

Matricola: 0000350785

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA

GESTIONE DELL'OSTEOPOROSI:

**ESPERIENZA DI UN GRUPPO DI MEDICI DI MEDICINA GENERALE
DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA: RISULTATI PRELIMINARI**

Presentata da:

Liran Hazan

Relatore: *Chiar. Prof.*

Claudio Borghi

Sessione II

Anno Accademico 2014-2015

Indice

1. Sommario	pg. 5
2. Introduzione	pg. 8
3. Definizione e fattori di rischio	pg. 9
3.1 Età e genere	pg. 10
3.2 BMI	pg. 12
3.3 Storia familiare	pg. 13
3.4 Metabolismo del calcio e Vitamina D	pg. 13
3.5 Stile di vita	pg. 15
3.6 Osteoporosi secondarie	pg. 15
4. Patogenesi dell'osteoporosi	pg. 17
5. Metodiche per la diagnosi dell'osteoporosi	pg. 18
5.1 Diagnosi strumentale dell'osteoporosi	pg. 19
5.1.1 Indicazione per la densitometria	pg. 20
5.2 FRAX e DeFRA	pg. 24
5.3 Diagnosi di laboratorio dell'osteoporosi	pg. 26
6. Terapia dell'osteoporosi	pg. 28
6.1 Terapia non farmacologica	pg. 28
6.1.1 Alimentazione ed osteoporosi	pg. 28
6.1.2 Attività fisica	pg. 32
6.2 Terapia farmacologica	pg. 34
6.2.1 I Bisfosfonati	pg. 35
6.2.2 Terapia ormonale sostitutiva	pg. 36
6.2.3 SERMs	pg. 39

6.2.4 Ranelato di stronzio	pg. 40
6.2.5 Peptidi dell'ormone paratiroideo	pg.42
6.2.6 Denosumab	pg. 43
6.3 Linea Guida della terapia antiosteoporotica	pg. 44
7. Obiettivi dello studio	pg. 50
8. Materiali e metodi	pg. 51
9. Risultati	pg. 53
9.1 Fasce di età	pg. 53
9.2 Abitudini e stile di vita	pg. 54
9.2.1 BMI	pg. 54
9.2.2 Attività motoria	pg. 56
9.2.3 Fumo	pg. 58
9.3 Esami di laboratorio	pg. 59
9.3.1 Creatininemia	pg. 59
9.3.2 Vitamina D	pg. 60
9.3.3 Paratormone	pg. 62
9.3.4 Densitometria ossea	pg. 63
9.4 Radiografie e fratture	pg. 65
9.5 Assunzione di farmaci	pg. 70
10. Discussione	pg. 80
11. Conclusione	pg. 85
12. Bibliografia	pg. 87

1. Sommario

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia cronica sistemica e progressiva ad eziologia multifattoriale caratterizzata da una ridotta massa ossea, con deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo. Essa è dovuta ad uno squilibrio che determina una diminuzione della densità minerale ossea agendo sia sulla componente minerale (calcio e fosforo) sia sulla componente organica, che conduce ad un'aumentata fragilità e conseguente aumento del rischio di frattura. La incidenza dell'osteoporosi è sempre in crescita negli ultimi anni e perciò, l'importanza della prevenzione, della diagnosi precoce e di un appropriato trattamento è sottolineata da più parti.

Nel 2010 sono stati valutati 27 milioni pazienti nell'EU - di cui il 81,5% donne ed il 18,5% maschi con vari livelli di Osteoporosi, da questo gruppo circa 3.5 milioni hanno presentato complicazioni fratturative. Sia la malattia che le complicanze hanno un impatto negativo sul paziente e un carico economico sul sistema sanitario - più di 37 miliardi di euro.

L'incidenza dell'osteoporosi in Italia è una delle più elevate nell'EU, si trova al secondo posto (dopo la Germania) con 3,800,000 soggetti affetti di cui l'80% femmine ed il 20% maschi.

Scopo

Questa tesi si propone di esaminare, nell'arco di un'anno, in una popolazione predefinita nel territorio di Imola (Bologna), l'incidenza di osteoporosi, osteopenia e le loro complicanze.

In questa popolazione, abbiamo evidenziato i fattori di rischio più frequenti - sia quelli legati allo stile di vita che quelli iatrogeni per evidenziare il legame fra la loro esistenza e lo sviluppo dell'osteoporosi. Inoltre, in un tentativo di capire i gravi danni invalidanti causati dalla malattia, abbiamo isolato il numero dei pazienti che avevano avuto delle fratture osteoporotiche e la loro localizzazione.

Finalmente, abbiamo esaminato la terapia usata e la sua copertura annuale - sia quella preventiva che quella antiosteoporotica. Un' enfasi particolare è stato dato al legame fra l'assunzione dei farmaci così detti osteopenizzanti come i corticosteroidi ed i soppressori degli ormoni tiroidei e la “copertura” da parte del MMG con terapia antiosteoporotica.

Un'altro scopo importante della tesi è di verificare la registrazione dei dati su osteopenia/osteoporosi e sulle fratture nel software gestionale - il Millewin. Tutto ciò è stato fatto con l'obiettivo di migliorare la diagnosi, la terapia, la registrazione dei dati nel sistema, la comunicazione fra i MMG e finalmente ridurre il tasso delle complicanze fratturative e migliorare la qualità della vita del paziente.

