

Le meta-analisi hanno messo in evidenza l'assenza di effetti significativi sulla colonna lombare o sul collo femorale della deambulazione da sola⁵. Tuttavia è importante considerare alcuni parametri che possono influenzare gli effetti della deambulazione come, la velocità del cammino e l'intensità. Alcuni studi dimostrano infatti come un cammino a velocità sostenuta ("brisk walking") o il jogging possa avere effetti positivi sulla BMD dell'anca e della colonna in donne in età menopausale²³.

Sicuramente nelle donne in menopausa attività a basso impatto come il jogging combinato alla salita delle scale e al cammino favoriscono una minore perdita di BMD sia all'anca che al rachide. L'esercizio in carico per essere efficace deve quindi essere di una certa entità, ovvero determinare un'importante forza di reazione piede-suolo^{14,24}. Deve inoltre essere dinamico, non statico, con un entità dello stimolo meccanico sufficientemente elevato¹⁴.

Howe e collaboratori¹⁹, confrontando diverse tipologie di esercizio con l'esercizio fisico abituale hanno trovato un effetto relativamente modesto ma statisticamente significativo, e possibilmente importante, sulla densità ossea nelle donne in postmenopausa a livello vertebrale e trocanterico mentre il rischio di frattura nei gruppi di esercizio non era diverso da quello dei controlli.

Pur nei limiti dell'eterogeneità già discussa dei diversi studi e la mancanza di dati di follow-up per determinare l'effetto di esercizio oltre la fine dell'intervento, la revisione ha evidenziato come gli esercizi di statica bipodolica o monopodolica avevano un effetto significativo sulla densità minerale ossea a livello dell'anca mentre gli esercizi dinamici a basso impatto in carico (inclusi il cammino e il Tai chi) avevano un effetto significativo sulla BMD in due siti, colonna vertebrale e polso.

Anche dagli studi analizzati da Gomez Cabello e coll.¹ non emergono evidenze di una stretta correlazione tra aumento della BMD e cammino. Di fatto l'efficacia della deambulazione nel mantenere il livello di BMD e di evitarne una riduzione è di per se un ottimo risultato di questo tipo di esercizio soprattutto se consideriamo che tali effetti risultano potenziati dalla associazione del cammino con altre attività a più alto impatto come jogging o stepping, e i più generali effetti sullo stato di salute³. Anche in questo caso purtroppo l'eterogeneità degli studi rende difficile una conclusione univoca.

Per quanto riguarda il Tai Chi le due revisioni della let-

teratura disponibili^{25,26} concordano, data la scarsa qualità metodologica degli studi, sulla mancanza di prove che tale esercizio possa prevenire l'osteoporosi. Tuttavia un recente RCT pilota²⁷ riporta risultati migliori per il gruppo di donne osteopeniche in post menopausa sia sul valore di BMD del collo femorale che sui marcatori del metabolismo osseo.

5.3 Training di forza

Anche il training di forza rappresenta una delle modalità più studiate di esercizio per incrementare la massa ossea nel soggetto anziano. Il rationale di questo esercizio sta nello stimolo meccanico prodotto sull'osso che è stato dimostrato essere osteogenico^{7,8,14}.

Al pari dell'esercizio in carico che determina una reazione di forza piede suolo, l'esercizio che determina una forza di reazione articolare, come il rinforzo muscolare, è dimostrato produrre un importante beneficio clinico sulla BMD del rachide lombare, e in misura maggiore, al collo femorale²⁴.

Questo tipo di attività viene anche definito come non d'impatto e può essere svolta in carico (sollevamento pesi) o non in carico (nuoto, bicicletta)¹⁴.

Diversi studi hanno esaminato l'effetto del rinforzo di gruppi muscolari dell'arto superiore e dell'arto inferiore, piuttosto che di gruppi specifici come l'ileopsoas e gli estensori del rachide¹². L'aumento della forza di un gruppo muscolare sembra essere correlato all'aumento di BMD distrettuale e si mantiene nel breve-medio periodo².

In particolare, relativamente all'anca, l'esercizio è efficace sul trocantere se coinvolge i glutei, sul piccolo trocantere se coinvolge l'ileopsoas, e, in accordo agli studi di Kerr e coll.²⁸, sul triangolo di Ward se coinvolge gli adduttori e gli estensori dell'anca. Gli Autori in questo caso hanno concluso che esistono diverse possibili spiegazioni per la diversa efficacia degli esercizi sito-specifici: inserzioni muscolari, differenti pesi/stiramenti o tipo di contrazione, durata e natura dell'esercizio. Allo stesso modo Sinaki e coll.²⁹ hanno dimostrato che la forza dei muscoli dorsali nelle donne osteoporotiche è significativamente ridotta rispetto a quella dei soggetti sani, e che il rinforzo di tali muscoli, con programmi semplici di estensione antigravitaria in posizione prona, possono ridurre il rischio di fratture vertebrali. Dopo due anni di esercizio si assisteva ad una significativa riduzione della perdita della BMD nei soggetti in trattamento e il mantenimento della differenza significativa rispetto ai controlli a otto anni di distanza, pur nella decadenza sia della BMD sia della forza muscolare.

Dalle evidenze raccolte da Zenacker e coll.¹² l'efficacia del training di forza nei siti anca e rachide è correlata all'intensità del training che richiede alti carichi (70-90% di una ripetizione massimale) per 8-10 ripetizioni di 2-3 sets eseguiti almeno per 1 anno 3 volte alla settimana per 45 - 70 minuti a sessione.

Quattro tipi di esercizio in particolare sarebbero in gra-

do di aumentare la densità minerale ossea: 1) squats, leg press, estensione e adduzione dell'anca, estensione del ginocchio e potenziamento degli ischio-crurali 2) salita di scale/ rialzi con pesi, esercizi di salto con pesi, sollevamento di pesi 3) military press, latissimus pull down, seated rowing, and rotating torso 4) esercizi di estensione del tronco con zainetto con pesi, leg press, bench press, flessione del gomito, polso, estensione del gomito, pronosupinazione dell'avambraccio.

Volendo indagare gli effetti gli effetti dose-risposta di un training contro resistenza sulla BMD di donne anziane, Bemben e Bemben³⁰ hanno concluso che il guadagno in BMD a livello del femore prossimale e del rachide lombare è indipendente dall'intensità e dalla frequenza dell'esercizio isotonic con Cybex agli arti superiori e inferiori, e non è diverso negli uomini e nelle donne a livello del femore mentre nelle donne l'effetto è maggiore sul rachide. Va tenuto conto comunque secondo alcuni autori⁶ il fatto che le donne richiedono un'intensità maggiore di esercizio per ottenere risultati sulla massa ossea, che è sempre importante effettuare un allenamento bilanciato tra agonisti e antagonisti, e che la velocità di esecuzione del movimento sia rilevante ai fini di un maggior stimolo osteogenico. Sembra infatti che l'osso in età menopausale possa essere significativamente incrementato da un regime di esercizi di rinforzo con "high-load low repetitions" ma non da un regime di esercizi contro resistenza con "low-load high repetitions". Il picco di carico esercitato sembra essere quindi più importante rispetto al numero di ripetizioni sull'incremento di massa ossea nelle donne in menopausa¹.

Secondo la revisione Cochrane condotta da Howe e coll.¹⁹ il tipo di esercizio più efficace sulla densità minerale ossea del collo del femore è l'esercizio in scarico "high force" (progressive resistance strength training) per gli arti inferiori. Gli esercizi dinamici ad alto impatto in carico (inclusi jogging, salto, corsa, danza e piattaforme vibranti) avrebbero un effetto significativo sulla BMD in due siti, anca e trocantere, rispetto ai gruppi di controllo, ma nessun effetto a livello del collo di femore e della colonna vertebrale.

Anche in questo caso alcuni autori richiamano l'attenzione sugli strumenti di valutazione dell'outcome. Nikander e coll.⁵ sottolineano come l'importanza di usare strumenti diagnostici adeguati sia cruciale nella valutazione degli effetti dell'esercizio sull'osso. Per quanto riguarda la resistenza ossea, l'analisi condotta da Nikander sugli RCT pubblicati che esaminano gli effetti dell'esercizio (definito come esercizio d'impatto sotto carico, contro resistenza o una combinazione di questi) sulla resistenza ossea nelle donne anziane attraverso pQCT, MRI o DXA HSA, non ha trovato un significativo effetto complessivo o eventuali effetti specifici sul sito. In una recente revisione sugli effetti dell'esercizio sulla pQCT²¹ vari tipi di esercizio a basso impatto, ad alto impatto, il Tai chi ed esercizi contro resistenza erano in grado di diminuire la perdita ossea mantenendo la BMD volumetrica corticale e trabecolare.

5.4 Training multicomponente

L'associazione di più tipi di esercizio è spesso utilizzata per contrastare la riduzione della massa ossea. Anche in questo caso i risultati dei suoi effetti non sono sempre concordanti. La recente revisione di Gomez-Cabello e coll.¹ riporta sostanzialmente due studi^{31,32} che dimostrano un notevole miglioramento del BMD a livello del rachide lombare, del collo del femore e del gran trocantere a seguito di programmi comprendenti esercizi di rinforzo muscolare e di impatto. Numerosi altri studi analizzati nella revisione invece riportano risultati meno consistenti con programmi combinati di esercizio aerobico e di rinforzo muscolare, esercizio aerobico, rinforzo muscolare e miglioramento dell'equilibrio, danza e salti, o addirittura nessun risultato rispetto ai gruppi di controllo. Come sempre le differenze metodologiche non permettono di dare indicazioni univoche sul trattamento più indicato. In particolare il valore di BMD iniziale sembra comunque rilevante nel determinare il risultato del programma di esercizio.

La metanalisi condotta da Nikander e coll.⁵ riporta nelle donne in post-menopausa risultati diversi circa gli effetti dell'esercizio.

Mentre un training contro resistenza sembra avere un buon effetto sulla BMD lombare, l'associazione di questo tipo di esercizio con esercizi a impatto basso-moderato come il jogging, il cammino e la salita delle scale è molto più efficace nel preservare il BMD sia a livello lombare che femorale³³. È interessante notare da questa revisione come i programmi di esercizio ad alto impatto più impegnativi come il salto risultano essere efficaci solo quando sono associati ad altri esercizi a basso impatto. Anche Bolan e coll.²³ riportano nella loro revisione sistematica un effetto osteogenico positivo del training contro resistenza da solo o associato a attività di carico ad alto impatto, e ricordano come l'intensità e la non abitualità del tipo di carico siano due elementi fondamentali dell'esercizio per evitare i fenomeni di adattamento e produrre un'azione migliorativa sulla massa ossea piuttosto che di sola limitazione di perdita.

Secondo l'ultima revisione Cochrane¹⁹ la combinazione di più tipologie di esercizio avrebbe un effetto significativo sulla BMD in tre siti: collo del femore, trocantere ma il massimo beneficio si otterrebbe a livello della colonna vertebrale. Anche nella revisione di studi analizzati da Marquez e coll.³⁴ la combinazione di esercizi in carico non ad alto impatto, per il rinforzo muscolare, contro resistenza, aerobici e di equilibrio determinava un incremento della BMD alla colonna lombare e al collo femorale in soggetti anziani. Va tenuto presente comunque che gli esercizi ad alto impatto, ancorché considerati più efficaci, non sono sempre proponibili ai pazienti anziani più deteriorati fisicamente^{34,35}. Secondo uno studio dello stesso gruppo³⁵ anche un programma di esercizio multicomponente a impatto moderato-alto (marciare sul posto, stepping a 120/125 b/m, su una panca di 15 cm, e esercizi di "heel drops" su una superficie rigida) erano in grado di determinare un incremento di BMD al collo femorale in

una popolazione di donne anziane che non avevano mai eseguito programmi di esercizio prima.

5.5 Training con pedane vibranti

La vibrazione dell'intero corpo è un intervento terapeutico recentemente introdotto e che si basa sull'uso di uno stimolo meccanico ad alta frequenza generato da una piattaforma vibrante che stimolerebbe i meccanorecettori dell'osso favorendo l'osteogenesi. I risultati dei numerosi studi inclusi nella revisione sistematica di Gomez-Cabello e coll.¹ concludono che il trattamento con pedana vibrante sembra essere più efficace rispetto alla deambulazione semplice, e di efficacia analoga al training di forza per migliorare la massa ossea in siti specifici (collo femorale e rachide) nelle donne in postmenopausa. Ci sono evidenze inoltre che il trattamento con pedana vibrante sarebbe efficace anche nel miglioramento dell'equilibrio e nella riduzione del rischio di caduta, fattori altrettanto importanti nel paziente osteoporotico per la prevenzione delle fratture. La letteratura analizzata riporta un durata media del training da 6 a 18 mesi con sedute uni o bi settimanali della durata da 4 a 20 minuti, con energia vibratoria verticale o rotatoria, ad una frequenza variabile da 12,6 Hz a 40 Hz con un'ampiezza da 0.7 mm a 12 mm. Tale variabilità nei metodi utilizzati dai vari studi rende però molto difficile trarre una conclusione univoca, indicando l'impossibilità della ricerca corrente di fornire un'indicazione consistente circa la prescrizione ottimale della terapia vibratoria.

Tuttavia una precedente revisione sistematica³⁶ aveva invece dimostrato che, mentre l'uso delle pedane vibranti può migliorare la forza muscolare negli arti inferiori di pazienti anziani, non sembra indurre cambiamenti significativi della densità minerale ossea nelle donne. Analogamente l'analisi effettuata da Cheung e Giangregorio²⁰ di 5 revisioni sistematiche riporta solo un modesto miglioramento clinico del BMD all'anca in donne in post menopausa.

Va ricordato comunque che esistono delle precise controindicazioni al training vibratorio in pazienti con calcoli renali o vescicali, aritmia, gravidanza, epilessia, vertigini, cancro, pacemaker, ipotensione ortostatica non trattata, recenti impianti (articolari, corneali, cocleari etc), chirurgia recente, trombosi acuta o ernia, AR, gravi malattie cardiovascolari, grave diabete e emicrania. Tali patologie, spesso presenti in pazienti anziani, ne limitano in qualche modo la prescrivibilità.

5.6 Esercizio, farmaci, integratori

L'unica revisione che affronta l'efficacia dell'associazione tra esercizio e farmaci è piuttosto inconcludente data la esiguità degli studi disponibili e la loro eterogeneità¹⁹. Tra i singoli studi disponibili non risulta efficace il trattamento combinato di esercizio e soia³⁷, esercizio e antiossidanti³⁸, esercizio e acido alfa linoleico³⁹. L'assunzione di

vitamina D in associazione ad un programma di rinforzo degli estensori del tronco favorirebbe invece il guadagno di forza muscolare nel gruppo di donne in età postmenopausale con meno di 68 anni⁴⁰.

5.7 Prevenzione secondaria

La presa in carico del paziente osteoporotico già fratturato è stata sostenuta da numerose organizzazioni come la International Osteoporosis Foundation e l'American Society of Bone and Mineral Research che hanno formato task forces e lanciato campagne a supporto della disseminazione di informazioni sui programmi di prevenzione secondaria delle fratture. Numerosi sono gli stati che hanno avviato dei servizi integrati per i pazienti con frattura in Australia, Asia, Canda, Regno Unito e Nord America⁴¹. Tutti gli autori sono concordi sulla necessità di un approccio multidisciplinare che tenga conto del trattamento farmacologico per il mantenimento della densità ossea, e programmi di prevenzione delle cadute attraverso l'esercizio, tenendo conto del fatto che l'esercizio ha effetti anche sulla densità ossea⁴². In particolare l'esercizio dovrebbe essere indirizzato a migliorare l'equilibrio e la forza muscolare. Questi pazienti in genere infatti hanno spesso paura di cadere e tendono a limitare l'attività motoria⁷. Nei pazienti osteoporotici con pregresse fratture è comunque indicato un programma di rinforzo degli estensori del rachide, in particolare dopo vertebroplastica⁴³, e di rieducazione propriocettiva per migliorare la postura e l'equilibrio⁴⁴. Una recente revisione Cochrane⁴⁵ conclude che l'esercizio può ridurre il dolore, la forza degli estensori del tronco, la mobilità e la qualità della vita, dopo frattura vertebrale in donne in età postmenopausale ma non ci sono evidenze sugli effetti dell'esercizio sulle fratture incidenti.

Al momento purtroppo per l'inconsistenza di variabili chiave per la misura dell'outcome come gli aspetti cognitivi, la vista, l'equilibrio, le metanalisi sull'intervento terapeutico non farmacologico non forniscono indicazioni sull'esercizio ottimale e sul setting più appropriato per massimizzare la prevenzione delle cadute⁴¹.

5.8 Ruolo dell'Attività Fisica Adattata (AFA)

Per quanto riguarda l'Attività Fisica Adattata (AFA), come riportato nel Piano di Indirizzo per la Riabilitazione, essa non è un'attività riabilitativa, ma di mantenimento e prevenzione, finalizzata a facilitare l'acquisizione di stili di vita utili a mantenere la migliore autonomia e qualità di vita possibile⁴⁶. Da un'AFA svolta con regolarità potranno derivare: miglioramento del cammino, della resistenza allo sforzo, minori difficoltà a compiere le attività della vita quotidiana necessarie per l'autonomia in ambito domestico e fuori casa; essa, inoltre, favorisce ed incentiva la socializzazione, migliorando il tono dell'umore, la motivazione, le relazioni sociali e familiari.

5.9 Conclusioni

In generale dalle meta-analisi su RCT analizzate emergono alcune considerazioni rispetto a linee future di ricerca: 1) necessità di studi per la valutazione degli effetti dell'esercizio più a lungo termine; 2) necessità di studi su pazienti di sesso maschile; 3) necessità di studi che utilizzino criteri di valutazione dell'outcome più sensibili alle variazioni della struttura ossea; 4) inclusione di parametri come la dieta come covariata nell'analisi degli effetti dell'esercizio; 5) necessità di stratificare gli studi sugli effetti dell'esercizio sulla densità minerale ossea in base all'età 6) necessità di comprendere gli effetti del detraining.

Bibliografia

- Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med.* 2012; 1;42(4):301-25.
- Bonaiuti D, Arioli G, Diana G, Franchignoni F, Giustini A, Monticone M, Negrini S, Maini M. SIMFER Rehabilitation treatment guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis. *Eura Medicophys.* 2005;41(4):315-37.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 28;116(9):1094-105.
- Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(11):1985-96.
- Nikander R, Siebanen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimizing bone strength throughout life. *BMC Medicine.* 2010; 8:47
- Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med.* 2009;39(6):439-68.
- Hingorjo MR, Syed S, Qureshi MA. Role of exercise in osteoporosis prevention--current concepts. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(2):78-81. Review.
- Rittweger J. Can exercise prevent osteoporosis? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006 ; (2):162-6. Review.
- Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interv Aging.* 2009;4:121-36 Review.
- Gronholz MJ. Prevention, diagnosis, and management of osteoporosis-related fracture: a multifactorial osteopathic approach. *J Am Osteopath Assoc.* 2008;108(10):575-85. Review.
- Wallace BA, Cumming RG Systematic Review of randomized Trials of the effect of exercise on bone mass in pre and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2000, 67:10-18
- Zehacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in postmenopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther.* 2007;30(2):79-88.
- Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, Davison KS, Berger C, Forsmo S, Zhou W, Kreiger N, Prior JC; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Physical activity, body mass index and bone mineral density--associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone.* 2012;50(1):401-8.
- Morseth B, Emaus N, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Jørgensen L. Leisure time physical activity in adulthood is positively associated with bone mineral density 22 years later. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(5):325-31.

15. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filippini P, Fiore E, Frediani B, Giannini S, Gonnelli S, Isaia GC, Luisetto G, Mannarino E, Marcocci C, Masi L, Mereu C, Migliaccio S, Minisola S, Nuti R, Rini G, Rossini M, Varenna M, Ventura L, Bianchi G. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi (SIOMMMS) Reumatismo, 2009; 61(4):1-25
16. Bean JF, Vora A, Frontera WR. Benefits of exercise for community-dwelling older adults. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85(7 Suppl 3):S31-42; quiz S43-4. Review.
17. Forwood MR, Larsen JA Exercise recommendations for osteoporosis. A position statement of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Australian Family Physician, Vol. 29, No.8, 2000, pages 761-764.
18. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3).
19. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 6;(7).
20. Cheung AM, Giangregorio L. Mechanical stimuli and bone health: what is the evidence? Curr Opin Rheumatol. 2012;24(5):561-6.
21. Polidoulis I, Beyene J, Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and strength in postmenopausal women--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2012;23(1):39-51.
22. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1802-22.
23. Bolam KA, van Uffelen JG, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: A systematic review. Osteoporos Int. 2013; 4.
24. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskeletal Disorders. 2012; 13:177
25. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int. 2008;19(2):139-46.
26. Blake H, Hawley H. Effects of Tai Chi exercise on physical and psychological health of older people. Curr Aging Sci. 2012;5(1):19-27. Review.
27. Wayne PM, Kiel DP, Buring JE, Connors EM, Bonato P, Yeh GY, Cohen CJ, Mancinelli C, Davis RB. Impact of Tai Chi exercise on multiple fracture-related risk factors in post-menopausal osteopenic women: a pilot pragmatic, randomized trial. BMC Complement Altern Med. 2012; 30:12:7.
28. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site specific and load-dependent. J Bone Miner Res 1996;11(2):218-25.
29. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. Bone. 2002; 30(6): 836-41.
30. Bemben DA, Bemben MG. Dose-response effect of 40 weeks of resistance training on bone mineral density in older adults. Osteoporos Int. 2011;22(1):179-86
31. Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, Häberle L, Kalender WA. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors, and health care costs in older women: the randomized controlled senior fitness and prevention (SEFIP) study. Arch Intern Med. 2010; 25;170(2):179-85.
32. Kukuljan S, Nowson CA, Bass SL, Sanders K, Nicholson GC, Seibel MJ, Salmon J, Daly RM. Effects of a multi-component exercise program and calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone mineral density in older men: a randomised controlled trial. Osteoporos Int. 2009;20(7):1241-51.
33. Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. J Bone Miner Metab. 2010;28(3):251-67.
34. Marques EA, Mota J, Machado L, Sousa F, Coelho M, Moreira P, Carvalho J. Multicomponent training program with weight-bearing exercises elicits favorable bone density, muscle strength, and balance adaptations in older women. Calcif Tissue Int. 2011;88(2):117-29.
35. Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Age (Dordr). 2012;34(6):1493-515.
36. Lau RW, Liao LR, Yu F, Teo T, Chung RC, Pang MY. The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2011;25(11):975-88.
37. Evans EM, Racette SB, Van Pelt RE, Peterson LR, Villareal DT. Effects of soy protein isolate and moderate exercise on bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. Menopause. 2007;14(3 Pt 1):481-8.
38. Chuin A, Labonté M, Tessier D, Khalil A, Bobeuf F, Doyon CY, Rieth N, Dionne IJ. Effect of antioxidants combined to resistance training on BMD in elderly women: a pilot study. Osteoporos Int. 2009;20(7):1253-8.
39. Cornish SM, Chilibeck PD. Alpha-linolenic acid supplementation and resistance training in older adults. Appl Physiol Nutr Metab. 2009;34(1):49-59.
40. Hara S, Kishimoto KN, Okuno H, Tanaka M, Saito H, Oizumi A, Itoi E. Effects of alfacalcidol on back extensor strength gained through back extensor exercise in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Phys Med Rehabil. 2013;92(2):101-10.
41. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC. Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore. Osteoporos Int. 2013 Apr 25. [Epub ahead of print]
42. Gaboury I, Corriveau H, Boire G, Cabana F, Beaulieu MC, Dagenais P, Gosselin S, Bogoch E, Rochette M, Filiatrault J, Laforest S, Jean S, Fansi A, Theriault D, Burnand B. Partnership for fragility bone fracture care provision and prevention program (P4Bones): study protocol for a secondary fracture prevention pragmatic controlled trial. Implement Sci. 2013; 24;8:10.
43. Huntoon EA, Schmidt CK, Sinaki M. Significantly fewer refractures after vertebroplasty in patients who engage in back-extensor-strengthening exercises. Mayo Clin Proc. 2008; 83(1):54-7.
44. Lin JT, Lane JM. Rehabilitation of the older adult with an osteoporosis-related fracture. Clin Geriatr Med. 2006;22(2):435-47;
45. Giangregorio LM, MacIntyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 31;1.
46. Gruppo di Lavoro sulla Riabilitazione Piano d'indirizzo per la Riabilitazione Ministero della Salute Supplemento ordinario n. 60 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 50 ALLEGATO A

RACCOMANDAZIONI

- Il cammino, come intervento isolato, non è in grado di modificare la perdita di densità minerale ossea (A). Tuttavia, nell'ambito di un programma di mantenimento dello stato di salute in generale è consigliabile camminare per almeno 30 minuti al giorno (E).
- Il training aerobico e in particolare il cammino a elevata intensità e velocità, intervallato da jogging, salita delle scale, stepping, è in grado di limitare la riduzione della densità ossea (A).
- Il training di forza determina un incremento della densità ossea sito specifica, in particolare al collo del femore e al rachide, che si mantiene nel breve-medio periodo. Si consigliano almeno 3 sessioni alla settimana per un anno (A).
- Il training multicomponente che includa esercizi in carico ad impatto moderato-alto, di rinforzo muscolare, contro resistenza, e di equilibrio hanno effetto positivo sia sul femore che sul rachide lombare (A).
- Il training con pedane vibranti ha efficacia dubbia nel miglioramento della densità ossea in siti specifici come il collo del femore e il rachide. Si raccomanda di considerare le controindicazioni (A).
- L'attività fisica regolare riduce il rischio di sviluppare un gran numero di malattie e condizioni croniche ed è utile nel trattamento di numerose patologie (B).
- Data l'efficacia dell'esercizio sul metabolismo dell'osso e la comorbilità complessa degli anziani, i programmi di AFA sono loro utili quando si adatta un idoneo programma AFA alla funzione residua dell'anziano stesso (E1).

6. Trattamento dell'osteoporosi

6.1 L'approccio nutrizionale

L'osso è un organo metabolicamente attivo: è caratterizzato da un'intensa attività cellulare che ne promuove un continuo rimodellamento grazie al riassorbimento di tessuto da parte degli osteoclasti e la neo-formazione di matrice ossea da parte degli osteoblasti. L'equilibrio di questo processo è strettamente dipendente da alcuni fattori quali l'età, gli ormoni, l'introito di calcio¹.

Tra i vari nutrienti necessari per il metabolismo dell'osso e la densità ossea, il calcio è tra i più documentati e il suo effetto è stato approfonditamente studiato: un adeguato introito di calcio incrementa la densità della matrice ossea nei bambini e adolescenti, la mantiene negli adulti, ne rallenta la deprivazione nelle donne in post-menopausa².

Analogamente, la vitamina D gioca un ruolo fondamentale per la salute dell'osso: un suo deficit può far precipitare o esacerbare condizioni di osteopenia e osteoporosi, causando osteomalacia, debolezza muscolare, aumento del rischio di frattura³. La popolazione anziana è interessata da una perdita ossea annua età dipendente in entrambi i sessi dello 0,5-1%. Vi sono evidenze che attestano che lo stile di vita, l'introduzione di calcio e vitamina D con la dieta e l'esercizio fisico contribuiscono a diminuire questa riduzione della densità ossea età dipendente⁴.

Complessivamente, in Italia si registra un introito di calcio insufficiente⁵⁻⁶ e una alta incidenza di ipovitaminosi D, in special modo in età senile e nei mesi invernali⁷⁻¹¹.

6.2 Alimenti influenzanti il metabolismo osseo

Molti studi evidenziano una correlazione tra le abitudini alimentari e l'osteoporosi, in particolare tra l'introito giornaliero di calcio, una diminuzione della densità ossea e il rischio di fratture osteoporotiche¹²⁻¹⁵. La dieta, un fattore di rischio modificabile dell'osteoporosi, gioca un ruolo importante nell'accrescimento dello scheletro e nel mantenimento della massa ossea. L'influenza della dieta inizia già durante l'infanzia: anche il latte materno può influenzare l'osso nella sua formazione. Adeguate abitudini alimentari e un corretto introito di calcio, vitamina D, frutta e verdura hanno un'influenza positiva sulla salute dell'osso, mentre un introito calorico eccessivo e un elevato consumo di alcol predispongono ad una minore massa ossea e maggiore rischio di fratture¹⁶.

6.2.1 Fonti di calcio

La principale fonte di calcio è rappresentata dal latte e dai suoi derivati, nonostante, seppur in misura minore, sia

presente anche in salmone, mandorle, verdure come spinaci, cavolo, rapa. La dose raccomandata di calcio è di 1200 mg/die¹⁷.

Alcuni studi documentano una correlazione tra il basso consumo di prodotti caseari e la diminuzione della massa ossea, in quanto i prodotti caseari stessi forniscono quotidianamente dal 60 al 70% del fabbisogno giornaliero di calcio¹⁸⁻²¹. Tuttavia, rispetto al consumo di solo latte quale fonte di calcio, i dati presenti in letteratura suggeriscono che non sia sufficiente per diminuire il rischio di frattura. Infatti in una recente meta-analisi di Bischoff-Ferrari *et al.* non si evidenzia una riduzione delle fratture dell'anca attraverso l'introito di latte in uomini e donne²². Tale evidenza viene segnalata già nel 2005 in una meta-analisi condotta da Kanis *et al.*, dove viene riscontrato il fatto che non vi sia una correlazione significativa tra l'assunzione giornaliera di latte e il rischio di frattura dell'anca²³.

6.2.2 Fonti di vitamina D

La vitamina D è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre trascurabile è la quota di vitamina D in alcuni grassi vegetali. È da segnalare il fatto che l'assunzione di cibi ricchi di vitamina D si riduce con l'aumentare dell'età per il timore di incidere sul rischio cardiovascolare⁸.

6.2.3 Altri alimenti favorevoli

Secondo una review sistematica anche gli acidi grassi omega-3 giocano un ruolo favorevole per la salute dell'osso in quanto in grado agire sul suo metabolismo²⁴.

In particolare, gli acidi grassi omega-3 inducono una "down-regulation" delle citochine pro-infiammatorie e proteggono l'osso dalla perdita di tessuto attraverso la inibizione della attivazione degli osteoclasti e il riassorbimento osseo stesso²⁵.

Secondo un ricco contributo presente in letteratura, molte altre vitamine e minerali sono associati positivamente alla salute della matrice ossea, a prescindere dai livelli di vitamina D e calcio. Esempi di queste vitamine e minerali influenzanti il metabolismo osseo sono: magnesio, silicio, vitamina K, bario²⁶⁻³⁰.

È stata ipotizzata in passato l'utilità del consumo di alimenti ad alto contenuto di potassio e/o alcali, contrapponendoli a quelli che sbilanciano l'equilibrio acido-base a favore della parte acida, come carne e cereali. Tuttavia questi studi sono stati smentiti da alcune recenti review^{31,32}.

6.2.4 Alimenti sfavorevoli

Vi sono alcuni nutrienti considerati sfavorevoli per l'omeostasi ossea, tra cui la vitamina A e il retinolo, a causa dei loro effetti sull'attività degli osteoclasti e della vitamina D³¹.

Sebbene un apporto moderato di alcol può costituire un effetto protettivo, un consumo eccessivo può essere un importante fattore di rischio per l'omeostasi ossea. Le citochine rappresentano i mediatori principali di questo meccanismo dannoso³³. Si può stimare una soglia in quanto il rischio non aumenta per l'introito di 2 U o meno di alcol al giorno³⁴.

6.3 Fortificazione degli alimenti

Al fine di ovviare ad uno stato di ipovitaminosi diffuso nella popolazione generale, molti Paesi hanno optato per una supplementazione eseguita attraverso la fortificazione degli alimenti³⁵⁻³⁶. Negli Stati Uniti, ad esempio, alimenti fortificati, come latte, yoghurt, burro, margarina, formaggio, succo d'arancia, pane, cereali, costituiscono una importante risorsa di vitamina D³⁷. Inoltre, in Finlandia l'impatto nazionale di una fortificazione degli alimenti con vitamina D, latte e margarina nello specifico, ha prodotto in bambini e ragazzi aumenti dei valori sierici di 25(OH)D³⁸⁻³⁹. Una recente meta-analisi, sulla base della considerazione di 16 studi controllati randomizzati condotti in diverse parti del mondo, evidenzia come il consumo di alimenti arricchiti di vitamina D determini un aumento dose-dipendente dei valori di 25(OH)D sierica⁴⁰. Tra gli studi considerati nella meta-analisi, 4 hanno riportato inoltre un miglioramento significativo della densità minerale ossea e degli indici di turnover osseo proprio grazie alla fortificazione degli alimenti⁴¹⁻⁴⁴. Tale affermazione è rafforzata da un altro studio i cui risultati depongono a favore di una supplementazione di calcio e vitamina D nel ridurre significativamente il turnover osseo in donne in post-menopausa. In questo caso è stato utilizzato latte arricchito (1000 mg/die di calcio; 5 mg di 25(OH)D3) con l'aggiunta o meno di vitamina K (80 mg/d). La fortificazione di vitamina K migliora lo stato vitaminico senza tuttavia offrire un valore aggiunto significativo sul turnover osseo⁴⁴.

Secondo quanto emerge in letteratura, quindi, il cibo può rappresentare un veicolo appropriato per fornire una supplementazione aggiuntiva di calcio, vitamina D ed altri minerali, soprattutto se si considera che è più facile seguire una dieta appropriata rispetto ad una supplementazione farmacologica.

Paradossalmente, come indicato da uno studio di Van der Wielen *et al.*, l'ipovitaminosi D è più comune tra le popolazioni che vivono in zone soleggiate del Mediterraneo rispetto a quelle nordiche dove l'esposizione solare è assai limitata. La fortificazione degli alimenti, insieme ad un elevato consumo di pesce, e un uso maggiore di supplementazione spiegano l'origine della minor prevalenza di ipovitaminosi D nei Paesi del nord Europa⁴⁵.

In Italia i cibi non vengono addizionati in vitamina D, pertanto la correzione del deficit è affidata esclusivamente alla supplementazione farmacologica⁸. I futuri programmi di prevenzione dell'ipovitaminosi dovrebbero tener conto di tali considerazioni.

6.4 La vitamina D

Nei paesi occidentali l'accumulo di vitamina D deriva principalmente da due fonti: la produzione endogena cutanea stimolata dai raggi solari, che partecipa per l'80% del fabbisogno, e l'assunzione orale (sotto forma di vitamina D2 o D3), che garantisce il restante 20%⁴⁶.

La forma metabolicamente attiva della vitamina, 1,25-didrossicolecalciferolo [1,25(OH)2D3], che espleta le azioni biologiche sul metabolismo osseo, è ottenuta attraverso vari step. Innanzitutto il 7-deidrocolesterolo viene convertito a livello cutaneo in vitamina D3⁴⁷: questo passaggio necessita dell'irradiazione da parte dei raggi solari di tipo UVB⁴⁸⁻⁴⁹. La vitamina D3, sia quella derivante dalla produzione endogena che quella assunta con la dieta, viene attivata enzimaticamente a 1,25(OH)2D3, dapprima a livello intraepatico (25(OH)2D3), poi in altri tessuti, in particolar modo nei tubuli renali (1,25(OH)2D3)⁸.

Nella pratica clinica, al fine di monitorare lo stato vitaminico del paziente, la forma di vitamina dosabile nel sangue è la 25(OH)2D3, che costituisce un buon indice delle riserve corporee. Il valore di 25(OH)2D3 varia in base a criteri stagionali con un incremento dello stesso rilevabile in estate a fronte di valori minimi registrabili nei mesi invernali. Questa escursione è strettamente dipendente dalla minore o maggiore esposizione solare⁴⁹.

6.4.1 Valore soglia di vitamina sierica

Attualmente non vi è pieno accordo rispetto al valore ottimale di vitamina D sierica. L'Endocrine Society's Endocrine Practice Guidelines on Vitamin D ha definito un cut off di sufficienza vitaminica al di sopra dei 30–100 ng/mL, mentre ha considerato insufficiente un valore che si attesta tra 21–29 ng/mL⁵⁰; il deficit vero e proprio è stato riservato a valori inferiori a 20 ng/mL⁵⁰. Questi dati derivano dalla clinica, ovvero dalla valutazione dello stato di salute dell'osso. Altri autori considerano quale valore ottimale di vitamina D, il valore che sopprime maggiormente il livello ematico di PTH: questo valore è situato tra 12,8–20 ng/ml e tra 27,2–30 ng/ml, a seconda dell'approccio analitico considerato⁵¹.

Il gruppo di esperti dell'International Osteoporosis Foundation (IOF) ha inoltre stimato in 30 ng/ml (75 nmol/L) il livello sierico di vitamina D ritenuto sufficiente per la prevenzione delle fratture vertebrali e non per gli individui anziani⁵².

Non è quindi ancora possibile definire un valore soglia condiviso per la concentrazione sierica minima di vitamina D, ad oggi stabilito ad un valore di 32 ng/ml⁸.

Tuttavia, in considerazione del fatto che il fabbisogno di vitamina D aumenta con l'avanzare dell'età⁵³, che in Italia l'introduzione dietetica di calcio e vitamina D non è elevata^{54,6} e che il rischio di intossicazione da vitamina D è considerato basso, si possono ad oggi considerare accettabili i valori proposti da Holick nel 2007:

Stato vitaminico	nmol/L	ng/ml
Carenza	<50	<20
Insufficienza	50-75	20-30
Eccesso	>250	>100
Intossicazione	>375	>150

6.4.2 Prevalenza dell'ipovitaminosi

La prevalenza dell'ipovitaminosi, che ha assunto carattere pressoché pandemico, spiega il grande interesse e gli sforzi della ricerca che ha mostrato in questi anni la letteratura a livello mondiale.

L'insufficienza di vitamina D infatti è una condizione comune in tutto il mondo. La prevalenza del deficit è ovviamente subordinata al valore di vitamina sierica che viene considerato come soglia.

La prevalenza del deficit di vitamina D nella popolazione di donne in postmenopausa, caucasiche e nordamericane è del 52% per valori inferiori a 30 ng/ml e del 18% per valori inferiori a 20 ng/ml⁵⁵.

Secondo una recente review, tra le donne europee di etnia caucasica la prevalenza di una lieve insufficienza vitaminica [21–29 ng/mL] è del 23,6 %, del deficit di vitamina D [< 20 ng/mL] è del 70,1%, mentre il 14,3 % dei soggetti presenta un valore ancora minore [< 10 ng/mL]⁵⁶.

Si stima che sia deficitario il 62% delle donne in postmenopausa in India [5-20 ng/ml]⁵⁷.

Nella popolazione asiatica, considerando il cut off di < 30 ng/mL (75 nmol/L), la prevalenza si attesta intorno al 47% in Thailandia, al 49% in Malaysia, al 90% in Giappone e al 92% in Corea del Sud⁵⁸.

Infine, secondo una recente review, i valori di vitamina sierica al di sotto di 30 ng/mL (75 nmol/L) sono risultati prevalenti in numerose macroregioni valutate in tutto il mondo (Asia, Europa, Medio Oriente, Africa, America Latina, Nord America, e Oceania), mentre un deficit inferiore ai 10 ng/mL (25 nmol/L) è risultato più comune in Asia e nel Medio Oriente, pur con notevoli variazioni regionali. Secondo gli autori, i fattori che probabilmente ne influenzano la prevalenza sono: l'età avanzata, il sesso femminile, la latitudine, la stagione invernale, la maggior pigmentazione cutanea, la minor esposizione solare, le abitudini dietetiche, l'assenza di alimenti fortificati⁵⁹. La maggiore pigmentazione cutanea influisce sullo stato vitaminico in quanto determina una minor produzione di vitamina D in risposta all'esposizione solare⁶⁰.

Altri dati si attestano su una media di 64% di donne con livelli sierici < 30 ng/ml, considerando una popolazione a diverse latitudini (Europa, Medio Oriente, Australia, Asia, America Latina)⁶¹.

6.4.3 Effetti della vitamina D

L'azione della vitamina D si esplica attraverso il legame con specifici recettori (VDR), sia nucleari che cellulari, disposti in molti tessuti. Il metabolita attivo 1,25(OH)₂D aumenta sia l'assorbimento intestinale di calcio, sia la produzione da parte degli osteoblasti di varie proteine, tra cui l'osteocalcina, necessaria per il mantenimento dell'omeostasi ossea. L'attivazione degli osteoclasti è promossa invece dalla produzione di RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B-ligand). A livello del muscolo, la vitamina D facilita il trofismo delle fibre muscolari con la produzione di specifiche proteine e ne aumenta la contrattilità attraverso la sua azione permissiva sull'entrata del calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico⁸.

Ne deriva come la carenza di vitamina D si ripercuota negativamente sull'equilibrio omeostatico dell'osso. In particolare, una sua riduzione sierica, inficia la capacità dell'organismo di assorbire calcio a livello intestinale. Ciò ha come conseguenza l'aumentata espressione di paratormone (PTH), grazie ad un sensibile sistema recettoriale del calcio sierico⁶².

A sua volta il PTH ripristina i valori ottimali di calcio ematico favorendone il riassorbimento dai tubuli renali e stimolando la produzione di vitamina D attiva. Il PTH stimola inoltre la conversione di monociti ad osteoclasti, i quali liberano nel sangue il calcio dalle riserve di idrossiapatite dell'osso, deprivandolo quindi della sua massa complessiva. Un'altra azione del PTH, è data dalla regolazione del riassorbimento di fosforo dai tubuli renali, con una conseguente alterazione del rapporto calcio-fosforo che induce un difetto di mineralizzazione del collagene depositato nella matrice ossea⁶³.

6.4.4 Supplementazione

Il corretto approccio da tenersi al fine di gestire adeguatamente lo stato vitaminico, si avvale di una attenta valutazione dei parametri clinico-anamnestici, considerando ad esempio i tempi e le modalità di esposizione al sole. Ad esempio nei pazienti giovani di età < 60 anni, un'esposizione solare normale (una vacanza al mare/anno e 20-30 min/die di attività all'aria aperta) può permettere di sovrassedere al controllo ematico di vitamina D^{56,64}.

Per gli individui anziani invece, fatta eccezione per i casi in cui periodi prolungati di soggiorno al mare garantiscano un'ampia esposizione solare, è opportuno supplementare la vitamina D in base ai valori sierici di partenza.

Il raggiungimento e il mantenimento di un livello ottimale sierico di 25(OH)D, considerato ad un valore di 75 nmol/L (30 ng/mL), è stato avanzato da alcuni studi che suggerivano una supplementazione tra le 800 e 1600 UI al giorno⁶⁵.

Recentemente questo dosaggio è stato incrementato da alcune review di RCT in doppio cieco condotti su pazienti con deficit o insufficienza vitaminica, secondo cui è necessario assumere tra le 1.800 e le 4.000 UI di vitamina D al

giorno. I dosaggi sopraindicati non hanno documentato un rischio aumentato di effetti da intossicazione⁶⁶⁻⁶⁷.

In media, si può attestare il fabbisogno giornaliero di vitamina D a circa 1.500-2.300 UI/die, valutando caso per caso le necessità del paziente che possono influire sul fabbisogno, come l'età, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio⁸.

Le somministrazioni possono avvenire con cadenza giornaliera, tuttavia la lunga emivita del 25(OH)D a seguito della somministrazione di calciferolo⁶⁸, ne permette un'assunzione ad intervalli prolungati: in boli settimanali, mensili o anche annuali. In questi ultimi casi, secondo alcuni autori, si renderebbe necessario assumere una dose cumulativa annua maggiore rispetto al corrispettivo giornaliero⁶⁹. Bisogna tener conto, che la somministrazione diradata nel tempo, con intervalli anche solo settimanali, offre un maggior vantaggio in termini di compliance rispetto all'assunzione giornaliera⁷⁰⁻⁷².

In base al livello di vitamina D sierica di partenza è stata recentemente proposta da una rivisitazione dell'Institute of Medicine (IOM) una supplementazione secondo questa suddivisione:

Vitamina D sierica iniziale tra 20 e 30 ng/ml (insufficienza):

La supplementazione giornaliera di vitamina D consigliata in un paziente con uno stato di insufficienza può essere riassunta nel seguente schema⁷³:

1. 400 UI/die fino ad 1 anno di vita
2. 600 UI/die fino ai 70 anni (anche durante gravidanza e allattamento)
3. 800 UI/die dopo i 70 anni

I dosaggi suddetti, tuttavia, seppur sufficienti a garantire un livello di 50 nmol/L di vitamina D sierica, non consentono il raggiungimento del valore vitaminico considerato raccomandabile (75-80 nmol/L): sembrano pertanto ancora bassi per i paesi come l'Italia, dove lo stato carenziale è notevole⁵⁵.

Pertanto nella popolazione anziana è ritenuto ragionevole somministrare empiricamente una dose di 600-1000 UI/die, tranne nei casi in cui vi siano controindicazioni.

Inoltre per i soggetti con età superiore a 70 anni, per i quali il rischio di carenza vitaminica è prossimo al 100%, è giustificato e lontano dai rischi di sovradosaggio un trattamento con un bolo unico 300.000 UI nei mesi invernali, seguito da 1.000 UI/die (o equivalenti settimanali o mensili)⁸.

Valori di vitamina D sierica <20 ng/ml (carenza):

Per regolarizzare velocemente la carenza vitaminica e mantenerla nel tempo, sembra essere efficace e poco rischiosa la supplementazione secondo lo schema che prevede un bolo ad alto dosaggio seguito da una dose di mantenimento^{74,75}.

Lo schema di trattamento è formulato in base al valore di 25(OH)D sierica di partenza e può seguire le seguenti indicazioni⁸:

Diversi studi hanno testato la validità di somministrazioni in bolo unico per stati di carenza vitaminica D, con dosaggi che variavano da 100.000 UI a 600.000 UI a se-

conda del protocollo. Questi lavori hanno ottenuto buoni risultati mantenendo i livelli di vitamina D al di sopra della soglia per periodi medi di 2-3 mesi⁷⁶⁻⁷⁹.

La risposta alla supplementazione vitaminica, intesa come incremento dei livelli sierici di vitamina D, varia in base a:

- livello sierico di partenza del singolo individuo: ad esempio per un apporto di 100 UI/die si ha un incremento di 2,75 nmol/l per bassi livelli di partenza, contro un aumento di 1,75 nmol/l per livelli di partenza vicini all'ottimale⁸⁰.
- BMI: l'incremento è minore nei soggetti con elevato BMI, rispetto a quello in soggetti con valori normali^{81,82}.

Al contrario, né l'apporto di calcio con la dieta, né l'età influiscono su questa risposta, a parità di livello sierico di vitamina D di partenza⁵⁴.

Le due forme di vitamina D disponibili per la supplementazione sono la D2 (ergocalciferolo) e la D3 (colecalfiferolo). Secondo alcuni autori sarebbero equamente efficaci⁸³, mentre secondo altri sarebbe vantaggioso l'utilizzo di D3⁸⁴ sia nella formulazione per os che nel preparato per iniezione intramuscolare, come suggerito dallo studio di Romagnoli et. al.⁷⁷. Altri lavori in letteratura depongono a favore della vitamina D3, evidenziando come con essa si ottengano incrementi delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D maggiori rispetto a quelli ottenuti con la vitamina D2, verosimilmente a causa della maggior clearance della vitamina D2 oltre che ad altri meccanismi ancora^{85,86}.

Rispetto alla via di somministrazione, è consigliabile optare per la via orale, la quale ha mostrato miglior efficacia nel riequilibrare la carenza, riservando la somministrazione intramuscolare ai casi di malassorbimento intestinale^{8,77}.

INTOSSICAZIONE DA VITAMINA D

L'intossicazione da vitamina D è un'evenienza estremamente rara³. Tuttavia una eccessiva somministrazione di vitamina D può causare sintomi da intossicazione quali ipercalcemia e deterioramento della funzionalità renale. Secondo recenti lavori un dosaggio complessivo fino a 4.000 UI al giorno risultano sicuri dopo i 9 anni di età.^{8,87} Bisogna sottolineare che vi sono condizioni che meritano una grande cautela nell'individuare il dosaggio vitaminico: granulomatosi ed iperparatiroidismo. In questi casi, infatti, si verifica una abnorme conversione della 25(OH)D nel metabolita attivo 1,25(OH)2D, e si raccomandano dosaggi minori e monitoraggi periodici dello stato vitaminico⁸.

Bibliografia

1. Advani S, Wimalawansa SJ. Bones and nutrition: Common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:187-92.
2. Stransky, L.Rysava. Nutrition as Prevention and treatment of Osteoporosis. *Physiol Res* 58(Suppl.1): S7-S11, 2009

3. Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
4. Review Caryl A. Nowson. Prevention of Fractures in Older People with Calcium and Vitamin D. *Nutrients* 2010, 2, 975-984; doi:10.3390/nu2090975
5. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 2008; 42: 267-70.
6. Rossini M, Mattarei A, Braga V, Viapiana O, Zambarda C, Benini C, *et al.* Risk factors for hip fracture in elderly persons. *Reumatismo*. 2010; 62: 273-82.
7. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, *et al.* 25(OH) D serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1414-9
8. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63(3):129-147.
9. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, *et al.* Longitudinal Evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1026-30.
10. Giusti A, Barone A, Razzano M, Pizzonia M, Oliveri M, Palummeri E, *et al.* High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D in hospitalized elderly with and without hip fracture. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 809-13. -85.
11. Passeri G, Pini G, Troiano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, *et al.* Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5109-15.
12. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P (2006) Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: a clinical update. *J Intern Med* 259:539-552.
13. Heaney RP (2000) Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 19:83S-99S.
14. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP (2003) Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 77:257-265.
15. Fardellone P, Cotte FE, Roux C, Lespessailles E, Mercier F, Gaudin AF (2010) Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. *Joint Bone Spine* 77:154-158.
16. Silvina Levis, Violet S. Lagri. The role of diet in osteoporosis prevention and management. *Curr Osteoporos Rep* DOI 10.1007/s11914-012-0119-y 2012.
17. Charles T. Price*, Joshua R. Essential Nutrients for Bone Health and a Review of their Availability in the Average North American Diet. Langford and Frank A. Liporace. *The Open Orthopaedics Journal*, 2012, 6, 143-149.
18. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P (2006) Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: a clinical update. *J Intern Med* 259:539-552
19. Heaney RP (2000) Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 19:83S-99S
20. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP (2003) Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 77:257-265
21. Fardellone P, Cotte FE, Roux C, Lespessailles E, Mercier F, Gaudin AF (2010) Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. *Joint Bone Spine* 77:154-158.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB, Kiel DP, Burckhardt P, Henschkowski J, Spiegelman D, Li R, Wong JB, Feskanich D, Willett WC (2011) Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res* 26:833-839.
23. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, Mc Closkey E, Mellstrom D, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* 16:799-804.
24. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. Tonya S. Orchard, Xueliang Pan, Fern Cheek, Steven W. Ing and Rebecca D. Jackson. 2012.
25. Diet, nutrition and bone health. Miggiano GA, Gagliardi L, *Clin Ter* 2005 Jan-Apr;156(1-2):47-56. Academy of Sciences. A Report of the Panel on. Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: National Academy Press 2001.
26. Jugdaosingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 297-307.
27. Launius B, Brown PA, Cush EM, Mancini MC. Osteoporosis: the dynamic relationship between magnesium and bone mineral density in heart transplant patients. *Crit Care Nurs Q* 2004; 27(1): 96-100.
28. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med* 2003. 24(1-3): 27-37.
29. Rude R, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(2): 131-41.
30. Bonjour JP. Nutritional disturbance in acid-base balance and osteoporosis: a hypothesis that disregards the essential homeostatic role of the kidney. *Br J Nutr*. 2013 Apr 4:1-10.
31. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo JR, Luque de Castro MD, Holick MF, Quesada-Gómez JM. Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2013; 8(1-2):124.
32. Fini M, Role of obesity, alcohol and smoking on bone health. Review 2012.
33. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, *et al.* Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737-42.
34. Calvo MS, Whiting SJ Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in populations with special needs. *J Nutr*. 2006;136:1135-9.
35. Lamberg-Allardt C Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:33-8.
36. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr*. 2005;135:310-6.
37. Laaksi IT, Ruohola JP, Ylikomi TJ, Auvinen A, Haataja RI, Pihlajamaki HK, Tuohimaa PJ. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:1035-8.
38. Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E. Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in 4-year-old children. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:123-8.
39. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Food Fortification 1,2,3 2012. Lucinda J. Black⁴, Kelly M. Seamans⁴, Kevin D. Cashman^{4,5}, and Mairead Kiely⁴.
40. Chee WS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y, Chan YM. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int*. 2003;14:828-34.
41. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21:397-405.
42. Kruger MC, Schollum LM, Kuhn-Sherlock B, Hestiantoro A, Wijanto P, Li-Yu J, Agdeppa I, Todd JM, Eastell R. The effect of a fortified milk drink on vitamin D status and bone turnover in postmenopausal women from South East Asia. *Bone*. 2010;46:759-67.
43. Manios Y, Moschonis G, Panagiotakos DB, Farajian P, Trovas G, Lyrakis GP. Changes in biochemical indices of bone metabolism in post-menopausal women following a dietary intervention with fortified dairy products. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22:156-65.
44. Marlena C. Kruger, Ph.D.a, Christine L. Booth, M.Sc.a, Jane Coad, Ph.D.a, Linda M. Schollum, Ph.D.b, Barbara Kuhn-Sherlock, Ph.D.b, and Martin J. Shearer, Ph.D., MRCPath.c Effect of calcium fortified milk supplementation with or without vitamin K on biochemical markers of bone turnover in premenopausal women. *Nutrition* 22 (2006) 1120-1128
45. van der Wielen, R.P., Lowik, M.R., van den Berg, H., de Groot,

- L.C., Haller, J., Moreiras, O. & Van Staveren, W.A. (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346, 207–210.
46. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075–81.
 47. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87–98.
 48. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, Editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 92–98.
 49. Lamberg-Allardt C. Vitamin D intake, sunlight exposure and 25-hydroxyvitamin D levels in the elderly during one year. *Ann Nutr Metab* 1984;28:144–50.
 50. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, treatment & prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911–1930.
 51. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, Harris SS, Burt VL, Carriquiry AL, Picciano MF (2010) Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr*. doi:10.3945/jm.109.116681.
 52. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et al*. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151–4.
 53. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 2008; 42: 267–70.
 54. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14: 577–82.
 55. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT *et al*. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3215–3224.
 56. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo JR, Luque de Castro MD, Holick MF, Quesada-Gómez JM. Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2013; 8(1-2):124.
 57. Narula R, Tauseef M, Ahmad IA, Agarwal K, Ashok A, Anjana A. Vitamin d deficiency among postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(2):336–8.
 58. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(1):99–106.
 59. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20:1807–1820.
 60. Dawson-Hughes B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1763S–6S. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Eehreb L, Maalouf G *et al*. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006; 260:245–254.
 62. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Klfor O, *et al*. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
 63. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013; S1568-9972(13)00040-2.
 64. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, *et al*. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009; 45: 423–6.
 65. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713–716.
 66. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121–32.
 67. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Ster Biochem Mol Bio* 2004; 89-90: 575-9.
 68. Wu F, Staykova T, Horne A, Clearwater J, Ames R, Mason B, Orr-Walker B, Gamble G, Scott M, Reid I. Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *N Z Med J*. 2003 Aug 8;116(1179):U536.
 69. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19: 663–71.
 70. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, James G, Girardello S, Adami S. La correzione dell'ipovitaminosi D nel lungo termine: confronto tra diverse modalità di somministrazione di vitamina D nella pratica clinica. *Minerva Med* 2005; 96 (Suppl 1): 1-7.
 71. Michael F Holick. Does vitamin D₃ dosing schedule influence treatment efficacy in nursing home residents with vitamin D deficiency? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008; 4, 656-657:10.1038.
 72. Bischoff-Ferrari HA 2007 How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 18:401– 407.
 73. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, Editors; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. ISBN: 0-309- 16395-1, 482 pages. National Academics Press 2010.
 74. Premaor MO, Scalco R, da Silva MJ, Froehlich PE, Furlanetto TW. The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 603–8.
 75. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1407–15.
 76. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharma-cokinetics of a single, large dose of vitamin D₃. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 688–91.
 77. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, *et al*. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3015–20.
 78. Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A, Chiodini I, Clerico R, Carnevale V, *et al*. Effect of a single oral dose of 600,000 IU of cholecalciferol on serum calcitropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: a prospective intervention study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:771–7.
 79. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, *et al*. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815–22.
 80. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204–210.
 81. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:690–693.
 82. Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Razzano M, Pizzonia M, *et*

- al.* Heterogeneity in serum 25-hydroxy-vitamin D response to cholecalciferol in elderly women with secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 1489-95.
83. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:677-681 1.
84. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:854-858.
85. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E447-52.
86. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007 Aug;(158):1-235.
87. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *Am Diet Assoc.* 2011 Apr;111(4):524-7. doi: 10.1016/j.jada.2011.01.004.