Metodi

Grazie alla collaborazione volontaria di 46 MMG dell'AUSL di Imola (BO) nello studio, e tramite una query appositamente elaborata, siamo stati in grado di raccogliere i loro database e elaborare i dati utili (raccolti dai MMG) in un anno di attività – Luglio 2012 - 2013.

La popolazione esaminata è stata di 58.671 persone - 30.282 femmine e 28.389 maschi cioè il 45% di tutta la popolazione residente nell'AUSL di Imola. La popolazione è stata divisa in base al genere e all'età ed inoltre, in due sottopopolazioni:

- *Popolazione A (POP. A)* - Popolazione che presentava un “Problema” - ovvero osteopenia oppure osteoporosi accompagnate o meno da frattura registrata nella cartella - 971 maschi e 3910 femmine.

- *Popolazione B (POP. B)* - Popolazione che presentava la registrazione solamente dell'esito di una densitometria e/o l'assunzione di farmaci così detti "Osteopenizzanti" od "Antiosteoporotici", tra cui troviamo: Corticosteroidi, Soppressori degli ormoni tiroidei, Bisfosfonati, Vitamina D etc. - 3069 maschi e 6675 femmine.

Risulta che 14.625 pazienti appartengono alle popolazioni A e B - ovvero il 25% dalla popolazione totale esaminata - questi pazienti rappresentano la popolazione investigata nella nostra ricerca.

Per tutte le due popolazioni principali, sono state ricercati ed analizzati i seguenti parametri - Gli stili di vita, esiti di laboratorio, le DDD delle tipologie dei farmaci sopra elencati e le radiografie della colonna vertebrale ed altre zone tipiche per la patologia osteoporotica effettuate dai pazienti.

Risultati

Nonostante i limiti dello studio, legati principalmente alla registrazione dei dati importanti come: gli stili di vita dei pazienti, numero e localizzazione delle fratture e la posologia ed aderenza alla terapia, siamo stati in grado di identificare alcuni legami importanti e ben conosciuti dalla comunità medica come la prevalenza dell'osteoporosi nel sesso femminile e nella terza età, l'importanza dei fattori di rischio nello sviluppo della malattia come un'elevato o ridotto valore di BMI rispetto alla norma, il fumo, il consumo di alcol, uno stile di vita sedentaria, la ipovitaminosi D etc.. Inoltre, abbiamo trovato anche alcuni aspetti preoccupanti come la inadeguata copertura farmaceutica dei pazienti osteopenici oppure osteoporotici, la inadeguata "protezione" con farmaci antiosteoporotici di pazienti che consumano farmaci osteopenizzanti come i glucocorticoidi e soppressori degli ormoni tiroidei.

Conclusioni

Questi dati, raccolti ed analizzati da noi, dimostrano l'estensione della malattia, i pazienti a rischio, la terapia usata e la sua DDD, ed i rischi dovuti alla somministrazione dei farmaci osteopenizzanti oppure la inadeguata copertura da farmaci antiosteoporotici.

Un'aspetto importante studiato è la *registrazione* dai MMG dei dati legati alla esposizione oppure l'esistenza dei fattori di rischio e alle indagini di laboratorio - che a tanti casi risultano insufficienti. Se la registrazione fosse stata completa -

usando questi dati saremmo in grado di anticipare la progressione della malattia e somministrare una terapia preventiva prima della comparsa delle complicanze fratturative, riducendo così il numero delle fratture e la grave invalidità dovuta ad esse. Purtroppo un ulteriore limite della ricerca dovuta alla registrazione mancata è la impossibilità di evidenziare all'interno della popolazione fratturata i soggetti con pregressa frattura oppure osteoporosi da quelli con frattura di nuova insorgenza. Inoltre il referto radiologico non permette di distinguere l'eziologia della frattura (patologica e/o post traumatica) e/o la recidiva.

In tal modo siamo stati in grado di isolare (soprattutto in base al riscontro radiologico) alcune popolazioni interessanti come una popolazione misconosciuta di maschi giovani (<65anni) a rischio di osteoporosi o già osteopenici che può essere facilmente "salvata" con un'adeguata copertura di terapia antiosteoporotica oppure con un miglioramento dello stile di vita.

Un'altro aspetto importante dello studio è l'assunzione dei supplementi di Vitamina D che risulta particolarmente interessante per due motivi - il primo è il valore del cut off usato per determinare uno stato di ipovitaminosi - anche se le linee guida più recenti usano 30 ng/ml come il valore minimo, tutti i MMG che hanno partecipato nello studio usano 8 ng/ml come valore minimo, lasciando così un'ampio gruppo di pazienti scoperti. Il secondo motivo è legato alla copertura annuale che risulta inadeguata che lascia tanti pazienti "scoperti" soprattutto nei mesi estivi. Questo ultimo argomento sembra anche di ripetersi in altri farmaci antiosteoporotici - che risultano insufficienti oppure non aggiornate.

In fine, il nostro studio, dimostra chiaramente il ruolo chiave del MMG nella prevenzione e terapia dell'osteoporosi e le sue complicanze tardive.

2. Introduzione

L'osteoporosi deriva dalla lingua greca: *osteon* che significa osso e *poros* - piccolo foro, è una malattia cronica sistemica e progressiva ad eziologia multifattoriale caratterizzata da una ridotta massa ossea, con deterioramento della

microarchitettura del tessuto osseo. Esse è dovuta ad uno squilibrio che determina una diminuzione della densità minerale ossea agendo sia sulla componente minerale (calcio e fosforo) sia sulla componente organica, che conduce ad un'aumentata fragilità e conseguente aumento del rischio di frattura (1).