RACCOMANDAZIONI

- Ad oggi il valore soglia condiviso per la concentrazione sierica minima di vitamina D è stabilito a 30 ng/ml. (A)
- In base allo stato vitaminico D, si definisce “carenza” la presenza di un valore di vitamina D sierica <20 ng/ml, “insufficienza” la presenza di valori compresi tra 20-30 ng/ml. (A)
- Il fabbisogno giornaliero di vitamina D è di circa 1.800 e le 4.000 UI valutando attentamente caso per caso le necessità del paziente che possono influire sul fabbisogno stesso, come l'età, la massa corporea, la massa grassa, l'esposizione solare, l'apporto di calcio. (A)
- L'intossicazione da vitamina D è un'evenienza rara. Un dosaggio complessivo fino a 4.000 UI al giorno risulta sicuro dopo i 9 anni di età e in assenza di controindicazioni (granulomatosi e iperparatiroidismo). (A)
- Le somministrazioni possono avvenire con cadenza giornaliera, tuttavia la lunga emivita del 25(OH)D ne permette un'assunzione ad intervalli prolungati ovvero in boli settimanali, mensili o anche annuali. (B)
- Per regolarizzare velocemente la carenza vitaminica e mantenerla nel tempo, può essere efficace e poco rischiosa la supplementazione secondo uno schema che prevede un bolo a dosaggi elevati, seguito da una dose di mantenimento. (B)
- È consigliabile optare per la somministrazione per via orale riservando la somministrazione intramuscolare ai casi di malassorbimento intestinale. (B)
- Il consumo di alimenti arricchiti di vitamina D determina un aumento dose-dipendente dei valori di 25(OH)D sierica. (A)

7. Trattamento dell'osteoporosi

7.1 Interventi farmacologici

Gli obiettivi terapeutici nei pazienti con osteoporosi sono: prevenire le fratture incrementando la resistenza ossea e riducendo il rischio di caduta, alleviare i sintomi di fratture e deformità scheletriche, massimizzare le funzioni fisiche. I farmaci vengono raccomandati in base alla valutazione del rischio di frattura. I medicamenti disponibili in Italia per la cura dell'osteoporosi possono grossolanamente essere distinti in due categorie: gli anti-riassorbitivi (o anti-catabolici) e gli anabolici. Tra i farmaci anti-riassorbitivi attualmente in commercio in Italia elenchiamo gli estrogeni, i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs), i bisfosfonati ed il denosumab. Essi agiscono riducendo il turnover dell'osso attraverso l'inibizione del riassorbimento osteoclastico e successivamente della neoformazione osteoblastica con un conseguente aumento della BMD. I farmaci anabolici comprendono i peptidi del paratormone: 1-84 PTH ed 1-34 PTH (teriparatide). Entrambi stimolano l'attività e la sopravvivenza osteoblastica migliorando la qualità, la quantità e la resistenza dell'osso.

Il Ranelato di Stronzio agisce mediante un doppio meccanismo di azione, di inibizione del riassorbimento e di stimolazione della neoformazione ossea, anche se entrambe le attività avvengono in misura inferiore rispetto a quanto ottenuto con le sostanze elettivamente anti-riassorbitive o anaboliche. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che lo stronzio migliora la massa, la geometria e la qualità dell'osso incrementandone la resistenza. In aggiunta al trattamento farmacologico una supplementazione di calcio e vitamina D dovrebbe essere sempre prescritta per assicurarne un introito adeguato e massimizzare gli effetti dei farmaci.

7.1.1 Terapia ormonale sostitutiva (TOS)

La somministrazione di estrogeni, da soli o in combinazione con progestinici, rallenta il metabolismo osseo ed aumenta la BMD a livello di tutti i siti scheletrici sia nelle donne in menopausa precoce che tardiva^{1,2}. L'efficacia anti-fratturativa degli estrogeni è stata dimostrata da importanti studi osservazionali come il Women's Health Initiative e da alcuni trial randomizzati. Questi studi mostrano che la terapia con estrogeni riduce il rischio di frattura dal 20 al 35%³⁻⁵ e che la sua sospensione comporta un'accelerazione del metabolismo osseo, una riduzione della BMD ed una perdita dell'efficacia anti-fratturativa. Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge una riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, questi farmaci comportano un aumento del rischio di carcinoma della

mammella, di ictus, di cardiopatia ischemica, e di eventi trombo-embolici³⁻⁶. Per questo motivo ad oggi sono prescritti solo dopo aver considerato prima tutti gli altri farmaci e dopo aver dettagliatamente spiegato alle pazienti tutti i rischi ed i benefici che possono comportare. Le donne che accettano questo tipo di trattamento per combattere i sintomi peri-menopausali dovrebbero utilizzare il farmaco per il più breve tempo possibile ed al dosaggio più basso possibile⁶.

7.1.2 Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs)

I modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni sono molecole in grado di agire come agonisti o antagonisti del recettore per gli estrogeni; lo scopo del trattamento con i SERMs è di massimizzare gli effetti benefici degli estrogeni sull'osso e di minimizzare gli effetti avversi sulla mammella e l'endometrio. In Italia, attualmente sono disponibili: il tamoxifene, il raloxifene e il bazedoxifene. Il tamoxifene è utilizzato come anti-estrogenico nel cancro della mammella ed ha un'azione agonista al recettore per gli estrogeni anche a livello osseo nelle donne in post-menopausa.

Il raloxifene è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa. Il raloxifene (60-120 mg/die) riduce il metabolismo osseo, aumenta la BMD dal 2 al 3% a livello del rachide lombare e del collo femore^{7,8} e riduce l'incidenza di fratture vertebrali del 40-50%⁹⁻¹¹. Il raloxifene inoltre riduce significativamente il rischio di cancro della mammella ormonone-dipendente¹¹⁻¹³ e non influenza il rischio di eventi cardiaci^{11,14}. Tuttavia aumenta il rischio trombo-embolico e di ictus^{11,15-17}.

Il bazedoxifene è indicato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in donne con aumentato rischio di fratture. Il bazedoxifene (20-40 mg/die) ha la stessa azione del raloxifene nel ridurre il metabolismo osseo, aumenta del 2% la BMD della colonna lombare^{18,19}, riduce del 40% il rischio di fratture vertebrali e di fratture non vertebrali nelle donne ad alto rischio di frattura¹⁹ ma non è stata ancora stabilita la sua efficacia nelle fratture d'anca. Il suo profilo di sicurezza è simile a quello del raloxifene.

7.1.3 Bisfosfonati

I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato inorganico in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi bloccano l'attività osteoclastica riducendo il turnover osseo con incremen-

ti proporzionali della densità ossea. Il loro meccanismo d'azione si differenzia per la presenza o meno di un gruppo aminico. Si distinguono in bisfosfonati azotati e non azotati. I bisfosfonati non azotati (etidronato e clodronato) interferiscono con il metabolismo energetico della cellula poiché vengono riconosciuti come analoghi dell'ATP. Tuttavia, una volta inglobati dalla cellula, non possono essere scissi e quindi non forniscono energia determinando così la morte cellulare. Pertanto si tratta di farmaci molto potenti ma poco maneggevoli da utilizzare quando si vuole ottenere un'azione rapida e di breve durata, per evitare il rischio di osteomalacia. I bisfosfonati azotati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, pamidronato e neridronato) agiscono sulla via del colesterolo (via del mevalonato) bloccando la farnesil-pirofosfato sintetasi (FPP-S) e quindi la prenilazione di piccole proteine con conseguenti alterazioni morfologiche fino alla morte per apoptosi dell'osteoclasta.

ALENDRONATO

Ruolo nella pratica clinica

L'alendronato è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in età postmenopausale e negli uomini, e per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi (GIOP) in uomini e donne.

Efficacia

L'alendronato riduce i marker del riassorbimento e della neoformazione ossea, aumenta la BMD, riduce dal 30 al 50% l'incidenza delle fratture vertebrali e non, sia nelle donne con osteoporosi stabilizzata (con una frattura vertebrale prevalente) che in quelle con T-score <-2 non fratturate^{20,21}, riduce del 45% il rischio di frattura dell'anca nelle donne anziane²² e riduce l'incidenza delle fratture vertebrali negli uomini affetti da osteoporosi²³. Questo farmaco è anche in grado di prevenire la perdita di massa ossea negli uomini con carcinoma prostatico che fanno terapia di deprivazione androgenica²⁴ ed è efficace nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi²⁵.

RISEDRONATO

Ruolo nella pratica clinica

Il risedronato è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e di fratture dell'anca, e per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture. Alla dose di 30 mg/die è indicato per il trattamento della malattia ossea di Paget.

Efficacia

Il risedronato ha la stessa efficacia dell'alendronato nel ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non, nelle donne con bassa BMD ed in quelle con una frattura vertebrale prevalente^{26,27} e riduce del 40% l'incidenza delle fratture d'anca nelle donne osteoporotiche ultrasettantenni²⁸. La sua efficacia è stata dimostrata anche nel tratta-

mento dell'osteoporosi maschile²⁹, nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi³⁰. Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco sia in donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi per tumore mammario^{31,32} che in uomini in terapia di deprivazione androgenica per tumore della prostata³³.

IBANDRONATO

Ruolo nella pratica clinica

L'ibandronato è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad elevato rischio di frattura

Efficacia

L'ibandronato è disponibile in commercio sia per via orale che endovenosa. Nelle donne con osteoporosi postmenopausale è in grado di ridurre del 50% l'incidenza delle fratture vertebrali^{34,35} e del 30-40% di quelle non vertebrali^{36,37}. Mancano dati di efficacia sulle fratture del collo del femore.

ACIDO ZOLEDRONICO

Ruolo nella pratica clinica

L'acido zoledronico è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa, negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve. È indicato altresì per il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di frattura, e per il trattamento del morbo di Paget osseo negli adulti.

Efficacia

La somministrazione di una dose di 5 mg all'anno di acido zoledronico nelle donne in post-menopausa si è dimostrata efficace nell'incrementare la BMD e nel ridurre del 70% le fratture vertebrali e del 25% quelle non vertebrali³⁸. È stato visto, inoltre, che nelle persone anziane di entrambi i sessi che hanno subito una frattura d'anca, l'acido zoledronico, somministrato da 14 a 90 giorni dall'intervento chirurgico, è in grado di aumentare la BMD a livello dell'anca, di ridurre l'incidenza di nuove fratture e di ridurre del 30% il tasso di mortalità^{39,40}. È efficace anche nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi⁴¹ e negli uomini in terapia di deprivazione androgenica per tumore della prostata⁴².

NERIDRONATO

Ruolo nella pratica clinica

Il Neridronato è stato registrato con differenti indicazioni nell'adulto e nel bambino così come segue:

Adulti - Osteogenesis Imperfecta, Malattia ossea di Paget
Bambini (al di sotto dei 18 anni di età) - Osteogenesis Imperfecta

Il Neridronato non è stato approvato per il trattamento dell'osteoporosi.

Efficacia

In un RCT condotto su pazienti adulti con una diagnosi di Osteogenesi Imperfecta (OI) i marcatori del turnover scheletrico risultavano sensibilmente diminuiti nel corso del trattamento con neridronato. L'incidenza di fratture durante il trattamento era significativamente inferiore al baseline pre-trattamento e rispetto ai controlli. Il Neridronato dunque incrementa in modo significativo la densità minerale ossea e abbassa il rischio di frattura clinica negli adulti con OI⁴³. Recentemente si è evidenziato che il neridronato migliora la densità minerale ossea e riduce il dolore lombare nei pazienti osteoporotici con beta-talassemia⁴⁴.

ETIDRONATO

Ruolo nella pratica clinica

L'etidronato è stato registrato per il trattamento del Morbo di Paget osseo ma non è stato approvato per la terapia dell'osteoporosi.

CLODRONATO

Ruolo nella pratica clinica

Il clodronato è raccomandato nei seguenti casi: osteolisi tumorali, mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario. È stato registrato inoltre per la prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

Efficacia

Un RCT condotto su 593 donne con osteoporosi post-menopausale o secondaria che comparava il clodronato con il placebo ha evidenziato l'efficacia del clodronato alla dose di 800 mg/die per os nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali del 46%⁴⁵.

PAMIDRONATO

Ruolo nella pratica clinica

Il pamidronato è indicato nei seguenti casi: metastasi ossee prevalentemente litiche, mieloma multiplo e osteolisi neoplastica con ipercalcemia.

EVENTI AVVERSI DEL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI

Gli amino-bisfosfonati assunti per os possono causare erosioni esofagee anche severe; tuttavia la disponibilità di formulazioni a dosaggio settimanale o mensile e l'osservanza delle norme di assunzione del farmaco hanno ridotto drasticamente l'incidenza di questi effetti collaterali. Recentemente è stato visto che l'uso dei bisfosfonati a dosi particolarmente elevate, come avviene nelle metastasi ossee, si associa ad un aumentato rischio di sviluppo di

Osteonecrosi/Osteomielite delle ossa mascellari (Osteonecrosis of the Jaw-ONJ)⁴⁶⁻⁴⁹. Tale evento è molto più raro nei pazienti che utilizzano i bisfosfonati per il trattamento dell'osteoporosi, ma aumenta se gli stessi si sottopongono ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo⁴⁶⁻⁴⁹. Una regolare igiene orale è fondamentale come misura di prevenzione. In caso di intervento odontoiatrico invasivo, si consiglia l'utilizzo di antisettici locali e antibiotici nei giorni antecedenti l'intervento e per 5-6 giorni dopo. Una breve sospensione del bisfosfonato è probabilmente non necessaria. Un altro evento avverso che si può, anche se raramente, riscontrare dopo anni di terapia con bisfosfonati è la comparsa di fratture atipiche (trasversali) sub-trocanteriche femorali⁵⁰⁻⁵⁶. Per quanto riguarda la somministrazione di bisfosfonati azotati per via e.v. (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate), in alcuni casi questa può essere associata ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni, caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi.

DURATA DEL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI

Ci sono scarse evidenze che supportino raccomandazioni relative alla durata del trattamento con bisfosfonati, alla sospensione della terapia ed all'efficacia dell'eventuale ripresa dopo il periodo di sospensione. Non sono stati condotti studi che paragonassero gli effetti dei vari regimi di sospensione del farmaco e la durata della sospensione stessa, e nessuno studio sull'efficacia della ripresa post-sospensione. I possibili benefici della sospensione includono la riduzione dei potenziali effetti avversi ed i costi.

Nel trial FLEX (Fracture Intervention Trial Long-Term Extension) dopo 5 anni di trattamento con alendronato, i partecipanti sono stati assegnati in maniera random al gruppo che proseguiva il trattamento con Alendronato o al placebo per altri 5 anni. Al termine della fase di estensione dello studio, i tassi di incidenza di frattura vertebrale a 5 anni erano ridotti del 55% in quelli che hanno continuato l'Alendronato (fino ad un massimo di 10 anni) rispetto a quelli che hanno continuato con il placebo. Non c'erano differenze significative nell'incidenza di fratture non vertebrali e fratture vertebrali evidenziabili solo radiograficamente⁵⁷.

Dunque in pazienti a basso rischio di frattura in terapia con alendronato da più di 5 anni, è raccomandata una sospensione del trattamento di 1 o 2 anni. Nei pazienti ad alto rischio (T-score al femore < -2,5 o pregresse fratture vertebrali e T-score al femore < -2) è raccomandabile la prosecuzione fino ad un massimo di 10 anni poiché l'efficacia e la sicurezza oltre i 10 anni non sono state ancora stabilite⁵⁷.

L'efficacia e la sicurezza del risedronato oltre i 7 anni di terapia non sono ancora state stabilite. In un RCT i partecipanti che erano stati in trattamento per tre anni con risedronato o placebo avevano poi sospeso la terapia con il farmaco in oggetto e continuato con calcio e vit D per un altro anno. Alla fine di quest'ultimo la BMD era ridotta

in coloro che erano stati in trattamento con risedronato nei tre anni precedenti, ma rimaneva più alta rispetto al baseline nei soggetti trattati con placebo. L'interruzione della sospensione farmacologica comportava una riduzione della BMD del 3-6% durante il primo anno, nei pazienti con rischio di frattura simile a quelli ai quali non era mai stata consigliata la sospensione stessa⁵⁸. È raccomandata dunque generalmente dopo 3 anni di terapia con risedronato, la sospensione per un anno. Dopo un anno di sospensione i marker del turnover osseo ritornano ai livelli pre-trattamento.

Trial a 3 anni sono stati condotti per l'ibandronato e lo zoledronato.

In linea generale la durata della terapia con bisfosfonati viene dunque stabilita in base alle caratteristiche del paziente ed in particolare in base al rapporto rischio/beneficio.

7.1.4 Denosumab

Alla base della differenziazione, attivazione e sopravvivenza dell'osteoclasta c'è il legame del RANKL (RANK ligando) con il recettore RANK che si trova sulle cellule della linea osteoclastica. Il denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che si lega al RANKL con una forte affinità e specificità, bloccando l'interazione tra il RANKL ed il RANK ed inibendo così il riassorbimento dell'osso. Le differenze più rilevanti rispetto ai bisfosfonati sono: a) l'effetto che cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco; b) la selettività d'azione per cui non sono attesi effetti su altri organi od apparati; c) l'azione uniforme su tutte le strutture scheletriche a prescindere dal turnover osseo che si traduce in una maggior attività farmacologica a carico dell'osso corticale.

Ruolo nella pratica clinica

Il denosumab è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture e per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture.

Efficacia

Nelle donne in menopausa con una bassa BMD, la somministrazione sottocutanea di 60 mg di denosumab ogni 6 mesi incrementa la BMD dall'1 al 7%, a seconda del sito scheletrico che si va ad analizzare⁵⁹, riduce del 68% il rischio di fratture vertebrali, del 20% quello di fratture non vertebrali e del 40% di quelle di femore⁶⁰. La sua efficacia anti-fratturativa è stata dimostrata anche negli uomini anziani in terapia di deprivazione androgenica per tumore della prostata⁶¹. Studi fino a 6 anni di trattamento con denosumab indicano un buon profilo di sicurezza⁶²⁻⁶⁴. Un'eventuale ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia. Si possono tuttavia verificare infezioni anche gravi, comprese le infezioni cutanee. Vengono riportati casi di dermatite, eruzioni cutanee, eczema. Bisogna prendere in considerazione l'interruzione del de-

nosumab se si sviluppano sintomi gravi. In pazienti trattati con denosumab, è stata riportata anche la comparsa di ONJ. L'efficacia e la sicurezza oltre 6 anni non sono ancora state stabilite, ma gli studi clinici possono essere estesi a 10 anni. Quando il trattamento con Denosumab è stato interrotto, dopo 2 anni di sospensione la BMD è ritornata ai valori basali e i marcatori del turnover osseo aumentati a valori superiori al baseline⁶².

7.1.5 PTH / Teriparatide

La somministrazione sottocutanea del PTH stimola l'attività osteoblastica con un effetto anabolizzante.

Ruolo nella pratica clinica

Sono stati registrati alla EMEA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa due farmaci: il frammento 1-34 (teriparatide) e la molecola intatta 1-84. Dato il loro notevole costo, queste terapie sono riservate al trattamento dell'osteoporosi in pazienti a più elevato rischio (almeno 3 fratture vertebrali o 2 fratture vertebrali con una di femore) e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura.

Efficacia

Questi farmaci incrementano fortemente la BMD a livello trabecolare e quindi della colonna lombare. Nelle donne osteoporotiche con una frattura vertebrale prevalente il teriparatide riduce del 65% l'incidenza di nuove fratture vertebrali e del 53% quella delle fratture non vertebrali⁶⁵. Nelle donne in menopausa con bassa BMD, il PTH(1-84) riduce di circa il 60% l'incidenza delle fratture vertebrali⁶⁶. I possibili effetti collaterali sono: nausea, crampi agli arti inferiori ed aumentata incidenza di ipercalcemia.

7.1.6 Ranelato di Stronzio

La parte attiva del ranelato di stronzio è rappresentata dallo stronzio che si sostituisce al calcio nei cristalli di idrossiapatite dell'osso. Il ranelato di stronzio interagisce con il Calcium Sensing Receptor (CaSR), coinvolgendo il sistema OPG-RANKL.

Ruolo nella pratica clinica

Il ranelato di stronzio è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa e negli uomini adulti che presentino un aumentato rischio di frattura. Il ranelato di stronzio non deve essere utilizzato in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare o con anamnesi di tali condizioni. Inoltre non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata farmacologicamente.

Efficacia

Il ranelato di stronzio aumenta moderatamente i marker di neoformazione ossea riducendo quelli di riassorbimento ed aumenta in maniera progressiva dose-dipendente la BMD^{67,68}. Riduce del 41% l'incidenza di fratture verte-

brali⁶⁹ e del 16% quella delle fratture non vertebrali. In un sottogruppo di donne con età ≥ 74 anni e con un Tscore del collo femore ≤ -3 si riscontrava una riduzione del 36% delle fratture di femore⁷⁰.

7.1.7 Nuove prospettive terapeutiche

Oggi si sta lavorando alla ricerca di nuovi prodotti che possano ampliare il futuro armamentario del clinico. Un bersaglio interessante può essere identificato nella catepsina K: l'inibizione di questa proteasi, abbondantemente espressa dagli osteoclasti e responsabile della degradazione della matrice organica (secondo step nella degradazione dell'osso), infatti, determina una riduzione del riassorbimento senza interferire significativamente con l'integrità degli osteoclasti e con la fase di neoformazione dell'osso. In studi di fase II l'Odanacatib, inibitore selettivo della catepsina K, ha mostrato interessanti risultati in termini di incremento della densità dell'osso corticale, tanto che al momento sono in corso studi di fase III^{71,72}.

L'inibizione farmacologica della sclerostina, noto inibitore fisiologico del sistema Wnt, essenziale per la neoformazione, rappresenta un altro potenziale nuovo approccio nel trattamento dell'osteoporosi. In effetti in esperienze preliminari la somministrazione di anticorpi monoclonali neutralizzanti la sclerostina sembra in grado di determinare in tempi brevi significativi incrementi della BMD e della resistenza dell'osso e di accelerare la guarigione delle fratture^{73,74}.

7.1.8 Calcio e Vitamina D

Un adeguato apporto di calcio è di fondamentale importanza sia nella prevenzione che nel trattamento dell'osteoporosi e rappresenta una delle componenti dello stile di vita più adeguato al benessere delle ossa a qualsiasi età. Per le donne con 50 anni o più, la dose raccomandata di calcio al giorno è di 1.200 mg. Il fabbisogno giornaliero di calcio può essere soddisfatto con la normale alimentazione aumentando, se necessario, il consumo di latte e suoi derivati (un litro di latte, sia intero che scremato contiene circa 1,2 grammi di calcio), pesce (specialmente pesce azzurro), broccoli, spinaci, fagioli etc. Anche le comuni acque minerali da tavola contengono apprezzabili quantità di calcio. Quando l'assunzione alimentare è insufficiente, la supplementazione di calcio si rende necessaria. Il fabbisogno di calcio aumenta tra le persone anziane che peraltro sono particolarmente suscettibili ad eventuali carenze per ridotto assorbimento intestinale di calcio e vitamina D ed eventuale presenza di insufficienza renale che comporta una diminuzione nell'attivazione della vitamina D. I pazienti con malassorbimento, coloro che assumono glucocorticoidi ad alte dosi, coloro che hanno diminuita produzione di acido gastrico (per esempio, con una storia di bypass gastrico, con anemia perniziosa, o che assumono inibitori della pompa protonica), quelli che

assumono antiepilettici, e anche quelli con celiachia asintomatica sono particolarmente predisposti a carenza di calcio e vitamina D.