La incidenza dell'osteoporosi è sempre in crescita negli ultimi anni e perciò, l'importanza della prevenzione, della diagnosi precoce e di un appropriato trattamento è sottolineata da più parti, e per quanto concerne il panorama europeo in particolare dall'European Union's Report on Osteoporosis (2).

Nel 2010 sono stati valutati 27 milioni di soggetti di cui il 81,5% donne ed il 18,5% maschi erano affetti da Osteoporosi nell' EU. Da questo gruppo di soggetti, 620,000 pazienti con fratture del collo femorale, più di 500,000 con fratture vertebrali, 560,000 con fratture a livello del polso, e 1,800,000 con altri tipi di fratture legate all'osteoporosi, con un carico economico sul sistema sanitario - più di 37 miliardi di euro (3).

L'incidenza dell'osteoporosi in Italia è una delle più elevate nell'EU, si trova al secondo posto (dopo la Germania) con 3,800,000 soggetti affetti di cui l'80% femmine ed il 20% maschi (4).

3. Definizione e fattori di rischio

La Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito l'osteoporosi come una malattia sistemica e progressiva caratterizzata da una riduzione della massa ossea e l'alterazione patologica della sua architettura, risultato una elevata fragilità ossea ed elevato rischio per fratture ossee (4) (18).

I fattori di rischio sono in parte non modificabili come l'età avanzata ed il sesso femminile, ma in maniera molto significativa anche dallo stile di vita del paziente – fumo, consumo di Alcool e BMI basso (Figura 1) (4).

La resistenza ossea è data dalla BMD (Bone Mineral Density) ed è espressa in grammi di minerale per area determinata (5).

- Et .
- Sesso.
- BMI basso.
- Precedente fratture da fragilit  - particolarmente dell'anca, del polso e della colonna vertebrale.
- Storia familiare di fratture dell'anca.
- Terapia corticosteroidea cronica (>5mg giornalieri di prednisolone orale per almeno 3 mesi).
- Fumo.
- Consumo di Alcol maggiore di 3 unita al giorno.
- Artrite reumatoide.
- Altri casi di Osteoporosi secondarie:
 - o Ipogonadismo non trattato sia nelle donne che negli uomini - Menopausa prematura, anoressia nervosa, chemioterapia per cancro della mammella, Ipopituitarismo.
 - o Malattie infamatorie croniche dell'intestino - Malattia di Crohn e colite ulcerosa - prevalentemente per l'uso cronico di corticosteroidi.
 - o Immobilit  prolungata - Malattia di Parkinson, Ictus, distrofia muscolare, lesioni della colonna vertebrale.
 - o Trapianto di un'organo.
 - o Diabete tipo 1.
 - o Ipo/ipertiroidismo.
 - o BPCO.

Figura 1 – Fattori di rischio.

3.1 Et  e genere

L'invecchiamento rappresenta un fattore di rischio cardine ed inevitabile nella patogenesi dell'osteoporosi.

Esistono numerosi studi che dimostrano un'aumento progressivo della incidenza di osteoporosi con l'invecchiamento. Questo aumento avviene dopo i 70 anni nei maschi, con un'aumento progressivo della incidenza di fratture. Nelle donne invece, vediamo un'incidenza maggiore che aumenta progressivamente gi  da 50 anni (Figura 2) (6).

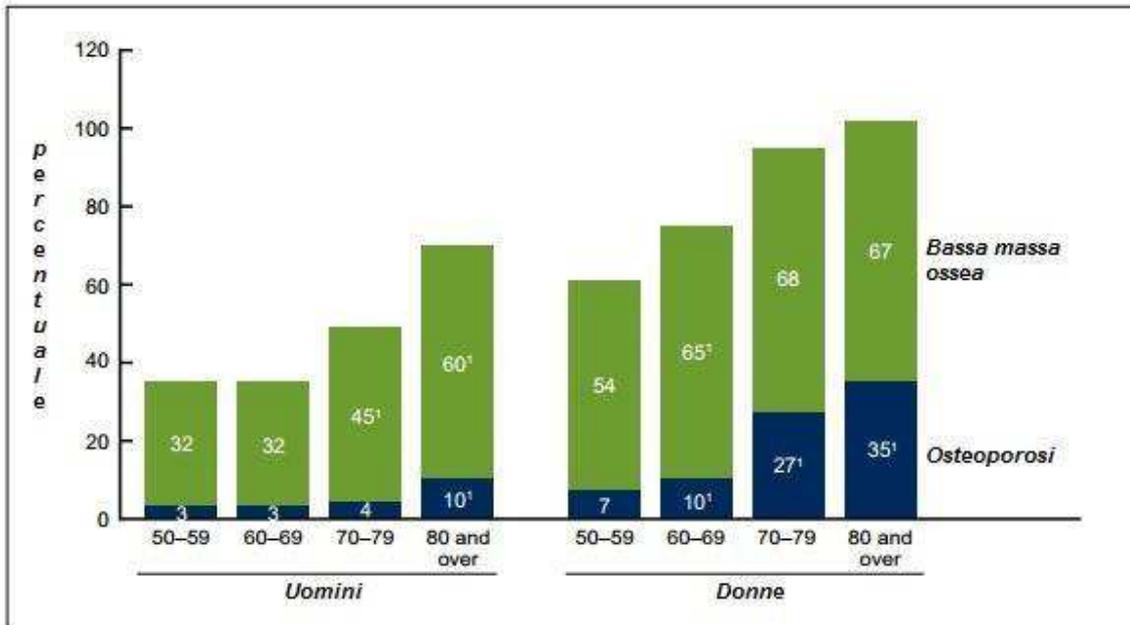


Figura 2 – Osteoporosi nel collo del femore o colonna vertebrale lombare in adulti sopra 50 anni.