Un ampio studio ha sollevato preoccupazioni circa il rischio di nefrolitiasi nei pazienti che assumono supplementi di calcio⁷⁵: in realtà nei pazienti in oggetto l'ipercalcemia era peggiorata ma il rischio assoluto di nefrolitiasi era basso (2,5% nel gruppo che assumeva calcio vs 2,1% nel gruppo di controllo).

Nel Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Study (WHI CaD), il calcio somministrato con la vitamina D (CAD) aumentava il rischio di infarto miocardico del 22% nelle donne che non stavano assumendo integratori di calcio prima dello studio⁷⁵.

Una successiva meta-analisi di 11 RCT relativi all'utilizzo dei supplementi di calcio paragonati al placebo con quasi 12 000 partecipanti, ha confermato che il calcio aumenta il rischio di infarto del miocardio (MI) dal 27 al 31% in donne che assumevano 1 gr di calcio/die come citrato⁷⁶⁻⁷⁷. La vitamina D è un fattore determinante per l'assorbimento del calcio nella dieta. Normalmente la corretta esposizione al sole ed una dieta comprendente uova, fegato, pesce può fornire le 400- 800 UI di vitamina D.

I soggetti di età superiore ai 60 anni, soprattutto se con scarsa propensione ad esporsi alla luce solare, sono a rischio di ipovitaminosi D. Tale rischio è presente comunque anche in soggetti più giovani, in caso di mancata esposizione alla luce solare e/o per marcati deficit nutrizionali. Persone costrette a casa con mobilità limitata, pazienti affetti da malassorbimento intestinale e pazienti in terapia con glucocorticoidi da lungo tempo sono particolarmente a rischio di carenza di vitamina D. Il dosaggio dei livelli sierici di 25(OH) vitD, rappresenta una misura attendibile per la valutazione dei livelli di vit D nei pazienti a rischio di deficit. Tali livelli hanno un'emivita di 2-3 settimane a differenza della 1,25(OH)₂ Vit D. I cui livelli hanno un'emivita di 4 ore, circolano a concentrazioni mille volte inferiori rispetto alla 25(OH) vitD e sono strettamente regolati da PTH, Calcio e Fosfato.

Lo screening laboratoristico è comunque indicato solo negli individui che sono a rischio di deficit; infatti non risultano benefici da screening di massa, sia in termini di cost-effectiveness che in termini di outcome terapeutici importanti.

Viene definito deficit di vit D un livello di 25(OH) vit D inferiore ai 20 ng/ml (50 nmol/l), insufficienza di vit D un livello di 25(OH) vit D di 21-29 ng/ml (52.5-72.5 nmol/l) e sufficienza un range di 30-100 ng / ml.

La National Academy of Sciences raccomanda 400 UI di vitamina D al giorno per gli adulti sani fino a 70 anni e 600 UI / die per quelli al di sopra dei 70 anni⁷⁸. La National Osteoporosis Foundation raccomanda 800-1.000 UI di vitamina D al giorno per gli adulti di 50 anni o più anziani, ma molti esperti raccomandano più di 1000 e fino a 2.000 UI al giorno⁷⁹.

Gli adulti che hanno un marcato deficit di vit D (10 ng/ml di 25 OH Vit D) dovrebbero essere trattati con 50000 UI di vit D₂ o vit D₃ una volta a settimana per 8 settime-

ne o con il suo equivalente di 6000 UI/die di vit D₂ o vit D₃, per raggiungere un livello ematico di 25(OH) vit D superiore a 30 ng/ml, seguito poi da una terapia di mantenimento di 1500-2000 UI/die⁸⁰⁻⁸².

Nei pazienti obesi, nei pazienti con sindromi da malassorbimento e nei pazienti in trattamento con farmaci che alterano il metabolismo della vit D, è consigliabile una dose dalle due alle tre volte più alta; almeno 6000-10000 UI/die di vit D per trattare il deficit e per mantenere un livello di 25(OH) vit D al di sopra di 30 ng/ml, seguita da una terapia di mantenimento di almeno 3000-6000 UI/die⁸³. Inoltre la supplementazione di almeno 700 UI di vit D al giorno riduce il rischio di caduta del 19% sia in anziani che vivono in comunità che istituzionalizzati⁸⁴⁻⁸⁵.

Bibliografia

- Bjarnason NH, Hassager C, Christiansen C. Postmenopausal bone remodelling and hormone replacement. *Climacteric* 1998, 1:72-79.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001, 285:2891-2897.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003, 290:1729-1738.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, *et al.* Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007, 335:239-250.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, *et al.* Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002, 288:58-66.
- U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005, 142:855-860.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, *et al.* Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3609-3617.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, *et al.* Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997, 337:1641-1647.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999, 282:637-645.
- Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, *et al.* Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008, 23:112-120.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, *et al.* Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006, 355:125-137.
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, *et al.* Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1751-1761.
- Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, *et al.* Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:854-861.
- Collins P, Mosca L, Geiger MJ, *et al.* Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009, 119:922-930.
- Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008, 99:338-342.
- Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, *et al.* Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009, 122:754-761.
- Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E, *et al.* Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism according to subgroups in postmenopausal women at increased risk of coronary heart disease. *Stroke* 2009, 40:147-155.
- Miller PD, Chines AA, Christiansen C, *et al.* Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008, 23:525-535.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, *et al.* Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008, 23:1923-1934.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996, 348:1535-1541.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, *et al.* Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:4118-4124.
- Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, *et al.* Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005, 16:468-474.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, *et al.* Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343:604-610.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, *et al.* Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:416-424.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, *et al.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339:292-299.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999, 282:1344-1352.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, *et al.* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000, 11:83-91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, *et al.* Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001, 344:333-340.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, *et al.* Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009, 24:719-725.
- Cohen S, Levy RM, Keller M, *et al.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2309-2318.
- Reid DM, Doughty J, Eastell R, *et al.* Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008;34 Suppl 1:S3-18.
- Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, *et al.* Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):967-75.
- Taxel P, Dowsett R, Richter L, *et al.* Risedronate prevents early bone

- loss and increased bone turnover in the first 6 months of luteinizing hormone-releasing hormone-agonist therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2010 Nov;106(10):1473-6.
34. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, *et al.* Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004, 15:792-798.
 35. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, *et al.* Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004, 19:1241-1249.
 36. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008, 24:237-245.
 37. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, *et al.* Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009, 20:291-297.
 38. Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1809-1822.
 39. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, *et al.* Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007, 357:1799-1809.
 40. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, *et al.* Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1308-1313.
 41. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, *et al.* Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373:1253-1263.
 42. Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, *et al.* Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naïve prostate carcinoma. *Cancer* 2009, 115:3468-3474.
 43. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):126-30. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, Tatò L. Source Rheumatologic Rehabilitation, University of Verona, Verona, Italy
 44. Forni GL, Perrotta S, Giusti A, Quarta G, Pitrolo L, Cappellini MD, D'Ascola DG, Borgna Pignatti C, Rigano P, Filosa A, Iolascon G, Nobili B, Baldini M, Rosa A, Pinto V, Palummeri E. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in β -thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *J Haematol.* 2012 Jul;158(2):274-82. doi: Epub 2012 May 10.
 45. Eugene McCloskey, Peter Selby, Mike Davies, John Robinson, Roger M Francis, Judith Adams, Karthik Kayan, Monique Beneton, Tarja Jalava, Liisa Pylkka'nen, Juha Kenraali, Sakari Aropuu, and John A Kanis. *Journal of bone and mineral research* Volume19, Number5, American Society for aBone and Mineral Research-Clodronate Reduces Vertebral Fracture Risk in Women With Postmenopausal or Secondary Osteoporosis:Result sofa Double-Blind, Placebo-Controlled 3-Year Study
 46. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008, 23:826-836.
 47. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, *et al.* Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007, 28:158-163.
 48. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009, 122(2 Suppl):S33-45.
 49. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, *et al.* Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008, 42:841-847.
 50. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1555-1565.
 51. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1095-1102
 52. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, *et al.* Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1736-1740.
 53. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, *et al.* Fracture risk Goh SK, Yang KY, Koh JS, *et al.* Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007, 89:349-353.
 54. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, *et al.* An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008, 39:224-231.
 55. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008, 358:1304-1306.
 56. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, *et al.* Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009, 20:1353-1562.
 57. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, *et al.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-2938.
 58. Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:462-468.
 59. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, *et al.* Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006, 354:821-831.
 60. (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis *N Engl J Med.* 2009;361:1914]. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
 61. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009, 361:745-755
 62. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, *et al.* Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149-2157.
 63. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, *et al.* (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
 64. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361:756-765.
 65. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
 66. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, *et al.* Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:326-339.
 67. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, *et al.* The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 350:459-468.
 68. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 87:2060-2066.
 69. Felsenberg D, Boonen S, Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008, 58:1687-1695.
 70. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2816-2822.
 71. Bone HG, McClung MR, Roux C *et al.* (2010) Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 25:937-947.

72. McClung M, Bone H, Dempster D *et al.* (2010) Phase 3 Fracture trial of odanacatib for osteoporosis- study design. *Bone* 47:S217-S218
73. Yavropoulou MP, Papapoulos SE (2010) Targeting the Wnt signaling pathway for the development of novel therapies for osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 5:711-722
74. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A *et al.* (2004) Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 199:805-814
75. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al.* (Women's Health Initiative Investigators). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-683.
76. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, *et al.* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
77. I. R. Reid, M. J. Bolland, A. Avenell, A. Grey Cardiovascular effects of calcium supplementation Osteoporosis International June 2011, Volume 22, Issue 6, pp 1649-1658
78. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press 2000.
79. Clinicians Guidelines to prevention and treatment of osteoporosis- Washington DC. National Osteoporosis Foundation 2010
80. Willett WC, Wong JB, *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta- analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;295:2257-2264.
81. Holick MF 2007 Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 357:266-281
82. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF 1998 Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805-806
83. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690-69
84. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 116:634-63
85. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 339:b369

RACCOMANDAZIONI

- Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura (A)
- I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) e l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti. L'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni è particolarmente elevato, come ad esempio in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica (almeno per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti, assunti cronicamente) (A)
- Alendronato, Risedronato e Zoledronato sono i bisfosfonati con sicura documentazione di efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (A)
- Tra i bisfosfonati, Alendronato e Zoledronato risultano efficaci sia nella prevenzione che nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (B)
- Tra i Bisfosfonati, Alendronato, Risedronato e Zoledronato sono efficaci per il trattamento dell'osteoporosi maschile (B)
- Il Denosumab è efficace per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture e per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture (A)
- Il frammento 1-34 del PTH (teriparatide) è raccomandato nel trattamento dell'osteoporosi in pazienti a più elevato rischio di frattura (A)
- La somministrazione di estrogeni, soli o in combinazione con progestinici (Terapia Ormonale Sostitutiva o TOS), è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni) (A)
- Il Ranelato di Stronzio è raccomandato per il trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa e per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini adulti che presentino un aumentato rischio di frattura (A)
- Lo Stronzio Ranelato è raccomandato come opzione alternativa di trattamento nei soggetti non complianti alla terapia con Bisfosfonati o nei quali esista controindicazione o intolleranza (A)
- L'efficacia antifratturativa del Raloxifene e Bazedoxifene è stata documentata per le fratture vertebrali, mentre manca la documentazione di efficacia per quelle non vertebrali (A)
- L'utilizzo combinato di più farmaci anti-osteoporotici non ha dimostrato maggiore efficacia anti-fratturativa rispetto all'uso di un singolo agente farmacologico (A)
- È raccomandato uno screening per la valutazione del deficit della vit D solo negli individui che ne sono a rischio (C)
- Il dosaggio dei livelli sierici di 25(OH) vit D rappresenta una misura affidabile per la valutazione dei livelli di vit D nei pazienti a rischio di deficit (C)
- Si consiglia che gli adulti di età tra i 19 ed i 50 anni assumano almeno 600 UI/die di vitamina D per massimizzare le funzioni scheletriche e muscolari. Comunque per incrementare i livelli ematici di 25(OH) vitD in maniera consistente, al di sopra di 30 ng/ml, potrebbero essere necessari almeno 1500-2000 UI/die di vit D (C)
- Si consiglia che tutti gli adulti di età tra i 50 ed i 70 anni e quelli con più di 70 anni assumano almeno 600 e 800

- UI/die di vit D rispettivamente, per massimizzare le funzioni scheletriche e muscolari (C)
- Si consiglia che le donne in gravidanza e le donne che allattano assumano almeno 600 UI/die di vit D e riteniamo che potrebbero essere necessari almeno 1500-2000 UI/die per mantenere i livelli ematici di vit D al di sopra dei 30 ng/ml (C)
 - È raccomandato che gli adulti obesi, gli adulti in trattamento con anti-convulsivanti e con glucocorticoidi assumano una dose di vit D dalle due alle tre volte superiore rispetto ai coetanei per soddisfare le loro richieste corporee (C)
 - Si consiglia che tutti gli adulti che hanno un severo deficit di vit D siano trattati con 50000 UI di vit D₂ o vit D₃ una volta a settimana per 8 settimane o con il suo equivalente di 6000 UI/die di vit D₂ o vit D₃, per raggiungere un livello ematico di 25(OH) vit D superiore a 30 ng/ml, seguito da una terapia di mantenimento di 1500-2000 UI/die (C)
 - Si raccomanda di prescrivere la supplementazione con la vit D per la prevenzione delle cadute (B)

8. Osteoporosi secondarie

8.1 Osteoporosi in pazienti con stroke

Secondo la definizione dell'OMS l'ictus è l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit locale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o con esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale (la definizione quindi, nella dicitura di "ictus" esclude il TIA). La definizione di ictus comprende, sulla base dei dati morfologici, l'ictus ischemico, più frequente, l'ictus emorragico nel 15% dei casi e alcuni casi di emorragia meningea.

Ogni anno si verificano in Italia (dati sulla popolazione del 2001) circa 196.000 casi di ictus, di cui circa il 20% è costituito da recidive (39.000). L'ictus è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, causando il 10%-12% di tutti i decessi per anno; rappresenta altresì la principale causa d'invalidità e la seconda causa di demenza. L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età raggiungendo il valore massimo negli ultraottantacinquenni. Il 75% degli ictus, quindi, colpisce i soggetti di oltre 65 anni. Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione anziana italiana (età 65-84 anni) è pari al 6,5%, ed è leggermente più alto negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%). La mortalità acuta (a 30 giorni) dopo ictus è pari a circa il 20% mentre quella a 1 anno è pari al 30% circa. A un anno dall'evento acuto, un terzo circa dei soggetti sopravvissuti a un ictus, indipendentemente dalla natura ischemica o emorragica, presenta un grado di disabilità elevato, tanto da poterli definire totalmente dipendenti.

8.1.1 Evidenze cliniche

STROKE E PERDITA OSSEA

In seguito a stroke si ha frequentemente un'importante perdita ossea, con un aumentato rischio di fratture¹⁻⁹. Già dagli anni '60 la perdita di massa ossea era stata ipotizzata come possibile complicanza dello stroke^{10,11}, tuttavia solo negli ultimi 20 anni tali dati hanno ricevuto una conferma scientifica^{2, 12-19}.

La perdita di massa ossea inizia già nei primi giorni successivi all'evento acuto ed aumenta progressivamente sino al terzo-quarto mese dallo stroke^{3,6}, per poi rallentare sino a circa 1 anno^{17,20}. A questo punto, analogamente a quanto succede in pazienti con lesione midollare²¹, viene raggiunto un plateau caratterizzato da una condizione di costante riduzione della massa ossea con conseguente aumentato rischio di fratture²². Esistono alcuni dati su pazienti affetti da stroke cronico (fino a 15 anni dopo la lesione), ma provengono solo da studi trasversali^{1, 2, 4, 6, 16, 20, 22-28}.

Ad oggi i dati disponibili riguardano i primi 12 mesi dall'evento²⁹⁻³⁴ e quindi non è mai stata effettuata una valutazione a lungo termine della perdita di massa ossea dopo stroke.

Le evidenze suggeriscono che la riduzione della massa ossea tipicamente avviene dal lato paretico. Durante il primo anno dallo stroke, i pazienti possono perdere oltre il 14% della BMD a livello del femore prossimale^{13,15} e oltre il 17% a livello degli arti superiori^{15, 31, 35}. Una riduzione della massa ossea si può osservare anche a livello del femore prossimale dell'arto non paretico, mentre a livello dell'arto superiore sano si può osservare un aumento della stessa³¹. Mentre tipicamente l'osteoporosi affligge le donne in misura maggiore rispetto agli uomini, nell'osteoporosi post stroke il sesso ha probabilmente un'influenza minore. Alcuni autori^{2, 4, 36, 37} affermano che le donne hanno una maggior perdita di massa ossea dopo stroke rispetto agli uomini, ma i dati sono generalmente ottenuti da studi con piccole popolazioni campione e frequentemente utilizzando tecniche di valutazione della BMD non raccomandate dalle attuali linee guida³⁸.

STROKE E FRATTURE

I pazienti dopo stroke presentano un aumentato rischio di frattura rispetto a soggetti sani di pari età e sesso³⁹. Ramnemark *et al.*⁸ hanno seguito un gruppo di 1.139 pazienti (di cui 630 maschi) subito dopo l'insorgenza acuta di stroke, per un periodo medio di 2,9 anni (4.132 anni/paziente), rilevando 154 fratture in 120 soggetti; ciò equivale ad un tasso di incidenza annuo, per persona, di frattura di 37/1000. L'84% delle fratture erano conseguenti a cadute e quelle di femore erano le più comuni, con una probabilità aumentata di 2-4 volte rispetto ad una popolazione di riferimento di pari età e con un peggiore outcome in termini di sopravvivenza e di recupero dell'autonomia⁹. Più di recente, Kanis *et al.* hanno concluso che in seguito a stroke i pazienti hanno un rischio di frattura aumentato di 7 volte rispetto ai soggetti di pari età, soprattutto a livello del femore⁴⁰.

I pazienti con stroke hanno quindi un aumentato rischio di frattura femorale correlato sia all'osteoporosi, sia alle più frequenti cadute che dipendono dalla riduzione della forza muscolare, da disturbi dell'equilibrio, da problematiche visive e dalla presenza di possibili crisi epilettiche⁴¹⁻⁴⁴.

8.1.3 Fisiopatologia

Il meccanismo chiave dell'osteoporosi dopo stroke non è ancora ben noto. Alcuni fattori eziologici sono stati ipotiz-

zati da studi osservazionali sia in pazienti affetti da stroke che in pazienti affetti da altre patologie del SNC.

Riassumendo si possono ipotizzare 4 fattori favorenti:

1. la paralisi, con ridotta motilità e ridotto carico sulla struttura;
2. fattori endocrini;
3. fattori nutrizionali;
4. fattori farmacologici.

PARALISI, CON RIDOTTA MOTILITÀ E RIDOTTO CARICO SULL'OSSO

In soggetti emiplegici la ridotta motilità sembra essere il principale determinante nella riduzione della massa ossea, e la prolungata immobilizzazione è probabilmente un fattore addizionale².

La durata della paresi sembra essere un determinante importante per la gravità della riduzione di massa ossea^{2,18}, giocando un ruolo fondamentale soprattutto a livello degli arti superiori³.

Prince *et al.*¹⁶ hanno evidenziato che l'assenza di spasticità, associata a buoni livelli funzionali è protettiva nei confronti della perdita di osso trabecolare.

FATTORI ENDOCRINI

Alterazioni a livello dell'asse vitamina D-paratormone (PTH) probabilmente giocano un ruolo rilevante nell'osteoporosi post stroke. Nella popolazione più anziana, che corre rischi maggiori di essere affetta da stroke, il deficit di vitamina D è drammaticamente diffuso⁴⁵. Alcuni autori hanno evidenziato che l'83% di pazienti ricoverati in un reparto di riabilitazione presentano bassi livelli di vitamina D⁴⁶. Un recente lavoro ha evidenziato frequentemente la presenza di osteoporosi e fratture vertebrali pre-esistenti all'insulto cerebrale⁴⁷.

Un possibile fattore determinante l'osteoporosi post-stroke è l'inibizione della secrezione di PTH. Come illustrato in precedenza, i pazienti con stroke sono spesso carenti di vitamina D⁴⁸; nel deficit di vitamina D uno dei meccanismi compensatori è un iperparatiroidismo secondario. Dopo lo stroke la mobilizzazione di calcio dalle ossa comincia rapidamente inducendo elevati livelli di calcio plasmatico: l'ipercalcemia riduce in maniera importante la secrezione di PTH⁴⁹, con conseguente inibizione a livello renale della sintesi della 1,25-diidrossivitamina D [1,25-(OH)₂D₃]; oltre all'inibizione della sintesi dell'1,25-(OH)₂D₃, l'ipercalcemia blocca l'iperparatiroidismo compensatorio rendendo gli effetti dell'ipovitaminosi D ancora più evidenti^{49,50,51}. Quindi i pazienti con stroke in genere presentano bassi livelli plasmatici di 25-OHD₃ e di 1,25-(OH)₂D₃, associati a normali o bassi livelli di PTH⁴⁹.

Un altro fattore che può essere implicato nell'osteoporosi post stroke è il deficit di vitamina K, essenziale per la carbosilazione delle proteine Gla, fondamentali per la costituzione della matrice ossea^{52,53}. Questa osservazione è stata confermata anche in pazienti con emiparesi nei quali

il deficit di vitamina K, specie di vitamina K1 si associa a ridotti livelli di BMD con aumento del rischio di frattura dal lato paretico⁵⁴.

FATTORI NUTRIZIONALI

Pazienti affetti da stroke sono ad elevato rischio di deficit nutritivi per svariati motivi quali l'età, le limitazioni nella mobilità, la disfagia, i deficit cognitivi e l'isolamento sociale. La malnutrizione può indurre deficit di vitamina D e K con le conseguenze che abbiamo evidenziato prima sul metabolismo osseo. Inoltre la malnutrizione si può associare ad un deficit di vitamina B12 e folati. In pazienti con stroke ridotti livelli di queste vitamine sono generalmente associati a iperomocisteinemia; elevati livelli di omocisteina si correlano ad un aumentato rischio di frattura, anche senza un correlato diretto con la BMD⁵⁵.

FATTORI FARMACOLOGICI

In pazienti con stroke l'utilizzo di anticoagulanti è frequente. Sato *et al.*⁵⁶ hanno dimostrato che pazienti con stroke trattati con warfarin presentano una riduzione della BMD maggiore rispetto a pazienti con stroke che non assumono anticoagulanti. In questi pazienti la riduzione di massa ossea è probabilmente correlata ad un deficit di vitamina K1 e di conseguenza ad una riduzione delle proteine Gla, secondaria al trattamento con warfarin.

In pazienti con stroke un'altra possibile causa di riduzione della massa ossea è l'assunzione di farmaci antiepilettici. Ci sono alcune evidenze che questi farmaci siano associati ad alterazioni nel metabolismo dell'osso e della vitamina D^{57,58}, sia nei maschi⁵⁷ che nelle femmine⁵⁹.

Quasi tutti i farmaci antiepilettici producono osteopenia, e spesso i pazienti seguono delle politerapie⁵⁷.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi per spiegare le alterazioni ossee associate all'uso di farmaci anti-epilettici. L'ipotesi più accreditata è legata all'induzione del sistema del citocromo P-450 con conseguente aumento del catabolismo della vitamina D^{57,59} associato all'utilizzo di fenobarbitale, fenitoina e carbamazepina.

L'utilizzo di eparina dopo lo stroke è essenziale per la profilassi della trombosi venosa profonda ed è raccomandato nelle più recenti linee guida per la gestione del paziente con stroke⁶⁰; anche se la durata del trattamento è ancora dibattuta spesso una profilassi antitromboembolica con questo farmaco viene procrastinata per almeno 3 mesi dopo l'evento ischemico. Una complicanza nota anche del trattamento con eparina è l'osteoporosi.

8.1.4 Opzioni terapeutiche

L'osteoporosi dopo stroke sembra essere legata a una complessa interazione di fattori che devono essere valutati e, se possibile, trattati.

Trattamenti possibili comprendono:

1. un approccio ambientale/riabilitativo
2. supplementi dietetici
3. farmaci

APPROCCIO AMBIENTALE/RIABILITATIVO

I trattamenti dovrebbero mirare a massimizzare le funzioni motorie e la forza, a correggere eventuali deformità che possono interferire con la deambulazione e a controllare lo sviluppo di spasticità, che potrebbe alterare il “carico” sull'arto inferiore.

Esercizi di ricondizionamento aerobico ed esercizi in carico hanno dimostrato di migliorare la massa ossea nei pazienti con stroke⁶¹ e dovrebbero essere sempre inseriti in un programma di trattamento.

Un'altra strategia non farmacologica è l'esposizione al sole. I pazienti affetti da stroke frequentemente soffrono di isolamento sociale con conseguente riduzione dell'esposizione al sole, causa di deficit di vitamina D⁴⁸. Sato *et al.* hanno dimostrato che un'esposizione alla luce del sole per almeno 15 minuti al giorno, può migliorare i livelli di 25-OHD₃, i livelli di BMD, e ridurre il rischio di fratture di femore⁶².

SUPPLEMENTI DIETETICI

Poiché il deficit di vitamina D è frequente nei pazienti con stroke⁴⁸ sembra scontato prescrivere una supplementazione.

In un gruppo di 64 pazienti con stroke cronico⁶³, una supplementazione giornaliera con 1 α -OH vitamina D ha evidenziato una riduzione della perdita di massa ossea. Purtroppo gli autori non hanno esplicitato i criteri di randomizzazione e il numero totale di pazienti inclusi ed esclusi dallo studio. In uno studio randomizzato controllato, un'integrazione con ipriflavone (7-isopropoxyisoflavone) ha evidenziato migliori effetti sulla massa ossea rispetto alla 1- α -OH vitamina D in un gruppo di pazienti con stroke cronico⁵⁴. Anche in questo studio troviamo però delle criticità: mancano dettagli riguardo la randomizzazione e la valutazione della BMD è stata effettuata con tecnica CXD a livello della mano. Un altro studio effettuato su 628 pazienti cronici ha evidenziato, dopo somministrazione di acido folico e mecobalamina, un miglioramento della BMD (misurato con metodica CXD al II osso metacarpale) e una riduzione del rischio di frattura di femore, rispetto al gruppo placebo⁶⁴.

Anche un'integrazione dietetica con 45 mg al giorno di vitamina K2 (menatetrenone) ha mostrato effetti positivi sulla BMD⁶⁵; ma purtroppo in questo studio l'utilizzo di vitamina K era comparato all'assenza di trattamento e non ad un gruppo placebo. Inoltre non è possibile utilizzare un'integrazione dietetica con analoghi della vitamina K in pazienti che assumono anticoagulanti orali.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Poiché la perdita di massa ossea inizia rapidamente dopo lo stroke, molti studi riguardanti l'utilizzo di farmaci si sono focalizzati soprattutto ad analizzare strategie utili a prevenire la perdita di massa ossea e meno verso strategie atte ad aumentare la massa ossea in pazienti che avevano già sviluppato un'osteoporosi.