Questa differenza fra i sessi è dovuta alla menopausa. In realtà fino a 50 anni (età media della insorgenza della menopausa) i meccanismi patogenetici dell'osteoporosi sono simili sia negli uomini che nelle donne. Dopo la menopausa invece, la brusca diminuzione degli estrogeni porta ad una brusca accelerazione del tasso di perdita e di turnover osseo, risultando maggiore il tasso di incidenza di osteoporosi. Questa fascia di età potrebbe rappresentare l'età minimale per la prima densitometria ossea.

Gli estrogeni hanno un ruolo importante nel mantenere un bilancio normale fra l'attività osteoblastica ed osteoclastica. Quando si riduce la concentrazione estrogenica, aumenta la attività osteoclastica e diminuisce quella osteoblastica ovvero, si ha un bilancio negativo del rimodellamento. Il risultato sono delle micro-cavità che indeboliscono rapidamente la forza ossea. Perciò, la menopausa è considerata la più importante fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi in donne (7) (Figura 3).

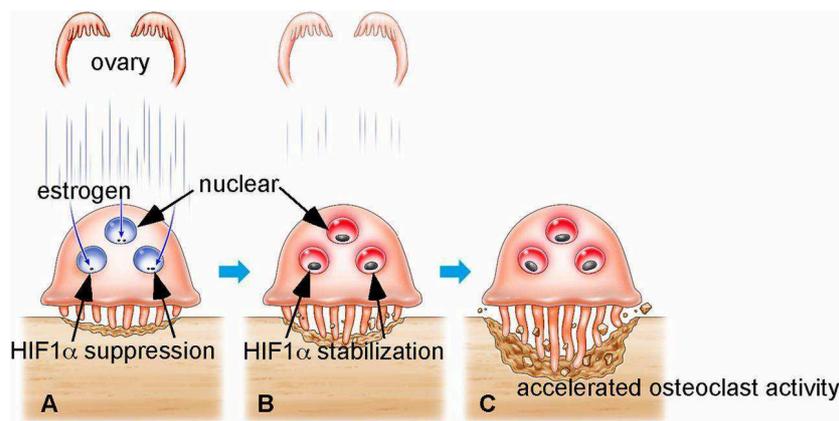


Figura 3 – Fisiopatologia dell'osteoporosi in menopausa.

3.2 BMI

BMI (Body Mass Index), ovvero un calcolo del peso del paziente rispetto alla sua altezza, rappresenta uno dei fattori influenzanti più importanti lo sviluppo di osteoporosi, sia in uomini che donne (anche se nelle donne è più marcata). In uno studio fatto nel 2004, è stato dimostrato che un valore BMI ridotto è strettamente correlato all'aumento del tasso di incidenza di fratture osteoporotiche. Mentre un valore aumentato ma non eccessivo rappresenta un fattore protettivo (Tabella 1) (8).

Tabella n.3 - Rischio relativo (RR) per fratture a vari livelli di BMI (Kg/m²) per uomini e donne insieme, con e senza l'adattamento della BMD. Il "reference" uguale a BMI di 25 Kg/m².

BMI	Qualsiasi frattura		Frattura osteoporotica		Frattura pelvica	
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
Non adatto per BMD						
15	1.66	1.31–2.09	1.79	1.35–2.37	4.48	3.11–6.45
20	1.21	1.12–1.30	1.27	1.16–1.38	1.95	1.71–2.22
25	1.00	reference	1.00	reference	1.00	reference
30	0.92	0.85–1.00	0.89	0.81–0.98	0.83	0.69–0.99
35	0.85	0.74–0.98	0.74	0.62–0.90	0.75	0.50–1.11
Adatto per BMD						
15	1.00	0.75–1.33	1.07	0.78–1.48	2.16	1.42–3.28
20	0.98	0.9–1.08	1.02	0.92–1.13	1.42	1.23–1.65
25	1.00	reference	1.00	reference	1.00	reference
30	1.01	0.91–1.11	0.96	0.86–1.08	1.00	0.82–1.21
35	0.99	0.82–1.19	0.91	0.73–1.13	1.18	0.78–1.80

Tabella 1 – BMI come fattore di rischio nello sviluppo dell'osteoporosi.

Un'altro fattore importante legato al BMI è l'attività fisica, che rappresenta secondo numerosi studi clinici, un fattore protettivo. Perciò è importante valutare la composizione corporea, ovvero, la massa magra vs la massa grassa. Alcuni studi hanno confrontato la BMD con la BMI e hanno dimostrato che la massa magra e l'attività fisica sono dei fattori protettivi importanti sia negli uomini che nelle donne, nella età pre e post menopausale. Infatti, nelle donne che praticano una costante attività fisica, rispetto a quelle che conducono una vita sedentaria vediamo meno casi, con esordio meno precoce di osteoporosi (10) (11).

3.3 Storia familiare

Anche la storia familiare di osteoporosi sembra rappresentare un fattore di rischio importante per lo sviluppo della osteoporosi. In una ricerca fatta nel 2008, la prevalenza di storia familiare positiva in donne con osteoporosi è stata più di un terzo (il 34,8%) rispetto al solo il 18,5% nelle donne senza storia familiare (12).

Il legame tra la familiarità ed osteoporosi potrebbe giustificare un screening più precoce di donne, con storia familiare e soprattutto quelle con altri fattori di rischio, riducendo la probabilità che sia abbiano fratture (12).

3.4 Il metabolismo del Calcio e la Vitamina D

Il calcio, la vitamina D e le proteine giocano un ruolo cardine nel rimodellamento osseo, e perciò sono essenziali nel mantenimento della resistenza ossea.

La matrice dell'osso è formato da una parte organica – fibre di collagene I, che negli adulti formano una struttura ben precisa che fornisce all'osso una elevata resistenza. Altri componenti della parte organica sono le fibronectina, la trombospondina, l'osteopontina.

La seconda parte del tessuto osseo è formato da un minerale calcificato – l'idrossiapatite. Esso è composto principalmente da Calcio – il 40% e da Fosforo – Il 60%, e rappresenta il 65% del peso secco dell'osso.

Non è difficile perciò capire perché un ridotto apporto alimentare di calcio, alterazioni del suo assorbimento intestinale (intestine tenue) oppure una perdita eccessiva, possono influire negativamente sulla massa ossea (9).

La vitamina D (ed il suo metabolita attivo 1,25 diidrossicolecalciferolo) è uno dei principali protagonisti nel bilancio del calcio. Essa, aumenta l'assorbimento intestinale e il riassorbimento renale del calcio e del fosforo ed inibisce il rilascio della Calcitonina. Nella sua riduzione marcata, si ha una ipocalcemia ed ipofosforemia, che vengono compensate da un marcato riassorbimento di calcio e di fosforo dall'osso che contribuisce allo sviluppo in adulti di osteoporosi. La vitamina D influisce sugli osteoclasti, aumentando il loro numero e regola l'attività osteoblastica (9) (13).

La carenza di vitamina D potrebbe essere dovuta prevalentemente a ridotta esposizione ai raggi solari, apporto alimentare ridotto oppure alterato assorbimento intestinale (Figura 4) (13).

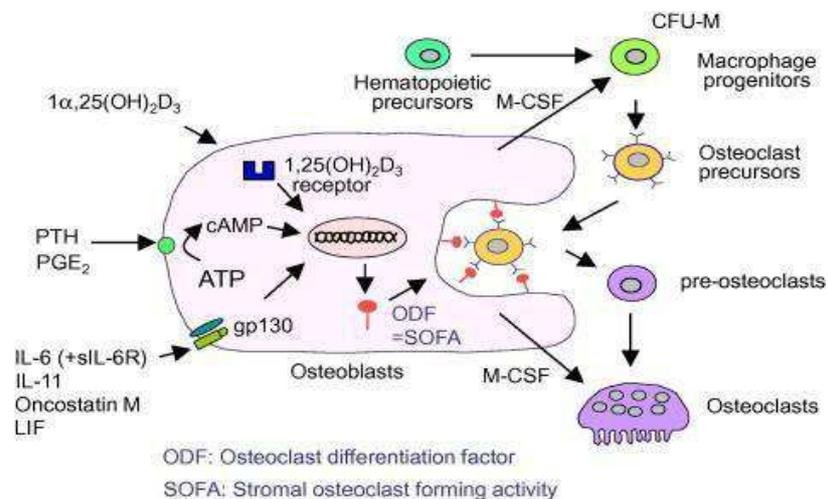


Figura 4 – La influenza della Vitamina D sulla attività osteoclastica.

3.5 Stile di vita

Numerosi studi hanno dimostrato un legame diretto fra lo sviluppo di osteoporosi e fattori dannosi come il fumo e l'alcool. Questo legame è stato trovato solo nei consumatori eccessivi e non in quelli moderati o lievi (4,14) (Figura 5).

La riduzione oppure l'astinenza completa da alcool e dal fumo dovrebbe fare una parte centrale del corretto stile di vita.

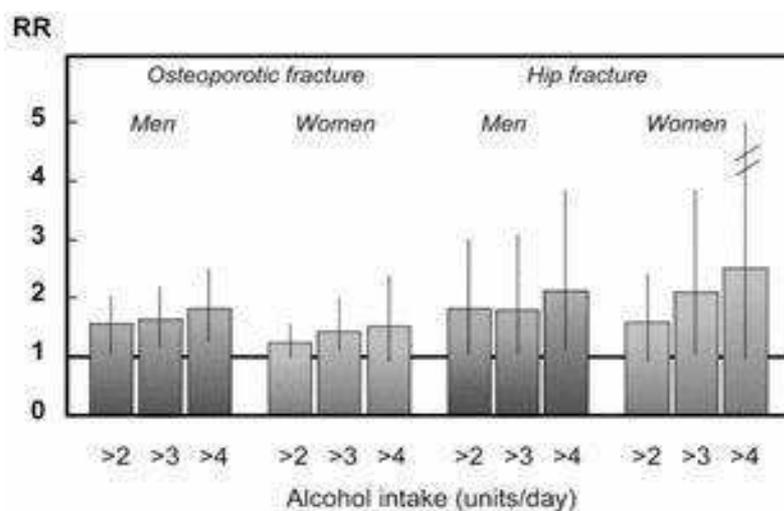


Figura 5 – Dimostra il legame fra l'assunzione d'alcool e l'aumento del RR per fratture osteoporotiche.