È stato condotto uno studio randomizzato su 98 pazienti con stroke, di età superiore ai 65 anni, che ha dimostrato che pazienti trattati ciclicamente, per un anno con dosi di 400 mg al giorno di etidronato, a partire dal settimo giorno dopo lo stroke, presentavano una minor riduzione della BMD rispetto al gruppo placebo⁶⁶; la BMD è stata valutata con metodica CXD a livello del secondo osso metacarpale, senza effettuare misurazioni a livello del femore. Un altro studio randomizzato controllato ha confrontato 40 donne in post-menopausa, affette da stroke, trattate con etidronato a dosi di 200 o 400 mg al giorno per 2 settimane, con 41 donne con stroke di pari età che non hanno effettuato alcun trattamento³²; il trattamento è stato iniziato entro 6 mesi dallo stroke, e i risultati hanno mostrato una minor riduzione della BMD nel gruppo trattato rispetto al gruppo controllo. Sato *et al.*⁶⁷ hanno pubblicato uno studio in doppio cieco in cui 374 donne di età uguale o superiore a 65 anni, affette da stroke, sono state randomizzate per ricevere o il placebo o 2,5 mg al giorno di risedronato. Entrambi i gruppi hanno ricevuto una supplementazione con calcio e vitamina D. Il risedronato è stato somministrato dopo 2 giorni dallo stroke ed è stato continuato per un anno dall'evento acuto, mostrando non solo una riduzione nella perdita di massa ossea, ma anche un ridotto rischio di fratture di femore. Gli stessi autori hanno effettuato uno studio con analoghe modalità, ma su pazienti anziani maschi⁶⁸; anche nel sesso maschile 2,5 mg al giorno di risedronato riducono significativamente la perdita di massa ossea e il rischio di frattura. Tuttavia è stata utilizzata una dose di farmaco inferiore rispetto a quella raccomandata; inoltre la valutazione della BMD è stata effettuata con metodica CXD a livello della mano. Recentemente, Poole *et al.*⁶⁹ hanno pubblicato un lavoro su 27 pazienti con stroke, randomizzati per ricevere precocemente (14 \pm 8 giorni dall'evento acuto) un trattamento con singola infusione endovenosa di 4 mg di acido zoledronico o di placebo; entrambi i gruppi hanno ricevuto un supplemento di calcio e vit D. I pazienti trattati con zoledronato hanno mantenuto costante la BMD ad 1 anno di follow-up, mentre nel gruppo placebo i valori di BMD si sono ridotti. Questo studio non era stato disegnato per valutare la riduzione del rischio di fratture di femore.

Bibliografia

1. Worthen LC, Kim CM, Kautz SA, Lew HL, Kiratli BJ, Beaupre GS: Key characteristics of walking correlate with bone density in individuals with chronic stroke. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42: 761-768.

2. del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scarpa R, Oriente P: Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporos Int* 1996; 6: 50-54.
3. Hamdy RC, Moore SW, Cancellaro VA, Harvill LM: Long-term effects of strokes on bone mass. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: 351-356.
4. Levendoglu F, Ugurlu H, Gürbilek M, Akkurt E, Karagözoglu E: Increased bone resorption in the proximal femur in patients with hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 835-841.
5. Pang MY, Eng JJ, McKay HA, Dawson AS: Reduced hip bone mineral density is related to physical fitness and leg lean mass in ambulatory individuals with chronic stroke. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1769-1779.
6. Takamoto S, Masuyama T, Nakajima M, Seikiya K, Kosaka H, Morimoto S, *et al.*: Alterations of bone mineral density of the femurs in hemiplegia. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 259-262.
7. Dennis MS, Lo KM, McDowall M, West T: Fractures after stroke: frequency, types, and associations. *Stroke* 2002; 33: 728-734.
8. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998; 8: 92-95.
9. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000; 31: 1572-1577.
10. Hodkinson HM, Brain AT: Unilateral osteoporosis in longstanding hemiplegia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1967; 15: 59-64.
11. Wing H, Leavitt LA: Complications of hemiplegia in cerebrovascular disease. *South Med J* 1961; 54: 606-609.
12. Hamdy RC, Krishnaswamy G, Cancellaro V, Whalen K, Harvill L: Changes in bone mineral content and density after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72: 188-191.
13. Jorgensen L, Crabtree NJ, Reeve J, Jacobsen BK: Ambulatory level and asymmetrical weight bearing after stroke affects bone loss in the upper and lower part of the femoral neck differently: bone adaptation after decreased mechanical loading. *Bone* 2000; 27: 701-707.
14. Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH: Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 381-387.
15. Lazoura O, Groumas N, Antoniadou E, Papadaki PJ, Papadimitriou A, Thriskos P, *et al.*: Bone mineral density alterations in upper and lower extremities 12 months after stroke measured by peripheral quantitative computed tomography and DXA. *J Clin Densitom* 2008; 11: 511-517.
16. Prince RL, Price RI, Ho S: Forearm bone loss in hemiplegia: a model for the study of immobilization osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 305-310.
17. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Englund U, Gustafson Y: Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke. *Osteoporos Int* 1999; 9: 269-275.
18. Sato Y, Maruoka H, Honda Y, Asoh T, Fujimatsu Y, Oizumi K: Development of osteopenia in the hemiplegic finger in patients with stroke. *Eur Neurol* 1996; 36: 278-283.
19. Yavuzer G, Ataman S, Suldur N, Atay M: Bone mineral density in patients with stroke. *Int J Rehabil Res* 2002; 25: 235-239.
20. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Ohshima Y, Asoh T, Oizumi K: Increased bone resorption during the first year after stroke. *Stroke* 1998; 29: 1373-1377.
21. Frotzler A, Berger M, Knecht H, Eser P: Bone steady-state is established at reduced bone strength after spinal cord injury: a longitudinal study using peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Bone* 2008; 43: 549-555.
22. Sato Y, Fujimatsu Y, Kikuyama M, Kaji M, Oizumi K: Influence of immobilization on bone mass and bone metabolism in hemiplegic elderly patients with a long-standing stroke. *J Neurol Sci* 1998; 156: 205-210.
23. Kumar V, Kalita J, Gujral RB, *et al.*: A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke. *Postgrad Med J* 2001; 77: 519-522.
24. Pang MY, Eng JJ: Muscle strength is a determinant of bone mineral content in the hemiparetic upper extremity: implications for stroke rehabilitation. *Bone* 2005; 37: 103-111.
25. Sahin L, Ozoran K, Gunduz OH, Ucan H, Yucel M: Bone mineral density in patients with stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80:592-596.
26. Sato Y, Asoh T, Kondo I, Satoh K: Vitamin D deficiency and risk of hip fractures among disabled elderly stroke patients. *Stroke* 2001; 32: 1673-1677.
27. Watanabe Y: An assessment of osteoporosis in stroke patients on rehabilitation admission. *Int J Rehabil Res* 2004; 27: 163-166.
28. Whitson HE, Pieper CF, Sanders L, Horner RD, Duncan PW, Lyles KW: Adding injury to insult: fracture risk after stroke in veterans. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1082-1088.
29. Jorgensen L, Jacobsen BK: Changes in muscle mass, fat mass, and bone mineral content in the legs after stroke: a 1 year prospective study. *Bone* 2001; 28: 655-659.
30. Jorgensen L, Jacobsen BK: Functional status of the paretic arm affects the loss of bone mineral in the proximal humerus after stroke: a 1-year prospective study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 11-15.
31. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Olsson T, Gustafson Y: Hemiosteoporosis after severe stroke, independent of changes in body composition and weight. *Stroke* 1999; 30: 755-760.
32. Ikai T, Uematsu M, Eun SS, Kimura C, Hasegawa C, Miyano S: Prevention of secondary osteoporosis postmenopause in hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 169-174.
33. Liu M, Tsuji T, Higuchi Y, Domen K, Tsujiuchi K, Chino N: Osteoporosis in hemiplegic stroke patients as studied with dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1219-1226.
34. Poole KE, Warburton EA, Reeve J: Rapid long-term bone loss following stroke in a man with osteoporosis and atherosclerosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 302-305.
35. Iversen E, Hassager C, Christiansen C: The effect of hemiplegia on bone mass and soft tissue body composition. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 155-159.
36. Bainbridge NJ, Davie MW, Haddaway MJ: Bone loss after stroke over 52 weeks at os calcis: influence of sex, mobility and relation to bone density at other sites. *Age Ageing* 2006; 35: 127-132.
37. Iwamoto J, Tsukimura T, Takeda T: Bone mineral density of metatarsus in hemiplegic subjects. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 202-207.
38. National Osteoporosis Foundation (NOF): Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2008. http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf (accessed February 12, 2009).
39. Brown DL, Morgenstern LB, Majersik JJ, Kleerekoper M, Lisabeth LD: Risk of fractures after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 95-99.
40. Kanis J, Oden A, Johnell O: Acute and longterm increase in fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke* 2001; 32: 702-706.
41. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, *et al.*: Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. *N Engl J Med* 1991; 324: 1326-1331.
42. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. *Stroke* 2002; 33: 542-547.
43. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995; 311: 83-86.
44. Chiu KY, Pun WK, Luk KD, Chow SP: A prospective study on hip fractures in patients with previous cerebrovascular accidents. *Injury* 1992; 23: 297-299.
45. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
46. Shinchuk LM, Morse L, Huancahuari N, Arum S, Chen TC, Holick MF: Vitamin D deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87:904-908.
47. Kim HW, Kang E, Im S, Ko YJ, Im SA, Lee JI: Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients. *Bone* 2008; 43: 183-186.
48. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K, Kikuyama M: Vitamin D deficiency and osteopenia in the hemiplegic limbs of stroke patients. *Stroke* 1996; 27: 2183-2187.
49. Sato Y, Oizumi K, Kuno H, Kaji M: Effect of immobilization upon

- renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in disabled elderly stroke patients. *Bone* 1999; 24: 271-275.
50. Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K: Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalized disabled stroke patients. *Age Ageing* 1999; 28: 265-269.
 51. Fujimatsu Y: Role of parathyroid gland on bone mass and metabolism in immobilized stroke patients. *Kurume Med J* 1998; 45: 265-270.
 52. Shearer MJ: Vitamin K. *Lancet* 1995; 345:229-234.
 53. Vermeer C, Jie KSG, Knapen MHJ: Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 1-22.
 54. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Saruwatari N, Oizumi K: Effect of ipriflavone on bone in elderly hemiplegic stroke patients with hypovitaminosis D. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78:457-463.
 55. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J: Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033-2041.
 56. Sato Y, Honda Y, Kunoh H, Oizumi K: Longterm oral anticoagulation reduces bone mass in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2390-2394.
 57. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W: Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781-786.
 58. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G: Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-1353.
 59. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, *et al.*: Bone mineral density measured by dualenergy X-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 631-637.
 60. Adams HPJ, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, *et al.*: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
 61. Pang MY, Ashe MC, Eng JJ, McKay HA, Dawson AS: A 19-week exercise program for people with chronic stroke enhances bone geometry at the tibia: a peripheral quantitative computed tomography study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1615-1625.
 62. Sato Y, Metoki N, Iwamoto J, Satoh K: Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in stroke patients. *Neurology* 2003; 61: 338-342.
 63. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K: Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1 alpha-hydroxyvitamin D 3 and calcium supplementation. *Stroke* 1997; 28: 736-739.
 64. Sato Y, Honda H, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke. *JAMA* 2005; 293: 1082-1088.
 65. Sato Y, Honda Y, Kuno H, Oizumi K: Menatretrenone ameliorates osteopenia in disuse affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone* 1998; 23: 291-296.
 66. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2487-2494.
 67. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005; 64: 811-816.
 68. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1743-1748.
 69. Poole KE, Loveridge N, Rose CM, Warburton EA, Reeve J: A single infusion of zoledronate prevents bone loss after stroke. *Stroke* 2007; 38: 1519-1525.

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da stroke in considerazione dell'aumentata incidenza di osteoporosi e fratture, è raccomandata la valutazione dell'osteoporosi e del rischio di frattura da fragilità. **(B)**
- In pazienti post-stroke con residui deficit del cammino una valutazione con metodica DEXA a livello del femore bilateralmente dovrebbe sempre essere effettuata, al fine di valutare i valori basali di BMD. **(C)**
- Attualmente il residronato è l'unico farmaco che ha mostrato un'efficacia, non solo nella riduzione della perdita di massa ossea, ma anche nella riduzione del rischio di frattura in pazienti con stroke **(B)**
- Gli studi disponibili suggeriscono che l'utilizzo dell'1- α -OH vit D può essere utile nella prevenzione delle fratture. **(C)**
- Esercizi di ricondizionamento aerobico ed esercizi in carico hanno dimostrato migliorare la massa ossea nei pazienti con stroke **(C)**
- L'esposizione solare tra i presidi non farmacologici risulta essere benefica nella prevenzione della perdita di massa ossea post-stroke **(D)**
- In considerazione della rapida perdita di massa ossea che avviene nel primo anno post-stroke principalmente dal lato paretico, il trattamento con farmaci antiriassorbitivi dovrebbe essere iniziato precocemente **(B)**
- L'utilizzo di vitamina B12 e folati è raccomandato nei pazienti con stroke, al fine di ridurre il rischio di frattura di femore **(C)**

8.2 Osteoporosi e malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson (MP) ha un impatto socio-economico importante con un aumento dei costi legato ad un'augmentata necessità di ospedalizzazione e ad un aumentato utilizzo di farmaci¹.

I dati attualmente disponibili suggeriscono che in pazienti che presentano sia MP che osteoporosi c'è un aumentato rischio di fratture, specialmente a carico del collo del femore. Le fratture da osteoporosi rappresentano una notevole aggravante nella qualità di vita e nella autonomia di questi pazienti, per cui è importante un intervento preventivo e di analisi del rischio specifico.

8.2.1 Cadute, fratture e densità minerale ossea nella malattia di Parkinson

Tra gli anziani le cadute sono un importante fattore di rischio per successive fratture^{2,3}. Molti studi analizzano il rapporto tra cadute e altri fattori nel rischio di incorrere in una frattura²⁻⁶, ma questi studi presentano alcuni difetti di selezione³ e non sono quindi applicabili alla popolazione generale.

Il primo studio che ha analizzato la correlazione tra cadute e rischio di frattura nella popolazione anziana ha individuato quattro fattori indipendenti, predittivi della frattura di femore: la ridotta velocità di cammino; la difficoltà nell'eseguire un cammino in tandem; la ridotta acuità visiva; una ridotta circonferenza a livello del tricipite surale³.

Le cadute giocano un ruolo fondamentale tra le cause di aumentata incidenza di frattura^{2,3,5} e sono la causa più frequente di ricovero, in acuto, in pazienti con MP⁶. Diversi studi hanno analizzato gli specifici fattori di rischio in pazienti con MP.

In uno studio retrospettivo su pazienti con MP il 38% è risultato essere caduto almeno una volta nell'anno precedente e il 13% più frequentemente (più di una caduta a settimana). Tra i fattori di rischio che aumentano la frequenza delle cadute sono emersi l'età avanzata, la prolungata durata della malattia, un peggiore stadio di Hoehn e Yahr, la presenza di bradicinesia, la rigidità, alterazioni del cammino e la presenza di instabilità posturale⁷.

Risultati simili sono stati trovati in uno studio retrospettivo effettuato su una popolazione di 1092 pazienti con MP. Esso ha evidenziato una significativa correlazione tra il rischio di cadute e la diagnosi di Parkinsonismi atipici, presenza di demenza, prolungata durata di malattia ed età avanzata. Questi fattori associati a un avanzato stadio di MP con conseguente riduzione dei riflessi alla caduta, rendono il rischio di caduta in pazienti con MP più elevato rispetto a pazienti sani di pari età⁸.

Johnell *et al.* in uno studio retrospettivo hanno confrontato 138 pazienti con MP⁹ con 138 soggetti di pari età, senza MP; il dato più rilevante emerso è che il tasso di fratture a 10 anni era del 59% nel gruppo dei pazienti e del 44% nel gruppo di controllo ($p < 0,002$); le fratture

del collo femorale erano il 22,7% nel gruppo dei pazienti e il 2,5% nel gruppo di controllo. Inoltre i pazienti con MP che avevano già avuto una pregressa frattura femorale avevano il 27% di rischio di sviluppare una nuova frattura femorale nei successivi 10 anni, mentre nel gruppo di controllo il rischio di una seconda frattura era solo del 9% ($p < 0,0001$).

Ci potrebbero però essere altri fattori che influenzano il rischio di frattura, oltre all'aumentato tasso di cadute. Sicuramente una stretta correlazione tra bassi valori di BMD ed aumentato rischio di frattura, indipendentemente dalle patologie concomitanti, è stata dimostrata¹⁰. La ridotta massa ossea in pazienti con MP sembra essere associata anche ad un basso peso corporeo e a una ridotta attività fisica¹¹; anche la gravità della malattia (secondo l'indice di Hoehn e Yahr) sembra correlare con l'entità di perdita ossea¹²⁻¹⁶.

Nonostante l'osteoporosi e l'osteopenia siano molto comuni in pazienti con MP, sono ancora sotto-diagnosticate.

Eng *et al.*¹⁷ descrivono che in un gruppo di 177 pazienti il 67-77% delle donne ha effettuato una valutazione della BMD, mentre solo il 10,7% degli uomini l'ha fatto. L'autore suggerisce che tutti i pazienti con MP dovrebbero sottoporsi a regolari valutazioni della BMD e che i clinici dovrebbero seguire i pazienti sotto questo profilo al fine di applicare adeguate misure preventive per ridurre il rischio di frattura.

Yamanashi *et al.*¹⁸ in uno studio prospettico condotto su popolazione giapponese hanno definito il rischio di ri-frattura femorale nella stessa sede (trocanterica o cervicale) pari al 79% per le fratture trocanteriche e al 71% per le fratture cervicali; non hanno rilevato differenze significative nell'incidenza di una seconda frattura femorale correlate al sesso o all'età, mentre un aumentato rischio di ri-frattura si correla alla presenza di demenza o MP.

FISIOPATOLOGIA

L'osteoporosi in corso di MP, come in altre patologie neurologiche quali lo stroke e la lesione midollare, è un problema ben noto¹⁹. Si può supporre che gli stessi fattori implicati nell'osteoporosi correlata a patologie neurologiche possano giocare un ruolo importante anche in corso di MP.

RIDOTTA MOTILITÀ

La ridotta motilità è un noto determinante nella riduzione della massa ossea, del resto l'esatta fisiopatologia dell'osteopenia indotta da immobilizzazione non è ben nota. La trascrizione dell'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella perdita di massa ossea indotta dall'immobilizzazione, come è stato dimostrato sia in vitro che in vivo, in quanto induce una riduzione nell'espressione degli osteoblasti²⁰.

Inoltre la ridotta motilità induce un aumentato turno-

ver osseo con un aumento della concentrazione sierica di calcio, condizione nota come ipercalcemia da immobilizzazione²¹ con soppressione dell'1- α -idrossilazione della 25-(OH) vitamina D a livello renale e conseguente stimolo alla produzione di paratormone; questo risulta in una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D attiva e in un deficit di vitamina D, ed è stato osservato anche in pazienti con MP²².

Un altro importante fattore correlato all'immobilizzazione è la riduzione dell'esposizione alla luce solare, che induce una riduzione della 25-(OH) vitamina D^{19,21,22}.

Fink *et al.*⁴ e Schneider *et al.*²³ non hanno trovato differenze significative nell'assunzione di vitamina D e calcio tra pazienti con MP e controlli di pari età sia uomini che donne; questo supporta l'ipotesi che l'ipovitaminosi D nella MP sia più strettamente correlata alla ridotta esposizione solare e alla ridotta motilità.

FATTORI ENDOCRINI

Come già anticipato I fattori endocrini giocano un ruolo importante nella regolazione del metabolismo osseo²⁴⁻²⁶, ma il loro ruolo nella MP non è stato ancora ben indagato. Sato *et al.*²⁷ hanno anche osservato una diretta associazione tra elevate livelli di concentrazione sierica di osteocalcina sottocarbossilata, un indicatore biologico di deficit di vitamina K, e ridotti livelli di BMD a livello del femore, con un conseguente aumentato rischio di fratture rispetto a donne sane anziane. Nello stesso lavoro gli autori mostrano una diretta correlazione tra il trattamento con menatetrenone e l'aumento della BMD nei pazienti con MP; infatti la vitamina K è essenziale per la carbossilazione delle proteine Gla, che sono indispensabili per la formazione di matrice ossea.

Un altro importante fattore endocrino implicato nell'osteoporosi correlata a MP riguarda il metabolismo della vitamina D, molti lavori hanno stabilito un ruolo cruciale della 25-(OH) vitamina D nel metabolismo osseo²⁸, e l'ipovitaminosi D, da sola, è correlata con un aumentato rischio di cadute e fratture²⁹. Questo può essere ancora più rilevante in pazienti con MP che già presentano un aumentato rischio di caduta con conseguente rischi di frattura, se comparati a soggetti di pari età senza MP. Un'ipovitaminosi D sembra essere molto più frequente in pazienti con MP rispetto alla popolazione generale^{22,30,31}. Un'inadeguata esposizione al sole e carenze dietetiche potrebbero spiegare questa condizione, ma non è ancora chiaro se l'ipovitaminosi D rappresenta un fattore influente sulla genesi della MP, o se la MP rappresenta un rischio per lo sviluppo di ipovitaminosi D^{30,32}.

Quindi l'osteoporosi correlata a MP è legata a diversi fattori, e un'ipotesi interessante potrebbe essere che ci sia una osteoporosi più grave in questi pazienti, legata al peggioramento di un pre-esistente stato di ipovitaminosi D. Questa ipotesi potrebbe essere utile a identificare, all'interno dei pazienti con MP, dei sotto gruppi maggiormente a rischio di frattura.

FATTORI NUTRIZIONALI

Un ridotto Body Mass Index (BMI) è un altro fattore correlato a cadute e conseguentemente a un aumentato rischio di fratture. Infatti un ridotto BMI è correlato ad un ridotto apporto alimentare, che spesso si associa a deficit di calcio e 25-(OH)D^{13,21}. Inoltre è noto che maggiori valori di BMI sono fattori protettivi per l'osso durante una caduta, specie a livello del femore³³.

Un calo del peso corporeo è spesso descritto in pazienti con MP, spesso anche nelle fasi iniziali di malattia, ed è più rilevante nelle fasi avanzate, quando viene compromessa anche la funzione cognitiva³⁴. Un numero significativo di pazienti con MP presenta deficit nutrizionali da lievi a moderati³⁵, frequentemente correlati a disfagia e a ritardato svuotamento gastrico³⁵.

Il basso peso corporeo e la scarsa attività fisica sono fattori predisponenti per una ridotta BMD nella MP³⁶. Un apporto giornaliero di almeno 1200 mg di calcio e di almeno 800 UI di vitamina D sono raccomandati dalle linee guida della National Osteoporosis Foundation al fine di ridurre il rischio di frattura³⁷. Questi dati sono stati confermati da una recente meta-analisi³⁸ in cui gli autori hanno riscontrato una riduzione importante del rischio di frattura grazie ad supplementazione di calcio in soggetti anziani con basso peso corporeo e ridotto intake di calcio. Ciò nonostante una scarsa compliance da parte dei pazienti, rappresenta l'ostacolo maggiore al fine di ottenere i benefici della supplementazione con calcio, e può essere ancora più rilevante in pazienti affetti da MP che spesso presentano disordini della deglutizione e stipsi.

Deficit nutrizionali possono anche ridurre i livelli di folati e vitamina B12, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici di omocisteina. Sato *et al.*¹³ hanno riscontrato elevati livelli di omocisteina in pazienti con MP ed hanno rilevato una correlazione tra questo dato e la severità della malattia secondo la scala di Hoeh e Yahr. L'iperomocisteinemia è associata ad un aumentato rischio di fratture, con meccanismi indipendenti dalla BMD, probabilmente correlati a alterazioni del cross-linking del collagene.

FATTORI IATROGENI

Un problema rilevante in pazienti con MP è relativo alla politerapia a cui sono sottoposti questi pazienti, che correla con un aumentato rischio di fratture. Un interessante studio caso-controllo, condotto da Vestergaard *et al.*³⁹ ha analizzato l'associazione tra Parkinsonismi (inclusa la MP) e farmaci utilizzati per queste patologie. Sono stati considerati 124.655 pazienti che avevano subito una frattura nell'anno 2000; per ogni paziente sono stati selezionati 3 controlli di pari sesso ed età (N=373.962) randomizzati dalla popolazione. Tra i pazienti con parkinsonismo si è rilevato un rischio relativo grezzo per ogni tipo di frattura di 2,2 (95% CI 2.0-2.5) e un rischio relativo aggiustato di 1,2 (95% CI 1.0-1.4); gli aggiustamenti erano stati fatti in relazione a durata di malattia, consumo di farmaci per

i Parkinsonismi (farmaci anticolinergici, agonisti dopaminici, levodopa sola o in combinazione e inibitori della monoaminoossidasi B), utilizzo di neurolettici, pregresse fratture, alcolismo, utilizzo di corticosteroidi, il reddito, il vivere soli rispetto al vivere con qualcuno, il lavoro e l'indice di Charlson⁴⁰. Gli autori hanno riscontrato che il rischio era maggiore soprattutto negli uomini, con meno di 75 anni. L'utilizzo di levodopa era associato ad un aumentato rischio di fratture in generale, ed ad un aumentato rischio di fratture femorali se presa a dosi elevate. Una possibile spiegazione è legata al fatto che la levodopa può peggiorare l'iperomocisteinemia nei pazienti con MP, in associazione ai deficit nutrizionali⁴¹; infatti la metilazione della levodopa richiede S-adenosilmetionina come donatore di gruppi metilici, con produzione di S-adenosilomocisteina che viene rapidamente convertita in omocisteina⁴². I dopamino agonisti, i farmaci anticolinergici e gli inibitori della monoaminoossidasi B (I-MAO) non sono associati ad un aumentato rischio di fratture, eccetto per elevati dosaggi di I-MAO e moderati dosaggi di dopamino agonisti. I neurolettici sono associati ad un aumentato rischio di fratture, in tutte le sedi, e a qualsiasi dosaggio studiato³⁹.

8.2.2 Trattamento

PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLE CADUTE

Ridurre il numero e la gravità delle cadute deve essere un obiettivo importante di ogni programma di prevenzione delle fratture.

Non ci sono attualmente dati disponibili in pazienti con MP, ma in soggetti anziani, la correzione di fattori modificabili quali il controllo della riduzione dell'acuità visiva, la riduzione nell'assunzione di farmaci che alterano l'equilibrio, e migliorie dell'ambiente domestico (pavimenti scivolosi, ostacoli vari sul cammino, illuminazione insufficiente, corrimani,...), sono misure importanti per prevenire le cadute¹. Tuttavia, anche se ampi studi hanno dimostrato che è possibile ridurre le cadute^{43,44}, studi randomizzati non hanno evidenziato un significativo decremento del rischio di frattura.

In soggetti anziani programmi al domicilio o in regime di ricovero, basati sul rinforzo muscolare e su esercizi specifici per l'equilibrio sembrano efficaci nel prevenire le cadute, almeno nel breve termine⁴⁵. Ciò nonostante in pazienti con MP una recente meta-analisi ha stabilito che ci sono evidenze insufficienti per supportare o rifiutare l'efficacia dell'esercizio al fine di ridurre le cadute⁴⁶.

Alcuni studi randomizzati hanno evidenziato che indossare delle protezioni a livello dell'anca può ridurre in modo importante il rischio di frattura femorale, in particolare negli anziani che vivono in istituto.

However Parker *et al.* in una recente meta-analisi hanno però concluso che l'utilizzo di protezioni a livello dell'anca è inefficace in pazienti che vivono al domicilio, anche perché sono difficili da indossare da soli, e che la loro efficacia in pazienti ricoverati in struttura non è certa⁴⁷.

TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

I pazienti con MP mostrano un'aumentata incidenza di osteoporosi se confrontati con la popolazione di pari età non affetta da MP, ma allo stato attuale non ci sono specifiche linee guida o raccomandazioni disponibili per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi in questi pazienti.

In assenza di specifiche linee guida può essere utile seguire le indicazioni per l'osteoporosi post menopausale. Tuttavia i clinici devono tenere conto che il profilo di rischio dei pazienti con MP per fratture femorali e non, potrebbe essere diverso rispetto a quello di pazienti non affetti da MP, in relazione all'aumentato rischio di cadute, alla ridotta attività fisica, al ridotto introito di vitamina D e ai disturbi della deglutizione.

Il primo tentativo di ridurre il rischio di frattura in pazienti con MP è stato fatto da Sato *et al.*⁴⁸; nel loro studio randomizzato, controllato in doppio cieco, hanno somministrato 1- α -idrossi vitamina D₃ a 43 pazienti con MP, mentre altri 43 pazienti hanno ricevuto un placebo. Gli autori hanno riscontrato un'importante riduzione del numero di fratture non vertebrali nel gruppo trattato (OR 9,8), mentre il numero di cadute è rimasto simile nei 2 gruppi, durante il follow-up. In entrambi i gruppi la BMD è diminuita, ma nel gruppo trattato la riduzione è stata significativamente minore rispetto al gruppo placebo (-1,2% vs -6,7%).

Solo 2 studi hanno indagato il trattamento farmacologico dell'osteoporosi correlata a MP, ed entrambi sono stati condotti da Sato *et al.*

Il primo uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, con follow-up di 2 anni, ha valutato gli effetti del risedronato su osteoporosi e rischio di fratture in soggetti maschi, anziani, affetti da MP⁴⁹; 121 pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 2,5 mg di risedronato e 1000 UI di ergocalciferolo, i restanti 121 pazienti hanno ricevuto un placebo e 1000 UI di ergocalciferolo. Il rischio relativo di fratture femorali nel gruppo trattato con risedronato era 0,33 (95% CI, 0,09–1,20); la BMD è migliorata del 2,2% nel gruppo trattato ed è peggiorata del 2,9% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Il secondo studio⁵⁰ è un trial randomizzato, controllato in doppio cieco che ha evidenziato risultati molto simili al precedente studio. I pazienti con MP sono stati randomizzati ed assegnati ad un gruppo di trattamento giornaliero con alendronato 5 mg o al gruppo placebo, entrambi i gruppi ricevevano 1000 UI di ergocalciferolo ed il follow-up è durato 2 anni. Il rischio relativo di fratture di femore nel gruppo trattato con alendronato, comparato al gruppo placebo era di 0,29 (95% CI, 0,10–0,85). la BMD è migliorata del 3,1% nel gruppo trattato ed è peggiorata del 2,8% nel gruppo placebo.

Tuttavia la misurazione della BMD in questi due studi^{49,50} e nel precedente lavoro dello stesso gruppo è stata valutata a livello del secondo osso metacarpale con metodica CXD e non a livello del femore con metodica DEXA, che è considerato il gold standard per la valutazione della BMD³⁷;

inoltre la popolazione in studio era composta solo da pazienti asiatici.

Bibliografia

- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428
- Stalenhoef PA, Diederiks JMP, Knottnerus JA, Crebolder HFJM. A risk model for the prediction of recurrent falls in community-dwelling elderly: a prospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1088-94.
- Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, *et al.* Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348(9021):145-9.
- Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES, Cauley JA, Ensrud KE. Osteoporotic fractures in men (MrOS) study group. Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1559-64.
- Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, *et al.* Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1479-86.
- Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1104-8.
- Koller W, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989;2:98-105.
- Wielinski CI, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SA. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2005;20:410-5.
- Johnell O, Melton 3rd LJ, Atkinson EJ, O'Fallon MW, Kurland LT. Fracture risk in patients with Parkinsonism: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Age Ageing* 1992;21:32-8.
- Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing* 2005;34:21-4.
- Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007;116:248-54.
- Kao CH, Chen CC, Wang SJ, Chia LG. Bone mineral density in patients with Parkinson's disease measured by dual photon absorptiometry. *Nucl Med Commun* 1994;15:173-7.
- Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;182:89-93.
- Yamada T, Kachi T, Ando K. Osteoporosis and fractures in Parkinson's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1995;32:637-40.
- Kamanli A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Yoldas TK. Bone mineral density in patients with Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:277-9.
- Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R, Cavanna A. Bone mineral density in hip-fracture patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1459-62.
- Eng ML, Lyons KE, Pahwa R. Prevalence of bone mineral density screening in Parkinson's disease clinic outpatients. *Mov Disord* 2006;21:2265-6.
- Yamanashi A, Yamazaki K, Kanamori M, Mochizuki K, Okamoto S, Koide Y, *et al.* Assessment of risk factors for second hip fractures in Japanese elderly. *Osteoporos Int* 2005;16:1239-46.
- Vaserman N. Parkinson's disease and osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72:484-8.
- Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int* 2008;19:1237-46.
- Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005;20:1598-603.
- Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1273-8.
- Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporos Int* 2008;19:1093-7.
- Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8(2): 95-103.
- Patel MS, Elefteriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int* 2007;80:337-47.
- Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int* 2008;19:1237-46.
- Sato Y, Honda Y, Kaji M, Asoh T, Hosokawa K, Kondo I, *et al.* Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. *Bone* 2002;31:114-8.
- van Weel C, Vermeulen H, van der Bosch W. Falls, a community care perspective. *Lancet* 1995;345:1549-51.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of Vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
- Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson's disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-52.
- Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Satoh K, Kondo I. Vitamin K deficiency and osteopenia in vitamin D-deficient elderly women with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2002 Jan;83(1):86-91.
- Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease: a hypothesis. *Mov Disord* 2007;22:461-8.
- Vaserman N. Parkinson's disease and osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72:484-8.
- Lorefalt B, Ganowiak W, Pålhagen S, Toss G, Unosson M, Granerus AK. Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2004;110:180-7.
- Waxman MJ, Durfee D, Moore M, Morantz RA, Koller W. Nutritional aspects and swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Nutr Clin Pract* 1990;5:196-9
- Taggart H, Crawford V. Reduced bone density of the hip in elderly patients with Parkinson's disease. *Age Ageing* 1995;24:326-8.
- National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. New reference 2008. Available from: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf, accessed 25 October 2008.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Aug 25;370(9588):657-66
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with Parkinsonism and anti-Parkinson drugs. *Calcif Tissue Int* 2007;81:153-61.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, *et al.* Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001;47:1102-4.
- Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol* 2003;60:59-64.
- Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366:1885-93.
- Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
- Howe TE, Rochester L, Jackson A, Banks PM, Blair VA. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;4:CD004963.
- Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL.

- The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008 Apr 15;23(5):631-40.
47. Parker MJ, William J, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332:571-4. doi:10.1136/bmj.38753.375324.7C.
 48. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K. Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1alpha-hydroxyvitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:64-8.
 49. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:911-5.
 50. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Alendronate and vitamin D2 for prevention of hip fracture in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006;21:924-9.

RACCOMANDAZIONI

- In considerazione dell'aumentata incidenza di osteoporosi e fratture da fragilità nei pazienti con MP è raccomandata, in questi ultimi, una valutazione del rischio di cadute e fratture (B).
- È raccomandata l'esposizione solare nella prevenzione dell'osteoporosi nei pazienti con MP (C).
- La levodopa a dosi elevate è associata ad un aumentato rischio di fratture in generale e femorali. (C)
- La correzione di fattori modificabili quali il controllo della riduzione dell'acuità visiva, la riduzione nell'assunzione di farmaci che alterano l'equilibrio, le miglie dell'ambiente domestico (pavimenti scivolosi, ostacoli, illuminazione insufficiente, corrimani), potrebbero essere misure importanti per la prevenzione delle cadute. (C)
- La supplementazione di B12 e folati può essere utile in pazienti con MP che presentino un deficit di queste vitamine per ridurre il rischio fratturativo (D)
- Nei pazienti con MP un apporto giornaliero di almeno 1200 mg di calcio e di almeno 800 UI di vitamina D sono raccomandati al fine di ridurre il rischio di frattura (B)
- La 1- α -idrossi vitamina D3 è un'opzione terapeutica efficace per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con MP (B)
- Il risedronato è un'opzione terapeutica efficace per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con MP (B)
- L'alendronato è un'opzione terapeutica efficace per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con MP (C)
- L'utilizzo di levodopa e di altri farmaci anti-parkinsoniani non influisce sull'assorbimento o sul metabolismo dei bisfosfonati o degli altri farmaci utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi (C).

8.3 Sclerosi Multipla

8.3.1 Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica autoimmune del cervello e del midollo spinale caratterizzata da una compromissione della mielina e degli assoni¹. La SM è una delle più comuni cause di disabilità neurologica nei giovani adulti. Infatti colpisce prevalentemente persone di età compresa tra i 20 e i 40 anni, con un apice intorno ai 28-30 anni. Le donne sono colpite più degli uomini in un rapporto 3:2. Studi epidemiologici hanno dimostrato che le persone disabili con SM hanno un elevato rischio di frattura soprattutto a livello dell'anca^{2,3}. Questo rischio può essere determinato sia dalla riduzione della densità minerale ossea (BMD) e da un incremento del rischio di caduta. Le fratture da osteoporosi rappresentano una notevole aggravante nella qualità di vita e nella autonomia di questi pazienti, per cui è importante un intervento preventivo e di analisi del rischio specifico⁴.

8.3.2 CADUTE, FRATTURE E DENSITÀ MINERALE OSSEA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Il rischio di cadute è causato dalla presenza di disturbi dell'equilibrio, della vista, dell'ipertonica spastica, della

forza muscolare, della coordinazione motoria, di deficit della sensibilità e di bassi livelli di BMD⁵⁻⁸.

L'aumento della frequenza di cadute e di frattura è correlabile con il grado di disabilità (EDSS >5). In uno studio di coorte su una popolazione di 2963 soggetti con SM, segnalati sul registro Danese del Ministero della Salute, nel periodo 1996-2007 si è messo in evidenza che il rischio di frattura nei soggetti con SM era aumentato per quelli che avevano riportato una frattura a livello del femore o dell'anca rispetto ai controlli sani^{9,10,11}. Confrontando i soggetti con SM trattati per un breve periodo con metilprednisolone con la popolazione di controllo non si è evidenziato alcun dato significativo a proposito del rischio di caduta. Invece un incremento del 2,6% del rischio di frattura si è riscontrato nei soggetti con alto grado di disabilità (EDSS 6-10) a confronto con quelli con disabilità di lieve grado (EDSS 0-3). Gli autori concludono lo studio affermando che, con molta probabilità, la condizione di disabilità è più importante dell'uso di glucocorticoidi per quanto riguarda l'eziologia delle fratture osteoporotiche⁹⁻¹³.

Anche altri studi confermano che il grado di disabilità, la presenza di deficit cognitivi giocano un ruolo determinante nell'attribuire un rischio di frattura osteoporotica più elevato rispetto agli altri fattori precedentemente elencati¹².

FISIOPATOLOGIA

L'osteoporosi in corso di SM, come in altre patologie neurologiche quali il parkinson, lo stroke e la lesione midollare, è un problema ben noto^{14,15}. Si può supporre che gli stessi fattori implicati nell'osteoporosi correlata a patologie neurologiche possano giocare un ruolo importante anche in corso di SM. Infatti è fondamentale l'alterazione del processo di modellamento e rimodellamento della matrice ossea sia dal punto di vista qualitativo sia quantitativo con incremento della frequenza delle fratture^{16,17,18}. L'osteoporosi secondaria e le fratture che si realizzano nelle persone con SM sono più frequenti rispetto ai soggetti sani¹⁹.

RIDOTTA MOTILITÀ

La durata ed il grado di disabilità motoria sono i fattori che contribuiscono maggiormente all'instaurarsi dell'osteoporosi secondaria nei soggetti con SM^{20,21}.

La ridotta motilità è un noto determinante nella riduzione della massa ossea, del resto l'esatta fisiopatologia dell'osteopenia indotta da immobilizzazione non è ben nota. La trascrizione dell'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella perdita di massa ossea indotta dall'immobilizzazione, come è stato dimostrato sia in vitro che in vivo, in quanto induce una riduzione nell'espressione degli osteoblasti²².

Inoltre la ridotta motilità induce un aumentato turnover osseo con un aumento della concentrazione sierica di calcio, condizione nota come ipercalcemia da immobilizzazione con soppressione dell'1- α -idrossilazione della 25-(OH) vitamina D a livello renale e conseguente stimolo alla produzione di paratormone; questo risulta in una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D attiva e in un deficit di vitamina D, ed è stato osservato anche in pazienti con MS.

Un altro importante fattore correlato all'immobilizzazione è la riduzione dell'esposizione alla luce solare, che induce una riduzione della 25-(OH) vitamina D.

Nei soggetti con SM, il grado di disabilità, misurato con l'impiego della scala di Kurtzke (EDSS), correla con la BMD e maggiormente l'effetto sito-specifico causato dalla disabilità motoria. La correlazione è stata riscontrata solo tra il punteggio EDSS e la BMD riscontrata a livello dell'anca e non, in altri distretti. Comunque i livelli più bassi di BMD sono appannaggio delle persone con SM con EDSS >7 e la correlazione positiva non solo si riscontra con il sito ma anche con il BMI (indice di massa corporea)²³.

FATTORI ENDOCRINI

Come già anticipato i fattori endocrini giocano un ruolo importante nella regolazione del metabolismo osseo, ma il loro ruolo nella SM non è stato ancora ben indagato²³. Un importante fattore endocrino implicato nell'osteopo-

rosi correlata a SM riguarda il metabolismo della vitamina D, molti lavori hanno stabilito un ruolo cruciale della 25-(OH) vitamina D nel metabolismo osseo, e l'ipovitaminosi D, da sola, è correlata con un aumentato rischio di cadute e fratture. Questo può essere ancora più rilevante in pazienti con SM che già presentano un aumentato rischio di caduta con conseguente rischi di frattura, se comparati a soggetti di pari età senza SM. Un'ipovitaminosi D sembra essere molto più frequente in pazienti con SM rispetto alla popolazione generale²⁴.

Quindi l'osteoporosi correlata a SM è legata a diversi fattori, e un'ipotesi interessante potrebbe essere che ci sia una osteoporosi più grave in questi pazienti, legata al peggioramento di un pre-esistente stato di ipovitaminosi D. Questa ipotesi potrebbe essere utile a identificare, all'interno dei pazienti con SM, dei sotto gruppi maggiormente a rischio di frattura²⁴.

FATTORI NUTRIZIONALI

Un valore inferiore alla norma del Body Mass Index (BMI) è un altro fattore correlato a cadute e conseguentemente a un aumentato rischio di fratture. Nella maggior parte dei casi si tratta di valori di BMI nei soggetti con SM e punteggio EDSS >7. Infatti un ridotto BMI è correlato ad un ridotto apporto alimentare e disfagia che spesso si associa a deficit di calcio e 25-(OH)D. Inoltre è noto che maggiori valori di BMI sono fattori protettivi per l'osso durante una caduta, specie a livello del femore. Un calo del peso corporeo è spesso descritto in pazienti con SM, spesso anche nelle fasi iniziali di malattia, ed è più rilevante nelle fasi avanzate, quando viene compromessa anche la funzione cognitiva¹².

Uno scarso apporto con la dieta di Vitamina D, la scarsa attività fisica e l'astenia sono fattori predisponenti per una ridotta BMD nella SM. Un apporto giornaliero di almeno 1200 mg di calcio e di almeno 800 UI di vitamina D sono raccomandati dalle linee guida della National Osteoporosis Foundation al fine di ridurre il rischio di frattura²³. Occorre anche tener presente che nel decorso clinico della malattia, sin dalle fasi iniziali e nei soggetti con minima disabilità (EDSS <3) è abbastanza frequente il riscontro di bassi livelli di Vitamina D. Nei soggetti con SM a decorso remittente-ricidivante si riscontrano i livelli più bassi di vitamina D nella fase di ricaduta o relapse. Pertanto un deficit di vitamina D sarebbe determinante nella genesi dell'osteopenia e dell'osteoporosi e nell'ambito della patogenesi autoimmune della SM. Un altro aspetto che va segnalato è che il diidrossicalciferolo abbia anche l'effetto di promuovere la sintesi, negli osteociti e negli osteoblasti, dell'osteopontina (OPN)- citochina proinfiammatoria- che interviene sia nel mantenimento dell'omeostasi delle ossa sia in alcuni processi del sistema immune^{25,26}. Nelle fasi avanzate della malattia non è infrequente il riscontro di alti livelli di osteopontina (forme più aggressive) e di bassi livelli di vitamina D²⁶. Nelle forme meno aggressive di malattia infatti ci

sarebbero forme cliniche, geneticamente determinate con bassi livelli di osteopontina.

FATTORI IATROGENI

Nelle persone con SM la riduzione della BMD è anche secondaria alla somministrazione cronica di glucocorticoidi, di antidepressivi, antiepilettici correlata con un aumentato rischio di fratture.

Studi di metanalisi evidenziano che l'uso di barbiturici, antidepressivi (soprattutto gli inibitori della serotonina-SSRI-), antipsicotici e benzodiazepine incrementano il rischio di frattura nei soggetti con SM²⁷.

8.3.3 Trattamento

PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLE CADUTE ED ESERCIZIO FISICO

Ridurre il numero e la gravità delle cadute deve essere un obiettivo importante di ogni programma di prevenzione delle fratture^{28,29,30}.

Non ci sono attualmente dati disponibili in pazienti con MS, ma in soggetti anziani, la correzione di fattori modificabili quali il controllo della riduzione dell'acuità visiva, la riduzione nell'assunzione di farmaci che alterano l'equilibrio, e migliorie dell'ambiente domestico (pavimenti scivolosi, ostacoli vari sul cammino, illuminazione insufficiente, corrimani,...), sono misure importanti per prevenire le cadute³¹. Tuttavia, anche se ampi studi hanno dimostrato che è possibile ridurre le cadute, studi randomizzati non hanno evidenziato un significativo decremento del rischio di frattura²⁹.

In soggetti anziani programmi al domicilio o in regime di ricovero, basati sul rinforzo muscolare e su esercizi specifici per l'equilibrio sembrano efficaci nel prevenire le cadute, almeno nel breve termine³².

Nei giovani adulti con SM è indicato l'esercizio fisico aerobico sia terapeutico sia nell'ambito dell'attività fisica adattata (consigliabile nelle forme con EDSS 1-3) inserendo nel programma riabilitativo gli esercizi posturali propriocettivi, esercizi di resistenza con pesi o elastici, attività fisica aerobica a carico naturale (camminata, salire le scale, ballo) evitando flessioni e torsioni eccessive del rachide, movimenti improvvisi ed esplosivi.

Inoltre l'esercizio deve fornire una stimolazione moderata, in senso compressivo, intermittente e prolungata nel tempo per garantire la prevenzione della perdita di massa ossea³³.

Alcuni studi randomizzati hanno evidenziato che indossare delle protezioni a livello dell'anca può ridurre in modo importante il rischio di frattura femorale, in particolare negli anziani che vivono in istituto. Parker *et al.* in una recente meta-analisi hanno però concluso che l'utilizzo di protezioni a livello dell'anca è inefficace in pazienti che vivono al domicilio, anche perché sono difficili da indos-

sare da soli, e che la loro efficacia in pazienti ricoverati in struttura non è certa³⁴.

TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

I pazienti con SM mostrano un'aumentata incidenza di osteoporosi se confrontati con la popolazione di pari età non affetta da SM, ma allo stato attuale non ci sono specifiche linee guida o raccomandazioni disponibili per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi in questi pazienti.

In assenza di specifiche linee guida può essere utile seguire le indicazioni per l'osteoporosi post menopausale²⁹. Tuttavia i clinici devono tenere conto che il profilo di rischio dei pazienti con SM per fratture femorali e non, potrebbe essere diverso rispetto a quello di pazienti non affetti da SM, in relazione all'aumentato rischio di cadute, alla ridotta attività fisica, al ridotto introito di vitamina D, alla somministrazione di glucocorticoidi e psicofarmaci²⁸.

Studi osservazionali evidenziano che un incremento della concentrazione della 25-diidrossivitamina D potrebbe ridurre del 50% il rischio di ricaduta (poussé) nella forma Relapse-remitting e contemporaneamente ridurre il rischio di frattura. Sulla base di queste premesse Holmoy e altri hanno condotto uno studio osservazionale in cui soggetti con SM venivano sottoposti a supplementazione di Vitamina D e al monitoraggio dei livelli della stessa. Gli autori concludono che una supplementazione di Vitamina D con 800IU (20ug) supportata dall'autunno alla primavera potrebbe evitare una riduzione dei livelli al di sotto del range (50nm -125nm)³⁵.

L'uso dei bifosfonati (alendronato, disendronato, ibandronato) in associazione a supplementazione di vitamina D e del Paratormone sono in atto i farmaci più utilizzati nell'osteoporosi secondaria a SM, preferendo il PTH nei soggetti con disfigia²⁷.

In atto sono in corso studi sperimentali sull'impiego di anticorpi monoclonali anti-sclerostina – sostanza che aumenta l'apoptosi degli osteociti- nel trattamento dell'osteoporosi secondaria a Sclerosi Multipla²⁷.

Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2002 359:1221-1231
2. Gibson JC, Summers GD Bone health in multiple sclerosis *Osteoporos Int* 2011; 22(12):2935-49
3. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis *Mult Scler* 2010;16(9):1031-1043
4. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehag BMJ, Cooper C., Leufkens HGM, Vestergaard P, Bentzen J, de Vries F. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database *J Bone Miner Res.* 2011; 26(9):2271-9
5. Gunn H, Creanor S, Haas B, Marsden J, Freeman J Risk factors for falls in multiple sclerosis *Mult Scler* 2013
6. Cattaneo D, De Nuzzo C, Fascia T, Macalli M, Pisoni I, Cardini R. Risk of falls in subjects with multiple sclerosis *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(6):864-867

7. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, *et al.* Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348(9021):145-9.
8. Finalyson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(9):1274-1279
9. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G, Neurology Risk fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study 2012;79(18):1934-5
10. Moen SM, Celiuș EG, Sandvik L, Nordsletten L, Eriksen EF Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome *Neurology* 2011; 77:151-157
11. Moen SM, Celiuș EG, Sandvik L, Brustad M, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmoy T. Bone turnover and metabolism in patients with early multiple sclerosis and prevalent bone mass deficit: a population-based case-control study *Plos One* 2012; 7(9) 703-13
12. Batista S, Teter B, Sequeira K, Josyula S, Hoogs M, Ramanathan M, Benedict R, Weinstock-Guttman B Cognitive impairment is associated with reduced bone mass in multiple sclerosis *Mult Scler*. 2012;18:1459-65
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
14. Kampman MT, Eriksen EF, Holmoy T. Multiple sclerosis, a cause of secondary osteoporosis? What is the evidence and what are the clinical implications? *Acta Neurol Scand Suppl* 2011; 191:44-9
15. Gibson JC, Summers GD Bone health in multiple sclerosis *Osteoporos Int* 2011; 22(12):2935-49
16. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis *Mult Scler* 2010;16(9):1031-1043
17. Patel MS, Eleftheriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int* 2007;80:337-47.
18. Josyula S, Mehta BK, Karmon Y, Teter B, Batista S, Ostroff J, Weinstock-Guttman B. The nervous system's potential role in multiple sclerosis associated bone loss *J Neurol Sci* 2012; 15:319-8
19. Ramagopalan SV, Seminog O, Goldacre R, Goldacre MJ, Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: record-linkage study *BMC Neurol* 2012;12:135
20. Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8(2): 95-103
21. Cosman F, Nieves J, Komar L e altri. Fracture history and bone loss in patients with multiple sclerosis *Neurology* 1998;51(4):1161-1165
22. Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int* 2008;19:1237-46.
23. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. New reference 2008. Available from: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf, accessed 25 October 2008.
24. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Aug 25;370(9588):657-66
25. Altintas A, Saruhan-Direskeneli G, Benbir M, Demir M, Purisa S The role of osteopontin: a shared pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis and osteoporosis? *J Neurol Sci* 2009; 276:41-4
26. Carecchio M, Comi C The role of osteopontin in neurodegenerative diseases *J Alzheimers Dis*. 2011;25(2): 179-85
27. Zikan V Bone health in patients with multiple sclerosis. *J Osteoporosis* 2011
28. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehag BMJ, Cooper C., Leufkens HGM, Vestergaard P, Bentzen J, de Vries F. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients with multiple sclerosis *Neurology* 2012; 79:922-928
29. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428
30. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366:1885-93.
31. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
32. Howe TE, Rochester L, Jackson A, Banks PM, Blair VA. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;4:CD004963.
33. Cheung AM, Giangregorio L. Mechanical stimuli and bone health: what is the evidence? *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(5):561-566
34. Parker MJ, William J, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332:571-4. doi:10.1136/bmj.38753.375324.7C.
35. Holmoy T., Torkildsen O, Myhr KM., Loken-Amsrud KI. Vitamin D supplementation and monitoring in multiple sclerosis: who, when and wherefore

RACCOMANDAZIONI

- In considerazione dell'aumentata incidenza dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità, è raccomandata una valutazione dell'osteoporosi e del rischio fratturativo nei pazienti con SM (B).
- La correzione di fattori modificabili quali il controllo della riduzione dell'acuità visiva, la riduzione nell'assunzione di farmaci che alterano l'equilibrio, le migliorie dell'ambiente domestico (pavimenti scivolosi, ostacoli, illuminazione insufficiente, corrimani), potrebbero essere misure importanti per la prevenzione delle cadute (D).
- Nei pazienti con SM un apporto giornaliero di almeno 1200 mg di calcio e di almeno 800 UI di vitamina D sono raccomandati al fine di ridurre il rischio di frattura (B)
- La 1- α -idrossi vitamina D3 è un'opzione terapeutica efficace per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con SM (B)
- Il Paratormone è un'opzione terapeutica efficace per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con SM soprattutto nelle forme RR (B)
- L'alendronato è un'opzione terapeutica efficace per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con MS (C)
- La promozione dell'attività fisica, dell'esercizio terapeutico e di un corretto apporto nutrizionale sono fondamentali per prevenire l'osteoporosi. (B)

8.4 Malattie Muscolari

Le malattie muscolari correlate con l'osteoporosi sono:

1. Sindrome Ipocinetica
2. Distrofie Muscolari
3. Miositi: Polimiositi, Dermatomiociti

8.4.1 Sindrome Ipocinetica

La sindrome ipocinetica (S. da immobilità) è una condizione caratterizzata da ridotta o assente autonomia nel movimento, ad insorgenza acuta o cronicamente progressiva. Rappresenta una delle "5 grandi sindromi geriatriche" ed è spesso la conseguenza di una prolungata immobilizzazione a letto, alla quale sono costretti pazienti anziani particolarmente "fragili". Non è una vera malattia ma è spesso la causa di vere e proprie patologie: metaboliche, cardiache, respiratorie e circolatorie.