3.6 Osteoporosi Secondarie

Col termine osteoporosi secondarie ci si riferisce a forme di osteoporosi indotte, e perciò secondarie, ad un gran spettro di patologie, che favoriscono lo sviluppo della malattia. Esse rappresentano il 25% dei casi dell'osteoporosi (Tabelle 2 e 3) (15).

Disordini Endocrini	Iperparatiroidismo, S.d. di Cushing, Ipogonadismo, Iperteroidismo, prolactinoma
Disordini Emopoietici	Leucemie, Linfomi, Discrasie plasmacellulari, Anemie falciformi, disordini mieloproliferativi
Connettivopatie	Osteogenesi imperfetta, Sd di Ehlers Danlos, Sd

	di Marfan, Omocistinuria, Sd di Menkes, Scorbuto
Farmaci	Glucocorticoidi, eparina, anticonvulsivi, Metotrexato, Ciclosporina A, LHRH agonista od antagonista
Immobilizzazione	
Malattie renale	Insufficienza renale cronica, Acidosi renale tubulare
Disordini gastro-intestinali e Nutrizionali	Malassorbimento, Nutrizione parenterale totale, Gastrectomia, Malattie epatobiliare
Patologie reumatologiche	Artrite reumatoide, spondilite anchilosante

Tabella 2 – Osteoporosi Secondaria.

Causa	Donne in pre - menopausa (n=11)	Donne in post - menopausa (n=22)	Percentuale fra i casi di osteoporosi secondaria (n=33)	Percentuale fra tutti i casi di osteoporosi (n=384)
Tireotossicosi	9	1	30	2,6
Adenoma paratiroideo	1	9	30	2,6
Somministrazione di glucocorticoidi	7	0	21	1,8
Immobilizzazione	2	0	6	0,5
Terapia anticonvulsiva	1	0	3	0,3
Malattie reumatologiche	1	1	6	0,5
Prolactimona	1	0	3	0,3

Tabella 3 – Le eziologie più comune dell'osteoporosi secondaria.

I *Glucocorticoidi* - farmaci altamente osteopenizzanti determinano la forma più comune di osteoporosi secondaria. Essi vengono ampiamente utilizzati nella terapia delle malattie croniche infiammatorie reumatologiche, soprattutto in anziani (15).

I Glucocorticoidi inibiscono la differenziazione e l'attività degli osteoblasti e perciò influiscono negativamente sul turn-over osseo a favore del riassorbimento.

I Glucocorticoidi riducono inoltre l'assorbimento intestinale del calcio, ne aumentano la secrezione renale ed inibiscono la produzione degli estrogeni e del testosterone - considerati come fattori protettivi (16).

Tale tipo di osteoporosi è caratterizzata da una insorgenza molto rapida generalmente entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, correla strettamente con la dose effettuata e porta a fratture, soprattutto vertebrali, nel 30-50% dei casi (64,65).

Tutto ciò favorisce un peggioramento della qualità dell'osso con una riduzione della massa, ovvero la fragilità scheletrica, che in combinazione con altri fattori di rischio come la riduzione fisiologica della massa magra negli anziani, la depressione, l'apporto nutrizionale ridotto e l'ipotensione ortostatica, aumentano il numero delle cadute e di conseguenza le fratture che portano alla immobilizzazione con riduzione ulteriore la resistenza ossea, creando un circolo vizioso.

Il TSH - Un'ormone ipofisario, che controlla l'attività tiroidea che risulta strettamente legato al metabolismo osseo. La soppressione terapeutica (dosi soppressive di L-tiroxina) del TSH può contribuire anche nell'uomo alla riduzione della BMD, ed un'aumento del rischio di frattura vertebrale e dell'anca di 3-4 volte (66).

4. Patogenesi dell'osteoporosi

Per capire la patogenesi, è importante capire prima la formazione normale dell'osso. L'osso è costruito da una *parte corticale* - una parte compatta formata

da numerosi strati di lamelle concentriche affiancate fra di loro, e una *parte midollare* - osso trabecolare caratterizzato da numerose trabecole separate da piccole cavità (17).

Questa formazione rende le ossa relativamente leggere, ma allo stesso tempo, le fornisce elevata resistenza a traumi.

L'osso è formato da 3 componenti diverse: *Componente organica* - formata da lunghe ed elastiche fibre collagene di tipo 1, *Componente minerale (inorganica)* - costituito prevalentemente da cristalli di Idrossiapatite - $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ - di cui i componenti più abbondanti sono il calcio, fosfato ed una quantità più piccola di magnesio. *Componente Cellulare* - formata da due tipi di cellule specializzate - gli Osteoblasti - che hanno il ruolo di produrre le fibre di collagene della componente organica e gli *Osteoclasti* - hanno il ruolo di riassorbire la matrice ossea degradata da vari enzimi. Questo ciclo continuo di produzione ed assorbimento (che viene chiamato inoltre *Rimodellamento osseo* oppure *Turn-over osseo*) in una persona adulta e sana, si trova sempre in un bilancio perfetto e perciò ci garantisce la resistenza ossea (17).

Tuttavia, alcune condizioni patologiche già menzionate, favoriscono la prevalenza del riassorbimento (e quindi la riduzione della componente organica ed inorganica) e perciò, la riduzione della resistenza ossea e lo sviluppo di osteopenia, osteoporosi e fratture da fragilità.