Due sono essenzialmente i paradigmi che definiscono la fragilità:

- il paradigma biomedico, secondo il quale la fragilità è una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli *stressor*, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse¹.
- il paradigma bio-psico-sociale, secondo il quale la fragilità è uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall'influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute².

I principali organi bersaglio sono: muscoli, ossa e articolazioni.

A livello muscolare vi è una riduzione della massa (ipotrofia) e della forza muscolare (ipostenia). A livello osseo vi è una riduzione dell'azione degli osteoblasti con impoverimento della struttura e della massa ossea, così l'osso va incontro a progressiva osteoporosi. Se tale patologia è già presente, nell'anziano, assume dimensioni catastrofiche causando fratture, dolore e crolli vertebrali. Infine le cartilagini vanno incontro a progressiva distrofia³.

Le conseguenze dell'immobilità prolungata, come già ricordato, riguardano diversi organi ed apparati e pertanto la sindrome da immobilizzazione viene considerata multisistemica. L'allettamento porta ad ipotrofia ed ipostenia per decondizionamento, a cui talvolta si associano contratture dei muscoli antagonisti. Studi internazionali sugli effetti dell'immobilizzazione riportano una perdita della forza contrattile dell'ordine del 1-1,5% per giorno di allettamento, il che, nell'anziano fragile, può significare il superamento della soglia di disabilità anche nel giro di una settimana. In assenza delle sollecitazioni meccaniche intermittenti che si producono normalmente durante il carico, le cartilagini vanno incontro a progressiva distrofia a cui si aggiungono ispessimenti della capsula articolare e dei legamenti, alterazioni degenerative e necrosanti della

sinovia che determinano progressiva perdita dell'escursione articolare fino all'anchilosi⁴.

L'attività fisica è, infatti, indispensabile per il mantenimento del normale trofismo osseo e muscolare e delle proprietà biomeccaniche delle strutture cartilaginee⁴.

La prevenzione si basa su cardini principali rappresentati da uno specifico trattamento riabilitativo e farmacologico per favorire il recupero funzionale ed ottimizzare le ADL. Infine, nei casi più gravi, come nei pazienti con ictus, postumi di fratture, morbo di Parkinson, si rende necessario il ricovero presso reparti di riabilitazione e lungodegenza.

8.4.2 Malattie maggiormente associate alla sindrome ipocinetica

DISORDINI INFIAMMATORI

L'immobilità ha un effetto drammatico sull'equilibrio della formazione e del riassorbimento osseo. Può interessare tutte le malattie sistemiche infiammatorie ma sono maggiormente presenti nelle forme articolari e neuromuscolari⁵.

MALATTIE DEL SANGUE

L'emofilia A e l'emofilia B sono associate ad una ridotta BMD. Vi sono fattori di predisposizione genetica che incidono per l'80% nella formazione della massa ossea, il restante 20% dipende da fattori ambientali. La riduzione della BMD è multifattoriale e se presente nell'infanzia, vi è un maggior rischio di acquisizione di osteopenia o osteoporosi nelle fasi successive della vita. In questi pazienti vi è una correlazione tra il decremento della massa ossea e la ridotta mobilità articolare. In particolare, le cause principali sono la limitata attività fisica, le deformità articolari, la grave ipotrofia muscolare e la disabilità dovute all'artropatia. Affinché si abbia una corretta prevenzione dell'osteoporosi, è necessaria una diagnosi precoce, la supplementazione di calcio e vitamina D e la regolare attività fisica⁶.

HIV

La prevalenza dell'osteoporosi, in una meta-analisi⁷ è stata 3 volte superiore nei soggetti HIV positivi rispetto al controllo.

Le cause di bassa BMD sembrano essere multifattoriali come: i tradizionali fattori di rischio associati alle complicanze dovute all'infezione cronica da HIV (cattiva alimentazione e il peso ridotto), tabacco, alcol, bassi livelli di vitamina D e l'utilizzo di farmaci anti-retrovirali. In tali pazienti si consiglia di somministrare 1000-1500 mg di calcio e 800-1000 UI di vitamina D al giorno. L'esposizione solare giornaliera si rende necessaria, ma la quantità sufficiente per mantenere i livelli di vitamina D senza aumentare il rischio di tumori della pelle non è nota. Inoltre

bisogna potenziare i muscoli e migliorare l'equilibrio per prevenire possibili cadute. Infine, è fortemente raccomandato smettere di fumare e limitare l'assunzione di alcol⁷.

PARALISI CEREBRALI INFANTILI

I principali fattori di rischio di osteoporosi nelle paralisi cerebrali infantili sono: il deficit motorio, la conseguente immobilizzazione secondaria prolungata, le malattie endocrine (carenza di GH, ipogonadismo, alterazioni della tiroide, disordini della pubertà), riduzione quantitativa e qualitativa dell'introito alimentare compreso il calcio e la vitamina D, assunzione di farmaci (carbamazepina, fenitoina, inibitori di pompa protonica, neurolettici, steroidi ed eparina).

La terapia prevede l'associazione di farmaci (bisfosfonati, calcio e vit. D) e del trattamento riabilitativo; ove possibile è consigliata la verticalizzazione^{8,9}.

ARTRITE REUMATOIDE

Studi recenti hanno rafforzato l'evidenza che l'infiammazione e l'immobilizzazione sono forti fattori di rischio per l'osteoporosi nell'artrite reumatoide. Il ruolo del trattamento con corticosteroidi a basso dosaggio come fattore di rischio indipendente per l'osteoporosi e la patologia suddetta è ancora controverso. Come sostenuto da numerose linee guida, la perdita ossea generalizzata, compresa quella indotta dall'utilizzo di corticosteroidi, può essere arrestata dai farmaci anti-riassorbitivi. I modelli animali mostrano risultati promettenti rivolti all'attivazione del recettore dell'osteoprotegerina che a sua volta attiva il sistema RANK-L NFK beta, in grado di bloccare l'effetto negativo dell'artrite reumatoide sull'osso¹⁰.

DEPRESSIONE

I meccanismi che sottolineano la relazione tra depressione e osteoporosi sono multifattoriali: alterazioni neuromuscolari; disregolazione della leptina e dei marker infiammatori; fumo di sigarette; consumo di alcol; vita sedentaria e inattività fisica; dieta e uso di psicofarmaci. Pertanto vi è un'evidenza emergente per cui questa patologia è un fattore di rischio per la bassa BMD¹¹.

8.4.3 Distrofie muscolari

Il termine 'distrofia muscolare' raccoglie un gruppo di malattie neuromuscolari a carattere cronico degenerativo, determinate geneticamente e che si rendono causa di atrofia progressiva della muscolatura scheletrica.

La distrofia di Duchenne risulta essere la più frequente. Essa è un disordine recessivo X-linked caratterizzato da una perdita di forza muscolare progressiva, associata a

morte prematura. Il fenotipo della DMD è causato da una mutazione del gene della distrofina, risultando in una proteina difettosa transitoria che è rapidamente degradata¹². Condizioni pediatriche che riducono la mobilità sono associate ad un maggiore rischio di frattura delle ossa lunghe¹³. La forza e la funzione muscolare sono strettamente correlate alla quantità e qualità ossea. Infatti, i cambiamenti nella massa magra in questi pazienti interagiscono significativamente con quelli della massa ossea. La riduzione di quest'ultima si traduce in un ridotto sviluppo dell'apparato scheletrico¹⁴. Inoltre, l'utilizzo di corticosteroidi è fortemente associato all'insorgenza dell'osteoporosi¹⁵.

Aparicio *et al.* hanno valutato 10 ragazzi DM con la DXA. I soggetti erano deambulanti e di età compresa tra i 6 e gli 11 anni. Nessuno di loro era stato trattato con corticosteroidi. 8 dei 10 ragazzi avevano avuto osteoporosi della porzione prossimale del femore e i rimanenti 2 riferivano reperti compatibili con l'osteopenia. Due dei 10 avevano avuto valori diminuiti di BMD della colonna vertebrale entro il range dell'osteoporosi e 3 erano osteopenici¹⁶.

Larson and Henderson hanno considerato la BMD, tramite DXA, di 30 ragazzi con distrofia che assumevano steroidi, nell'arco di 7 anni. Questo studio ha dimostrato che i pazienti deambulanti avevano una minore perdita della densità ossea rispetto a quelli che perdevano la capacità di deambulare¹⁷.

Diversi fattori concorrono al verificarsi dell'osteoporosi nei pazienti affetti da DM:

1. Immobilità
2. Glucocorticoidi
3. IL-6
4. Vitamina D

1) La crescita di osso fisiologico dipende dalle diverse forze di carico. La ridotta massa corporea contribuisce al diminuito stimolo trofico sull'osso e determina le differenze tra portatori e non portatori di malattie neuromuscolari. La densità minerale ossea aumenta maggiormente in chi deambula, poiché ciò determina uno stimolo fisiologico per il rimodellamento osseo. Dunque, i bambini con lesioni neuromuscolari presentano una minore densità ossea principalmente alle estremità inferiori¹⁸.

2) I glucocorticoidi influenzano l'espressione dei geni degli osteoblasti, inclusa la down-regulation del collagene di tipo 1 e dell'osteocalcina e l'up-regulation delle collagenasi interstiziali. La sintesi dei fattori di crescita degli osteoblasti è modulata dai glucocorticoidi. Questi ultimi possono avere effetti diversi e quasi opposti nell'osso. L'esposizione prolungata ed eccessiva di tali molecole è la più comune causa di osteoporosi secondaria. La perdita ossea avviene con una fase rapida di circa il 12% entro il primo anno di somministrazione, seguita da una lenta fase in cui si ha una perdita annua del 2-5%¹⁹.

3) L'IL-6 è un mediatore sistemico cruciale nella perdita ossea. L'aumento dei valori circolanti di IL-6 è capace di indurre l'osteoclastogenesi in vitro in assenza del RANK-L. Molti sieri di pazienti DM rivelano una notevole up-regulation di diversi fattori locali potenzialmente capaci di

attivare l'osteoclastogenesi. Il ruolo della IL6 nella perdita ossea di DM può aprire nuove prospettive terapeutiche basate su Ab anti-recettore dell' IL6¹⁹.

4) Una prevalenza di severo deficit di vitamina D è presente nei pazienti con DM ed è associato con le cadute ricorrenti²⁰. La carenza di vitamina D determina alterazioni qualitative e quantitative dell'osso, dato il suo stretto legame con il metabolismo del calcio. La determinazione della BMD, dei livelli di vitamina D, la correzione del deficit e un adeguato introito di calcio sembrano essere ragionevoli punti di riferimento per questi pazienti^{20,21}.

Nel trattamento dell' OP correlata alla DM i Bisfosfonati sono efficaci nel trattamento dei bambini affetti da osteoporosi secondaria. Il loro uso dovrebbe essere ristretto ai pazienti con fratture da fragilità e bassa massa ossea²². Questi farmaci sono usati per trattare le fratture vertebrali ma non sono usati di routine per prevenirle. Essi hanno un ruolo importante nel mantenere la BMD anche se tale effetto si riduce quando la somministrazione inizia dopo un lungo trattamento con corticosteroidi²³.

L'utilizzo di bisfosfonati per via endovenosa nel trattamento delle fratture vertebrali si associa ad un miglioramento della lombalgia²⁴.

Un'importanza centrale della vitamina D è per l'anatomia ossea e per il mantenimento della resistenza. Infine, i farmaci Beta-bloccanti, nei pazienti trattati con glucocorticoidi a lungo termine, sembrano migliorare la massa ossea²⁵.

I pazienti affetti da DM necessitano di un trattamento multidisciplinare volto alla prevenzione di qualsiasi implicazione correlata alla patologia stessa. Nel caso specifico della prevenzione della OP, il team multidisciplinare si pone degli obiettivi quali: la correzione del deficit di vitamina D, il potenziamento del tono-trofismo muscolare residuo e, infine, il mantenimento della deambulazione.

8.4.4 Miositi: Polimiositi e Dermatomiositi

Le miositi sono malattie a genesi autoimmune che determinano infiammazione cronica dei muscoli striati (polimiosite) e talora della cute (dermatomiosite).

La polimiosite (PM) e la dermatomiosite (DM) sono miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM), caratterizzate clinicamente da debolezza muscolare simmetrica prossimale e da infiammazione muscolare. Da un punto di vista epidemiologico, esse sono malattie rare (1 per 100.000 pazienti all'anno), colpiscono adulti tra i 40 e i 70 anni e bambini tra i 5 e i 15 anni. Nel 30% dei pazienti sono anche presenti mialgie associate. Le cause determinanti possono essere genetiche o legate a fattori ambientali, infettivi, tossici etc. La dermatomiosite si associa nel 30% dei casi a neoplasie maligne.

In questi pazienti frequentemente si rende necessario una terapia farmacologica cronica. Il trattamento steroideo ad alte dosi rappresenta la terapia di prima scelta nelle miositi²³. A lungo termine vi è una significativa morbilità prin-

cipalmente di osteoporosi e di osteopenia, relativa all'impiego di corticosteroidi,²⁵.

Diversi approcci permettono una corretta prevenzione dell'osteoporosi nelle miositi, quali il trattamento riabilitativo specifico e continuo mirato al mantenimento del tono-trofismo residuo e la somministrazione di glucocorticoidi a basso dosaggio, compatibilmente con la gravità del quadro clinico²⁶.

Bibliografia

1. Fried LP *et al.* Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *Journals of Gerontology. Series A: Biological and Medical Sciences* 2004; 59: 255-263
2. Gobbens RJ *et al.* In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 338-43
3. Rodondi, T. Chevalley, R. Rizzoli "Prevalence of vertebral fracture in oldestold nursing home residents" *Osteoporos Int* (2012) 23:2601-2606
4. Joseph A. Knight "Physical inactivity: associated diseases and disorders" *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 42, no. 3, 2012
5. R Hardy and M S Cooper "Bone loss in inflammatory disorders" *Journal of Endocrinology* (2009) 201, 309-320
6. Hassan Mansouritor ghabehe · Zahra Rezaieyazdi "Bleeding disorders and reduced bone density" *Rheumatol Int* (2011) 31:283-287
7. Grace A. McComsey, Pablo Tebas, Elizabeth Shane *et al.* "Bone disease in hiv infection: practical review and recommendations for hiv care providers" *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(8):937-946
8. V. Bourg "Osteoporosis and cerebral palsy: diagnosis and treatment" *Pathologies de l'enfant et de l'adolescent (IV) / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 55S (2012) e236-e246
9. Jared A. Greenberg, Thomas J. Schnitzer and Deborah Gaebler Spira "Bone health in children with cerebral palsy" *Current Pediatric Reviews*, 2008, 4, 187-193
10. Glenn Haugeberg, MD, Ragnhild E. Ørstavik, MD, and Tore K. Kvien, MD, PhD "Effects of rheumatoid arthritis on bone" *Current Opinion in Rheumatology* 2003, 15:469-475
11. Lana J. Williams, Julie A. Pasco, Felice N. Jacka *et al.* "Depression and bone metabolism" *Psychother Psychosom* 2009;78:16-25
12. Nanette C. Joyce, DO, Lauren P. Hache, MS, Paula R. Clemens, MD "Bone health and associated metabolic complications in neuromuscular diseases" *Phys Med Rehabil Clin N Am* 23 (2012) 773-799
13. R. Quinlivan, H. Roper, M. Davie *et al.* "Report of a muscular dystrophy campaign funded workshop. Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention" *Neuromuscular Disorders* 15 (2005) 72-79
14. Ann-Charlott Söderpalm, Per Magnusson, Anne-Christine Åhlander *et al.* "Bone mass development in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies: a 4-year clinical follow-up" *Acta Paediatrica* 2011 Foundation Acta Paediatrica 2012 101, pp. 424-432
15. Leanne M. Ward "Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness" *Horm Res* 2005;64:209-221
16. Aparicio LF, Jurkovic M, DeLullo J. Source Hamot Medical Center, Erie, Pennsylvania, USA *J Pediatr Orthop.* 2002 Mar-Apr;22(2):179-81. Decreased bone density in ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy.
17. Larson CM, Henderson RC. Source Department of Orthopaedics, University of North Carolina, Chapel Hill, USA *J Pediatr Orthop.* 2000 Jan-Feb;20(1):71-4. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy.
18. Catherine R. Thompson, MS, PT Stephen F. Figoni, PhD, RKT Heidi A. Devocelle, MPT *et al.* "Effect of dynamic weight bearing on lower extremity bone mineral density in children with neuromuscular impairment" Vol. 54, No. 1 Spring 2000

19. Anna Rufo, Andrea Del Fattore, Mattia Capulli *et al.* "Mechanisms inducing low bone density in duchenne muscular dystrophy in mice and humans" *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 8, August 2011, pp 1891–1903
20. E. Bugiardini, E. Passeri, VA. Sansone *et al.* "Vitamin d deficiency and falls in myotonic dystrophies" XII Meeting of the Italian Association of Myology 2012
21. Vanessa Philippe, Lelia Pruna, Manal Abdel Fattah *et al.* "Decreased bone mineral density in adult patients with muscular dystrophy" *Letters to the Editor / Joint Bone Spine* 78 (2011) 647–654
22. Socrates E.Papapoulos "Bisphosphonate therapy in children with secondary osteoporosis" 2011 S. Karger AG, Basel 1663–2818/11/0767–0024\$38.00/0
23. R. Quinlivan, N. Shaw, K.Bushby *et al.* "170th enmcinternational workshop: bone protection for corticosteroid treated duchenne muscular dystrophy. 27–29 november 2009, Naarden, The netherlands" *NeuromuscularDisorders* 20 (2010) 761–769
24. M. Sbrocchi, F. Rauch, P. Jacob *et al.* "The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with duchenne muscular dystrophy" *OsteoporosInt* (2012) 23:2703–2711
25. De Andrade DC, de Magalhães Souza SC, de Carvalho JF *et al.* "High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis" *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1549–53
26. K. P. Ng, F. Ramos, S. M. Sultan e D. A. Isenberg "Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up" *ClinRheumatol* (2009) 28:947–953

RACCOMANDAZIONI

- I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) e l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) devono estendersi a tutta la popolazione. L'utilizzo di farmaci specifici per l'osteoporosi appare giustificato quando il rischio di frattura è particolarmente elevato, come ad esempio in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica (almeno per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti, assunta cronicamente) (A)
- Nella sindrome ipocinetica evitare il prolungato riposo a letto, incoraggiando invece la precoce mobilizzazione, appena le condizioni cliniche lo consentano (B)
- Nell'immobilizzazione istituire tempestivamente uno specifico trattamento farmacologico e riabilitativo allo scopo di favorire il recupero e di ottimizzare le funzioni residue, evitando l'ulteriore progressione dei deficit presenti (C)
- Nei pazienti allettati sollecitare ed incoraggiare dapprima la postura seduta ed l'ortostatismo (allo scopo di ridurre i disturbi dell'equilibrio) e successivamente il movimento ed la ripresa delle ADL, eventualmente con il supporto di ausili (B)
- I pazienti con distrofia muscolare devono attuare: una dieta ricca di calcio e Vit.D, l'esposizione ai raggi solari, la somministrazione di bisfosfonati, camminate prolungate e mantenimento per più tempo possibile della stazione eretta (A)
- Gli emofilici necessitano di una diagnosi precoce di ridotta BMD con conseguente supplementazione di calcio e vitamina D.; regolare attività fisica (B)
- Nei pazienti con HIV è consigliata la somministrazione di 1000-1500 mg di calcio e di 800-1000 UI di vit.D al giorno. Inoltre è necessario potenziare i muscoli e migliorare l'equilibrio per prevenire le cadute. Infine, smettere di fumare e limitare l'assunzione di alcol è fortemente raccomandato (B)
- Nelle miositi si consiglia l'esecuzione del trattamento riabilitativo specifico e continuo mirato al mantenimento del tono-trofismo residuo e della terapia farmacologica con bisfosfonati se presenti condizioni di rischio come dosi elevate di glucocorticoidi (B)
- Nei pazienti con miosite, utile la somministrazione di glucocorticoidi a basso dosaggio compatibilmente con la gravità del quadro clinico (B)

9. Percorsi diagnostici e terapeutici

9.1 Prevenzione primaria e secondaria

MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Attraverso un'attenta ricerca dei fattori di rischio clinico, il Medico di Medicina Generale può contribuire all'identificazione precoce dei soggetti meritevoli di approfondimenti diagnostici. A questo scopo, in ottemperanza a quanto suggerito dalle linee guida internazionali, dovrebbe farsi carico periodicamente della valutazione individuale dei fattori di rischio per osteoporosi nei pazienti anziani^{1,2}.

La presa in carico globale del paziente anziano dovrebbe essere orientata alla **Prevenzione primaria** dei rischi di frattura e, qualora questa si fosse già verificata, alla **Prevenzione secondaria di una nuova lesione**.

I pazienti e le donne nel periodo post-menopausale devono essere educati a mantenere un corretto stile di vita con: adeguato apporto di calcio; sufficiente esposizione alla luce solare (per facilitare la produzione di vitamina D); mantenimento di un adeguato Body Mass Index (BMI); sospensione dell'abitudine al fumo e all'eccessivo consumo di alcool².

Il Medico di Medicina Generale deve eseguire una valutazione del rischio fratturativo a 10 anni utilizzando il FRAX. In caso di rilevante rischio fratturativo, l'MMG deve indicare una valutazione strumentale della massa ossea (DXA).

Una volta completato l'inquadramento clinico e strumentale, il MMG può avviare un trattamento antiosteoporotico^{3,4} (Figura 1).

A completamento del quadro diagnostico, in presenza di patologia osteoporotica accertata con metodiche strumentali, il Medico di Medicina Generale può richiedere esami ematochimici ed urinari di primo livello (calcemia totale, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, emocromo, proteine totali con elettroforesi, transaminasi, creatinina, calciuria sulle urine delle 24 ore)⁵. In base al quadro clinico del paziente, in particolare nel caso in cui fosse verosimile un'osteoporosi secondaria, il Medico di Medicina Generale ha facoltà di richiedere esami ematochimici di secondo livello, generalmente di competenza specialistica⁵. Formulando un sospetto diagnostico, il Medico di Medicina Generale può quindi valutare i parametri ormonali, il quadro marziale e i markers del *turnover* osseo del soggetto.

Le linee guida internazionali² consi-

gliano, dopo l'impostazione del trattamento farmacologico, di programmare una rivalutazione del paziente a 3 mesi e a 6 mesi. In seguito è possibile impostare inquadramenti globali del paziente a cadenza annuale.

In casi di particolare complessità il Medico di Medicina Generale dovrebbe coordinare un **intervento multidisciplinare**, che coinvolga tutti gli Specialisti che si occupano di osteoporosi senile e post-menopausale. Una valutazione specialistica è da ritenersi necessaria qualora si verifichi una delle seguenti condizioni²:

- Frattura da fragilità incidente
- Impossibilità di valutare la densitometria ossea.
- Alla valutazione iniziale la patologia osteoporotica si presenta inaspettatamente grave o mostra caratteristiche insolite.
- Non si verifica una risposta adeguata alla terapia osteoporotica impostata o si registrano eventi avversi riconducibili al trattamento in corso.
- Qualora siano note o si sospettino cause secondarie o patologie sottostanti, riconducibili alla storia osteoporotica del paziente.
- In caso di controindicazioni alla terapia anti-osteoporotica standard.
- Se il paziente presenta un quadro clinico generale complesso.
- Nell'eventualità che, nonostante la normale densità ossea documentata, vengano riportate ricorrenti fratture.

In questi casi, il percorso diagnostico e terapeutico può coinvolgere il Fisiatra, l'intera *équipe* riabilitativa, o in base alle necessità di altri specialisti d'organo (Reumatologo, Ortopedico, Geriatra ed Endocrinologo).

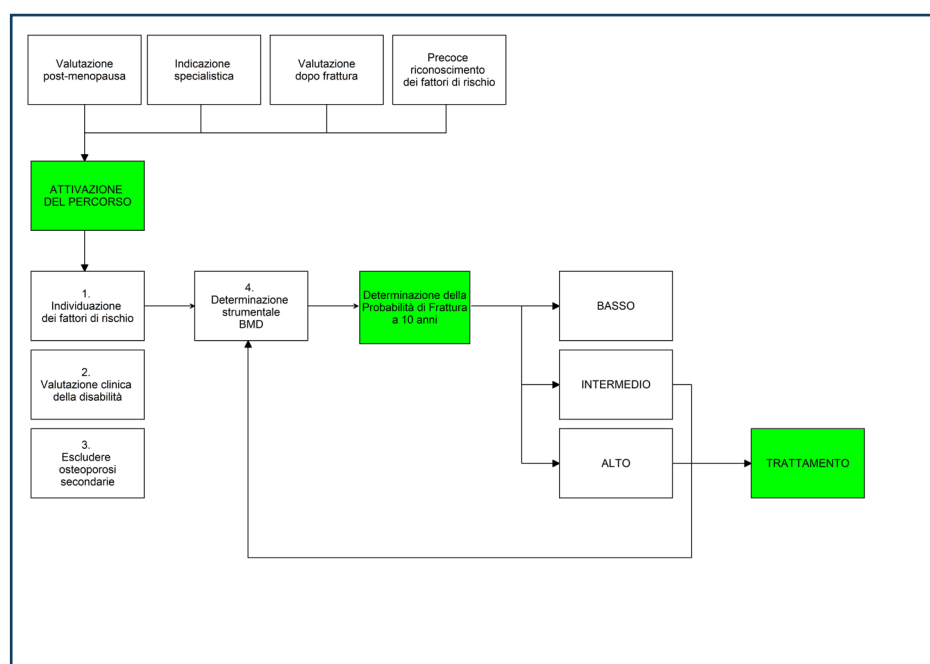


Figura 1. — Percorso diagnostico e terapeutico per il trattamento dell'osteoporosi

La richiesta di visita specialistica deve essere inoltrata dopo l'esecuzione delle analisi strumentali precedentemente descritte e degli esami ematochimici di primo livello (elencati in precedenza)⁴.

9.2 Fase Acuta

REPARTI PER ACUTI E U.O. DI ORTOPEDIA

La gestione di un paziente osteoporotico fratturato dovrebbe rispettare una serie di indicazioni⁶:

- Accesso precoce alle cure ortopediche.
- Rapida valutazione generale (medica, chirurgica ed anestesiologicala).
- Minimo ritardo dell'intervento chirurgico.
- Intervento chirurgico accurato e ben eseguito.
- Mobilizzazione precoce.
- Rapido avvio di un percorso riabilitativo a carico di un team multidisciplinare.
- Dimissione in ambiente protetto e prosecuzione del percorso riabilitativo.
- Interventi di prevenzione secondaria.

La prevenzione secondaria dovrebbe essere, già in questa fase, incentrata sulla valutazione del rischio di caduta e sull'inquadramento di un'eventuale riduzione di massa ossea.

Nei reparti per acuti, l'atteggiamento nei confronti dei pazienti con fratture da fragilità si concentra sulle prime fasi di questo percorso ed in particolare sul trattamento chirurgico, generalmente senza agire sulla patologia sistemica⁷. Trascurare interventi come la valutazione del rischio di caduta e l'impostazione, se necessaria, di una terapia farmacologica per l'osteoporosi, impedisce di agire in modo efficace sulla prevenzione di nuove fratture.

La programmazione di interventi di prevenzione secondaria, però, dovrebbe giungere al termine di un percorso diagnostico e terapeutico complesso, che inizia con il trasporto del paziente in Pronto soccorso.

9.2.1 Il trasporto in ospedale

Il trasporto del paziente in ospedale a seguito di un evento traumatico dovrebbe avvenire il più rapidamente possibile. I soccorritori devono essere addestrati per riconoscere le fratture nell'anziano, valutando le condizioni cliniche generali del paziente e raccogliendo anamnesticamente la storia di pregresse cadute. Dovrebbe essere immediatamente identificata, ad esempio, la frattura di femore per la caratteristica localizzazione del dolore e l'atteggiamento dell'arto fratturato (accorciato ed extraruotato)⁸. Se necessario, già durante il trasporto in ospedale, si può provvedere a dare sollievo dal dolore con la somministrazione di opportuna terapia analgesica. Qualora il paziente dovesse affrontare lunghi tragitti o attendere per lunghi periodi, prima dell'arrivo in ospedale sarebbe opportuno valutare il posizionamento di un catetere vesciale e proteggere le aree cutanee sottoposte a pressione per scongiurare il rischio di insorgenza di piaghe da decubito⁸.

9.2.2. Il triage e la gestione in Pronto Soccorso

La permanenza del paziente anziano fratturato in Pronto Soccorso dovrebbe essere limitata ad un'iniziale valutazione delle condizioni cliniche generali ed all'esecuzione degli accertamenti strumentali necessari (RX e, in caso di dubbio diagnostico, RMN). In particolare dovrebbero essere raccolte informazioni sulla storia dell'evento traumatico, sulla storia di pregresse cadute, sulle terapie farmacologiche assunte dal paziente e su trattamenti farmacologici rilevanti assunti in passato. È necessario inoltre indagare lo stato cognitivo e funzionale (in particolare la mobilità) antecedenti all'evento traumatico, interessandosi anche delle circostanze sociali ed abitative dell'anziano⁸. L'indicazione sarebbe quella di trasferire in reparto il paziente meritevole di intervento chirurgico entro 2-4 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso (Figura 2).

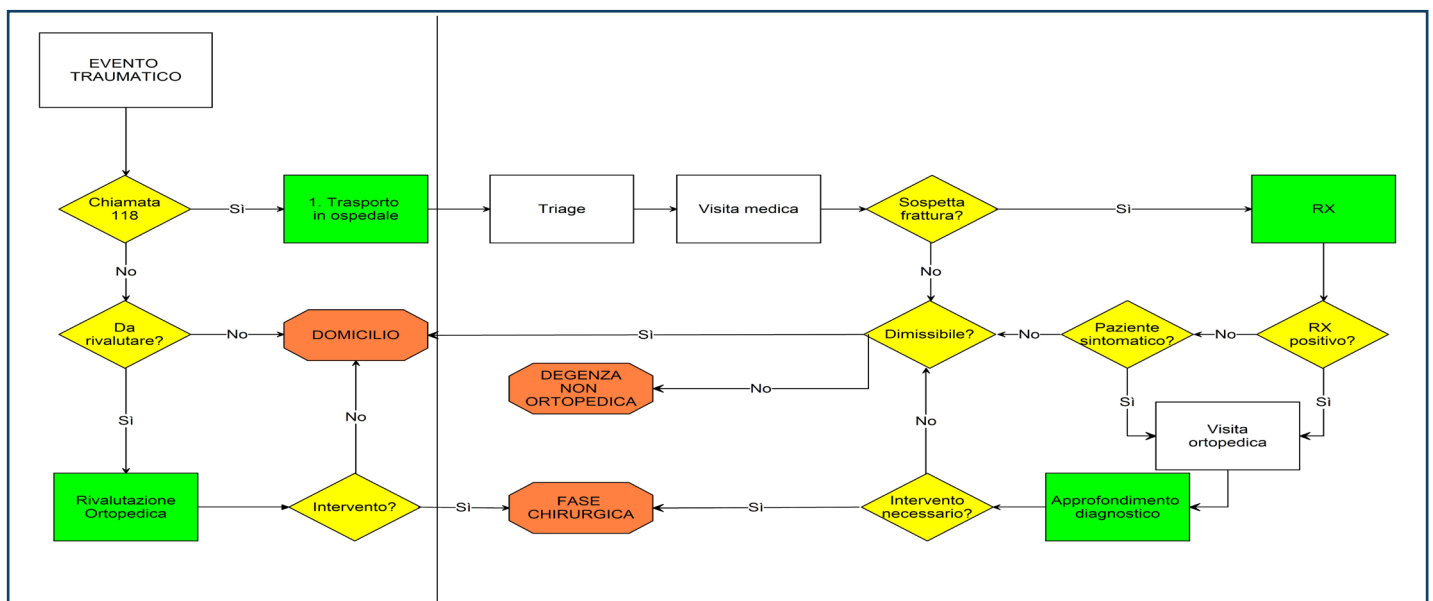


Figura 2. — Percorso diagnostico e terapeutico a seguito di un evento traumatico⁹.

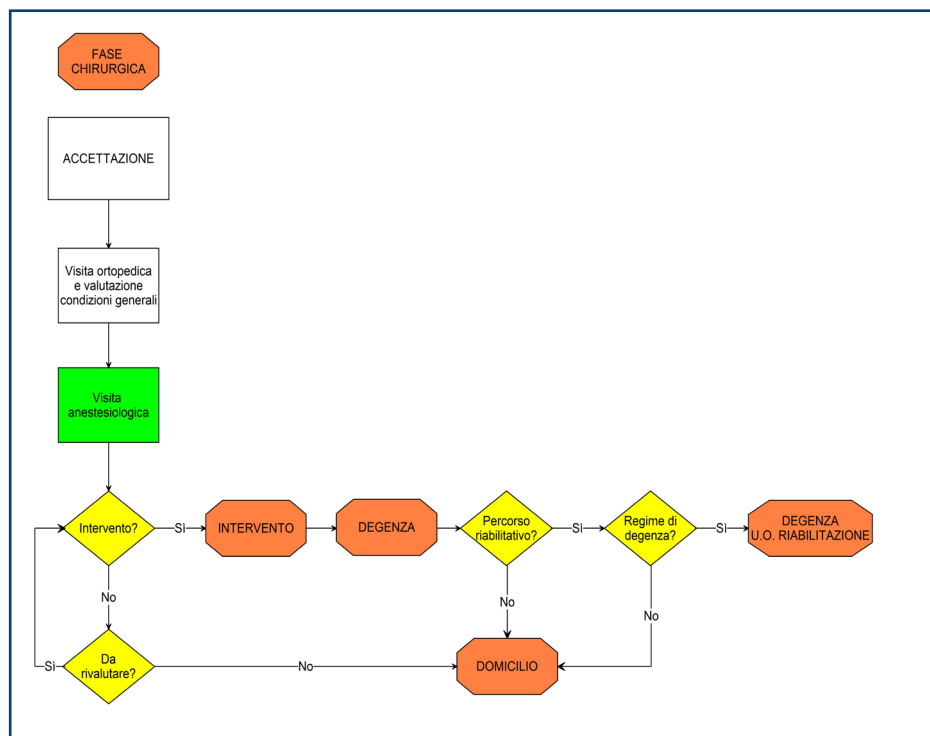


Figura 3. — Percorso chirurgico di un paziente fratturato ⁹.

9.2.3 Intervento chirurgico

La valutazione anestesilogica pre-operatoria mira a verificare le condizioni di compenso cardiocircolatorio ⁸ (indagini cardiache ed eventuale correzione della volemia) e respiratorio (correzione dell'eventuale ipossia). Deve inoltre essere tenuto in considerazione il quadro coagulatorio ⁸ (terapie in corso, eventuale somministrazione di vitamina K). In particolare nei pazienti con frattura di femore deve essere avviata la profilassi antibiotica ed antitromboembolica (meccanica con calze elastocompressive e farmacologica). L'intervento dovrebbe essere eseguito entro 48 ore dal ricovero; eventuali ritardi aumentano il rischio di mortalità ¹⁰ (Figura 3).

9.2.4. Gestione post-operatoria

La gestione del dolore, fin dall'immediato post-operatorio, limita l'incidenza di complicanze cardiovascolari, respiratorie, gastrointestinali e neurologiche. È importante quindi ricorrere a scale di valutazione del dolore (come, ad esempio, la **NRS – Numeric Rating Scale**) per una corretta gestione della terapia analgesica fin dalle prime fasi del percorso terapeutico successivo all'intervento chirurgico. La mobilizzazione precoce riduce la possibilità di insorgenza di trombosi venosa profonda, complicanze respiratorie e lesioni da pressione ⁸.

Il percorso riabilitativo multidisciplinare (si veda: **3. Riabilitazione intensiva**) dovrebbe essere avviato a 24 ore dall'intervento chirurgico. Per i pazienti con elevata fragilità, in età particolarmente avanzata o in presenza di comorbidità, potrebbe essere più indicato il trasferimento diretto a strutture riabilitative meno impegnative (si veda: **4. Lungodegenze riabilitative**).

9.2.5 Il trattamento dell'osteoporosi in fase acuta

Una storia di pregresse cadute accidentali e fratture rappresenta una delle informazioni più importanti nella raccolta anamnestica del paziente fratturato. L'inquadramento diagnostico ed il trattamento dell'osteoporosi, con la prevenzione delle cadute accidentali, sono fondamentali per la prevenzione secondaria di futuri eventi fratturativi ⁶. La somministrazione di una opportuna terapia farmacologica per la protezione dell'osso sembra riduca circa del 50% l'incidenza di fratture nei tre anni successivi all'inizio del trattamento ⁶. Tutti i pazienti con più di 50 anni, ricoverati a seguito di una frattura da fragilità, dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione del quadro osteoporotico (clinico e strumentale) per l'impostazione di una terapia farmacologica mirata ⁶.

9.3 Riabilitazione Intensiva

U.O. DI RIABILITAZIONE DI I E II LIVELLO

Al trasferimento presso una struttura riabilitativa il paziente dovrebbe essere sottoposto precocemente ad una valutazione di equipe (medici, infermieri, fisioterapista e terapeuta occupazionale) ⁸. La prima valutazione deve inquadrare il paziente in base alle attuali condizioni cliniche ed allo stato mentale, ponendole in relazione alle condizioni di autonomia, funzionalità e mobilità precedenti alla frattura.

È di fondamentale importanza, inoltre, valutare le condizioni sociali e familiari del paziente per iniziare a programmare la gestione domiciliare o presso altra struttura al termine del percorso ⁸.

Il programma riabilitativo dovrebbe essere orientato alla restituzione della massima autonomia possibile nella deambulazione e nelle **ADL (Activities of Daily Living)** come vestirsi, lavarsi, andare in bagno ed alimentarsi. La valutazione dell'autonomia del paziente può essere misurata e successivamente monitorata attraverso apposite scale, come la **scala di Barthel** o la **scala FIM**.

L'approccio multidisciplinare consente di intervenire per prevenire il rischio di nuove fratture su tutti gli aspetti del percorso elencati in precedenza. In particolare, oltre al trattamento ed alla riabilitazione dei postumi della frattura, è importante intervenire su: incremento del tonotrofismo muscolare e della funzionalità articolare; addestramento alla verticalizzazione, ai passaggi posturali ed al cammino in autonomia e sicurezza; mantenimento e/o miglioramento della massa ossea.

9.3.1 Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)

Il Medico Fisiatra è il responsabile dell'elaborazione di un **Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)** costituito da programmi indirizzati verso specifiche aree di intervento (deambulazione, passaggi posturali, trasferimenti, autonomia nelle ADL, postura, predisposizione di ortesi, equilibrio osteometabolico con incremento o mantenimento della BMD).

L'**outcome funzionale** deve essere: il recupero articolare e stenico dell'arto fratturato; il raggiungimento di una discreta autonomia deambulatoria (eventualmente con ausili) e nei trasferimenti.

Esiste poi l'**outcome sociale**, orientato al reinserimento del paziente in ambiente domiciliare e familiare o nell'ambiente lavorativo. Questi dovranno essere programmati sulla base delle valutazioni iniziali, eseguite precocemente all'inizio della degenza riabilitativa.

a) Stabilità osteo-metabolica

Deve essere eseguita una valutazione clinica, bioumorale e strumentale per pianificare, qualora fosse necessario, un trattamento finalizzato al miglioramento delle condizioni osteo-metaboliche e nutrizionali del paziente. È inoltre opportuno integrare i già citati provvedimenti farmacologici con trattamenti riabilitativi mirati. Questo tipo di intervento dovrebbe risultare dalla collaborazione tra il Fisiatra, gli Specialisti di riferimento ed il Medico di Medicina Generale.

Al momento dell'elaborazione del programma riabilitativo è bene ricordare che gli esercizi mirati all'incremento della densità ossea ed al rinforzo muscolare localizzato godono di un'efficacia esclusivamente distrettuale; attività aerobiche (come il cammino veloce, la salita e la discesa dalle scale) offrono invece una globale protezione della densità minerale ossea¹¹.

b) Recupero delle funzioni motorie

Il recupero delle funzioni motorie è affidato al fisioterapista, con l'eventuale collaborazione del tecnico ortopedico che si fa carico della fornitura di ortesi ed ausili prescritti dal Medico di riferimento.

c) Raggiungimento dell'autonomia nella deambulazione e nei trasferimenti

L'obiettivo è il raggiungimento della massima autonomia possibile in sicurezza, in considerazione delle condizioni generali e dello stato mentale del paziente. Questa parte del percorso è affidata al lavoro coordinato del fisioterapista e del terapeuta occupazionale. Un programma di esercizi personalizzati di rinforzo muscolare, di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione riduce considerevolmente nel paziente anziano il rischio di cadute e di traumi conseguenti.

d) Reinserimento domiciliare e lavorativo

L'équipe riabilitativa, in collaborazione con gli assistenti sociali, deve programmare il rientro al domicilio e sul luogo di lavoro, cercando soluzioni alle difficoltà di integrazione sociale e dando indicazioni per la rimozione delle barriere architettoniche esistenti. Qualora questo non fosse possibile è necessario individuare strutture per la prosecuzione del trattamento riabilitativo in modo estensivo (si veda: **9.4 Completamento del recupero**) o per la dimissione in struttura protetta (si veda: **9.5 Mantenimento del recupero acquisito**).

Al momento del reinserimento domiciliare dell'anziano è opportuno valutare accuratamente il rischio di caduta, ponendo in atto provvedimenti per evitare eventi traumatici. Dovrà quindi essere attivata una strategia globale di prevenzione del rischio di caduta con: un corretto dosaggio della terapia farmacologica (in particolare, ad esempio, di psicofarmaci, antiipertensivi e diuretici); un adeguato apporto di vitamina D; il proseguimento degli esercizi fisici precedentemente citati e l'educazione sui rischi domestici¹ (Figura 4).

9.4 Completamento del recupero

LUNGO DEGENZE RIABILITATIVE

Al termine del percorso riabilitativo Specialistico, in alcuni casi, è opportuno considerare il trasferimento presso strutture di **riabilitazione estensiva** per il recupero della disabilità residua (motoria, deambulatoria, nei trasferimenti o altro).

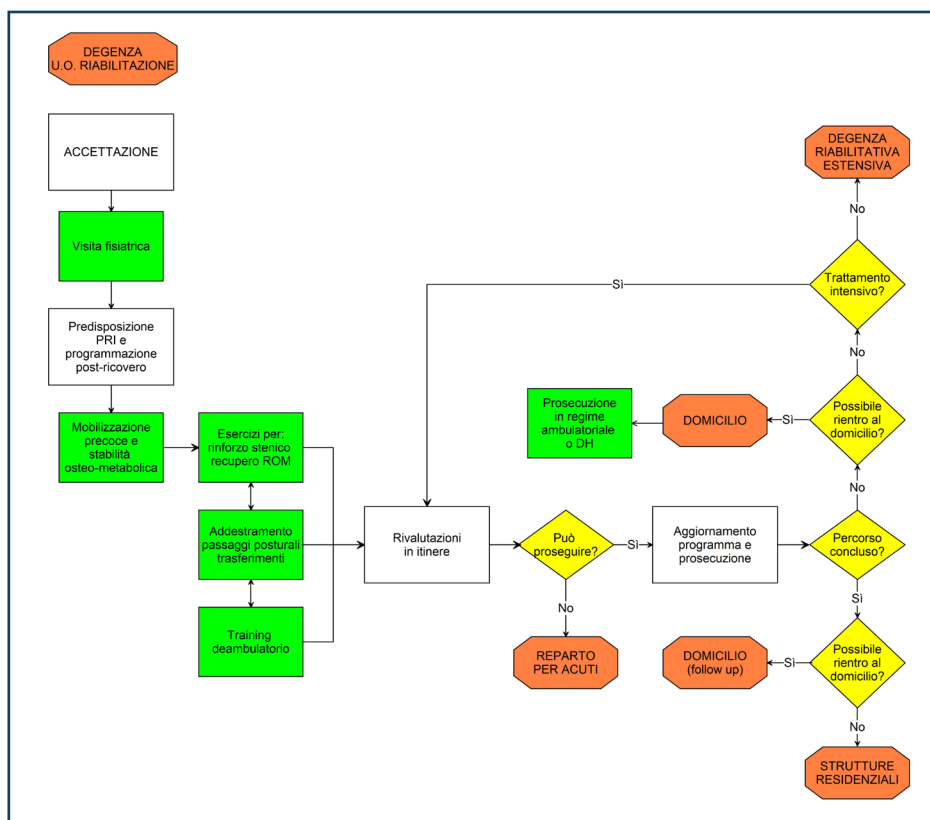


Figura 4. — Percorso riabilitativo del paziente operato dopo frattura da fragilità

9.5 Mantenimento del recupero acquisito

STRUTTURE RESIDENZIALI, RIABILITAZIONE AMBULATORIALE ED INTEGRAZIONE TERRITORIALE

Al completamento del percorso riabilitativo esistono diverse tipologie di intervento che consentono al paziente di mantenere il recupero acquisito anche dopo il reinserimento sociale e lavorativo (proseguendo il trattamento ambulatorialmente, in regime di Day Hospital oppure al domicilio). In altri casi è opportuno valutare il trasferimento presso strutture residenziali protette; per garantire assistenza o supervisione in casi di limitazione dell'autonomia.

Dopo il rientro del paziente al domicilio, ad integrazione del trattamento farmacologico, possono essere consigliati programmi di attività fisica per ridurre la perdita di massa ossea. Le linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro¹ sottolineano che l'effetto dell'attività fisica sulla densità minerale ossea varia in base all'età. Per i giovani adulti sarebbero efficaci solo esercizi che comportano il carico scheletrico ma, al momento, non esistono sufficienti evidenze per raccomandarli come prevenzione primaria o secondaria¹. Nel paziente anziano e nelle donne in post-menopausa, invece, l'attività fisica può prevenire fino all'1% di perdita annuale di massa ossea¹, in particolare sulla colonna vertebrale. A questo scopo sarebbero particolarmente indicate le attività sportive definite "d'impatto" come, ad esempio, il jogging o gli sport di squadra. L'esercizio deve prevedere un'importante reazione del terreno, ovvero un alto impatto, e dovrebbe essere ripetuto per cicli di breve durata da eseguire più volte al giorno¹¹. La letteratura scientifica sottolinea inoltre l'importanza del cammino veloce e della salita e discesa delle scale¹²; queste attività sarebbero correlate ad una riduzione della perdita di massa ossea. A questo proposito è possibile suggerire agli anziani la partecipazione ai Gruppi di cammino. Si tratta di attività promosse da alcune ASL sul territorio Nazionale per incentivare uno stile di vita attivo nelle persone anziane: sotto la guida di professionisti o di personale opportunamente addestrato vengono organizzate passeggiate su percorsi urbani o extraurbani. In generale, comunque, è opportuno incoraggiare le persone anziane ad una blanda attività fisica adattata poiché questo contribuisce alla riduzione del rischio di caduta. Alcune discipline sportive (come, ad esempio, il Tai Chi¹³) possono essere consigliate per il miglioramento dell'equilibrio, con l'obiettivo di limitare il rischio di caduta.

Esistono infine trattamenti basati sulle sollecitazioni applicate tramite pedana vibrante¹⁴. Nel contesto di un programma personalizzato di esercizio terapeutico potrebbe essere utile ricorrere all'uso sinergico e complementare dell'energia vibrante per il miglioramento della densità ossea e dell'equilibrio¹⁵.

Bibliografia

1. Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi 2012.
2. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. February 2010.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57.
4. Kanis JA, Johnell O FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* (2008) 19:385-397.
5. Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Cremona, Percorso diagnostico terapeutico per il paziente affetto da osteoporosi. Versione anno 2009.
6. British Orthopaedic Association. The Care of Patients with Fragility Fracture. British Orthopaedic Association publication. Settembre 2007.
7. Gruppo Italiano di Studio in Ortopedia dell'Osteoporosi Severa. Gestione dell'osteoporosi severa in traumatologia.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Hip Fracture in Older People. A national clinical guideline. Edinburgh, June 2009.
9. Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari Regione Piemonte. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale dell'anziano con frattura di femore. 2011.
10. Novack V, Jotkowitz A, Etzion O, *et al.* Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multicenter survey. *Int J Qual Health Care.* 2007;19:170-6.
11. SIMFER. Linee Guida per il trattamento riabilitativo nell'osteoporosi post-menopausale e senile.
12. Quaderni del Ministero della Salute - Appropriately diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi. n.4, Luglio-Agosto 2010.
13. Leung DP, Chan CK, Tsang HW, Tsang WW, Jones AY. Tai chi as an intervention to improve balance and reduce falls in older adults: A systematic and meta-analytical review. *Altern Ther Health Med.* 2011 Jan-Feb;17(1):40-8. Review.
14. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Verschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):352-9.
15. Gusi N, Raimundo A, Leal A. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006 Nov 30;7:92.

RACCOMANDAZIONI

- **GRADO B** - L'inquadramento periodico dei fattori di rischio individuale dei pazienti anziani è compito dei Medici di Medicina Generale (**B**).
- **GRADO A** - I Medici di Medicina Generale devono provvedere all'inquadramento del rischio osteoporotico dei pazienti con storia recente di fratture (**C**).
- **GRADO D** - L'educazione del paziente ad uno stile di vita adeguato e all'eliminazione dei fattori di rischio è primariamente compito del Medico di Medicina Generale (**D**).
- **GRADO A** - È opportuno impostare un trattamento anti-osteoporotico per i pazienti con un'elevata probabilità di frattura a 10 anni (**A**).
- **GRADO B** - A completamento del quadro diagnostico, prima dell'impostazione di un trattamento anti-osteoporotico, il Medico di Medicina Generale dovrebbe richiedere gli esami ematochimici ed urinari di primo livello (**B**).
- **GRADO E1** - Nel caso in cui sospetti un'osteoporosi secondaria o una patologia concomitante, il Medico di Medicina Generale può richiedere esami ematochimici di secondo livello, esplicitando il sospetto diagnostico (**E1**).
- **GRADO B** - Dopo l'impostazione di una terapia farmacologica anti-osteoporotica è opportuno programmare rivalutazioni del paziente e dell'efficacia del trattamento a 3 mesi e a 6 mesi. Dopo tale periodo è possibile programmare inquadramenti del rischio osteoporotico con cadenza annuale (**B**).
- **GRADO A** - I Medici di Medicina Generale dovrebbero indirizzare il paziente allo Specialista di competenza in caso di particolare complessità del quadro clinico o in caso di insufficienti dati clinici e/o strumentali (**E1**).
- **GRADO B** - La gestione di un paziente anziano fratturato deve prevedere anche interventi di prevenzione secondaria come la protezione ossea e l'inquadramento del rischio di caduta (**B**).
- **GRADO E1** - Al termine del percorso chirurgico dell'anziano fratturato è opportuno completare la valutazione della massa ossea impostando, se necessario, un trattamento farmacologico e riabilitativo mirato alla gestione della patologia osteoporotica (**E1**).
- **GRADO A** - Programmi di esercizi terapeutici di rinforzo muscolare di un singolo distretto corporeo assicurano un incremento solo distrettuale della massa ossea (**A**).
- **GRADO A** - Il cammino veloce, la salita e la discesa dalle scale riducono la perdita di massa ossea (**E1**).
- **GRADO A** - Trattamenti riabilitativi personalizzati di rinforzo muscolare, di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione riducono negli anziani il rischio di cadute e di conseguenti traumi. (**A**).
- **GRADO A** - Al momento della dimissione del paziente anziano deve essere correttamente inquadrato il rischio di caduta, ponendo in atto strategie preventive per evitare nuovi eventi traumatici (**A**).
- **GRADO D** - Un programma di esercizi mirati al carico scheletrico potrebbe aumentare la densità minerale ossea nei giovani adulti (**D**).
- **GRADO A** - Per le donne in post-menopausa sono consigliabili attività sportive aerobiche, d'impatto o comportanti carico (come il jogging o i giochi di squadra) per la prevenzione della perdita di massa ossea (**A**).
- **GRADO E3** - Per la riduzione della perdita di massa ossea e per il mantenimento di uno stile di vita attivo, è opportuno consigliare agli anziani di aderire ai gruppi di cammino promossi dalle ASL locali (**E1**).
- **GRADO C** - Incoraggiare gli anziani ad una blanda attività fisica adattata contribuisce alla riduzione del rischio di caduta e di conseguenti fratture (**C**).
- **GRADO A** - Alcune discipline sportive come il Tai Chi possono contribuire a ridurre il rischio di caduta in pazienti con deficit di equilibrio (**A**).
- **GRADO B** - L'uso dell'energia vibrante potrebbe essere considerato nel contesto di un programma personalizzato di esercizio terapeutico per prevenire l'osteoporosi (**B**).