5. Metodiche per la diagnosi dell'osteoporosi

La diagnosi dell'osteoporosi si basa principalmente su due approcci ugualmente importanti: uno *strumentale* ed un'altro *di laboratorio*.

5.1 Diagnosi strumentale dell'osteoporosi

La diagnosi strumentale dell'osteoporosi è basata principalmente sulla valutazione quantitativa della massa ossea tramite un'esame radiologico specifico - la *Densitometria ossea* che ci permette di quantificare in modo accurato e preciso la massa ossea e quindi predire il rischio di fratture e la gestione della terapia. Per esprimere la densità ossea in una certa zona del corpo (collo femorale, corpo vertebrale, polso etc.) in modo numerico, usiamo la *Densità Minerale Ossea (BMD)*.

Per capire meglio come valutare l'osteoporosi usando la densitometria, è importante definire due termini ampiamente usati:

- *T-score* - estremamente importante nella diagnosi, viene definito come il valore di BMD osservato in un soggetto, rispetto il valore medio di BMD in una popolazione di controllo, formata da soggetti adulti, sani, dello stesso sesso ed etnia e attorno 30 anni (l'età in cui si ha al picco di massa ossea) (20).
- *Z-score* - molto simile al T-score, cambia però la popolazione di controllo, che in questo caso è formata da soggetti con le stesse caratteristiche, ma nella stessa età del soggetto (20).

L'*Osteoporosi* viene definita come T-score uguale o inferiore a -2.5 SD. Mentre ogni valore tra -2.5 SD e -1 SD viene definito - *Osteopenia*. Il termine *osteoporosi severa* viene usato invece quando l'osteoporosi è complicata da una o più fratture da fragilità.

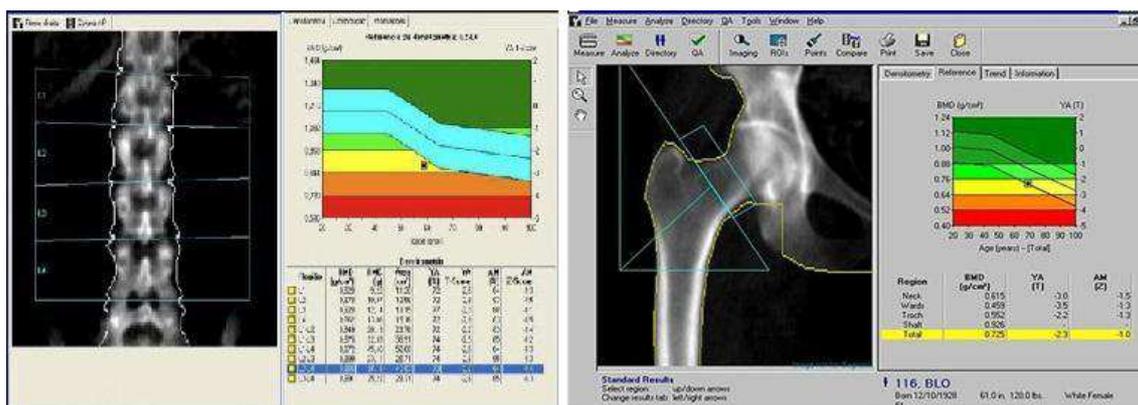


Figura 6 - Risultati della densitometria della colonna vertebrale e del collo femorale.

La densitometria è utile nella gestione clinica del paziente per alcuni motivi:

- L'osteoporosi può essere del tutto asintomatica sino alla comparsa della prima complicanza - frattura.
- I fattori di rischio clinici che comportano una ridotta massa ossea non sono sufficientemente sensibili per la diagnosi di osteoporosi o per la sua esclusione.
- Insieme ad altri fattori clinici, la densitometria è utile per meglio valutare il rischio di frattura e la eventuale indicazione alla terapia.

Dobbiamo prendere in considerazione che nonostante la elevata accuratezza della densitometria, la diagnosi non può essere basata unicamente sui suoi risultati, e deve essere integrata con una valutazione clinica complessiva ed il riconoscimento dei fattori di rischio. Per questi motivi il MMG è il più idoneo per identificare i pazienti che potrebbero godere dall'esame (21).

5.1.1 - Indicazioni per la densitometria

Al momento non sono disponibili evidenze scientifiche, né stime del rapporto costo-beneficio che giustifichino l'impiego della densitometria come screening di massa. Invece, la densitometria trova indicazione su base individuale in presenza di specifiche condizioni cliniche e fattori di rischio, perciò la densitometria serve a confermare il dubbio diagnostico di osteoporosi (21).

Secondo uno studio fatto al 2005 dal Ministro della salute, la densitometrica è indicata: (21)

- In presenza di *uno* dei seguenti Fattori di rischio maggiori:

1. Per soggetti di ogni età di sesso femminile e maschile:

1a. Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali.

1b. Terapie croniche (attuate o previste): Corticosteroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie ≥ 5 mg/die di equivalente prednisonico), Levotiroxina (a dosi soppressive), Antiepilettici, Anticoagulanti (eparina), Immunosoppressori, Antiretrovirali, Sali di litio, Agonisti del GnRH, Chemioterapia e/o Radioterapia in età pediatrica (solo se associano a 3 o più criteri minori)

1c. Patologie a rischio di osteoporosi:

- Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, deficit di GH, iperprolattinemia, diabete mellito tipo 1).
- Rachitismo/osteomalacia.
- Sindromi da denutrizione, compresa l'anoressia nervosa e le sindromi correlate - Celiachia e sindromi da malassorbimento, Malattie infiammatorie intestinali croniche severe.
- Epatopatie croniche colestatiche.
- Fibrosi cistica.
- Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica.
- Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, drepanocitosi, mastocitosi).
- Reumatismi infiammatori cronici (artrite reumatoide e patologie reumatiche correlate), connettiviti sistemiche.

- Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico.
- Trapianto d'organo.
- Allettamento e immobilizzazioni prolungate (>3 mesi). · Paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale.

2. Limitatamente a donne in menopausa:

- Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni.
- Menopausa prima di 45 anni.
- Magrezza: indice di massa corporea < 19 kg/m².

- In presenza di 3 o più fattori di rischio minori per le *donne* in menopausa:

- Età superiore a 65 anni.
- Anamnesi familiare per severa osteoporosi.
- Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale.
- Inadeguato apporto di calcio.
- Carenza di vitamina D.
- Fumo > 20 sigarette/die
- Abuso alcolico (>60 g/die di alcool).

- In presenza di 3 o più fattori di rischio minori per gli *uomini* di età superiore a 60 anni:

- Anamnesi familiare per severa osteoporosi.
- Magrezza (indice di massa corporea < a 19Kg/m². 11
- Inadeguato apporto di calcio.
- Carenza di vitamina D.
- Fumo >20 sigarette/die
- Abuso alcolico (>60 g/die di alcool).

Allegato E - Modulo di Richiesta - DENSITOMETRIA OSSEA

COGNOME E NOME DEL PAZIENTE _____ ETA' (anni) _____

1. Medico Richiedente:

- ❖ Specialista: Ginecologo Cardiologo Endocrinologo
 Dentista Internista Fisiatra Ortopedico
 Reumatologo Nefrologo ALTRO _____
- ❖ Medico di Medicina Generale
- ❖ Medico di Medicina Generale su indicazione dello Specialista (barrare sopra quale)

2. Tipo di esame:

- A. esame da eseguire entro 60 gg.
- B. esame da eseguire secondo disponibilità del sistema
- C. non compreso nel presente modulo perché esame non appropriato secondo linee guida regionali
- D. controllo

A1	Sospetta osteoporosi secondaria a morbo di Cushing	<input type="checkbox"/>
A2	Sospetta osteoporosi secondaria a celiachia	<input type="checkbox"/>
A3	Sospetta osteoporosi secondaria a morbo di Crohn	<input type="checkbox"/>
A4	Sospetta osteoporosi secondaria a ipogonadismo primitivo	<input type="checkbox"/>
A5	Sospetta osteoporosi secondaria a ipertiroidismo e iperparatiroidismo primitivi	<input type="checkbox"/>
A6	Sospetta osteoporosi secondaria a epatopatie colestatiche	<input type="checkbox"/>
A7	Sospetta osteoporosi secondaria a insuffic.renale cronica, sindrome nefrosica, nefropatie croniche	<input type="checkbox"/>
A8	Sospetta osteoporosi secondaria a trapianto di organi	<input type="checkbox"/>
A9	Soggetti che iniziano terapie prolungate(>6 mesi) con corticosteroidi sistemici (>5mg/die di prednisone -equivalente)	<input type="checkbox"/>
A10	Soggetti che iniziano terapie prolungate(>6 mesi) con tiroxina (ad alte dosi soppressive)	<input type="checkbox"/>
A11	Soggetti che iniziano terapie prolungate (>6 mesi) con antiepilettici (fenitoina fenobarbital)	<input type="checkbox"/>
A12	Soggetti che iniziano terapie prolungate(>6 mesi) con farmaci antiretrovirali	<input type="checkbox"/>
A13	Soggetti che iniziano terapie prolungate(>6 mesi) con farmaci che inducono ipogonadismo	<input type="checkbox"/>
A14	Soggetti che iniziano terapie prolungate(>6 mesi) con eparina	<input type="checkbox"/>
A15	Carenza estrogenica per amenorrea primaria non trattata	<input type="checkbox"/>
A16	Ovariectomia bilaterale precoce	<input type="checkbox"/>
A17	Amenorrea secondaria da oltre 2 anni	<input type="checkbox"/>
A18	Menopausa precoce (età <45 anni)	<input type="checkbox"/>
A19	Donne in menopausa (< di 6 mesi) per le quali le d.o. è di supporto alle decisione terapeutica	<input type="checkbox"/>
A20	Soggetti con evidenza radiologica di osteoporosi	<input type="checkbox"/>
A21	Soggetti con pregresse fratture di tipo osteoporotico	<input type="checkbox"/>
B1	Familiarità per fratture osteoporotiche	<input type="checkbox"/>
B2	Magrezza eccessiva	<input type="checkbox"/>
B3	Abuso di alcool	<input type="checkbox"/>
B4	Terapia ormonale sostitutiva	<input type="checkbox"/>
D1	Controllo successivo al primo esame > 18 mesi	<input type="checkbox"/>
D2	Donne in terapia ormonale sostitutiva	<input type="checkbox"/>

DATA _____

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO RICHIEDENTE _____

Figura 7 - Modulo di richiesta di Densitometria ossea.

5.2 FRAX e DeFRA

Il FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) è un sistema disponibile online che è stata sviluppato dal WHO al 2008. Il FRAX serve per determinare in modo semplice e chiaro il rischio di un'individuo di sviluppare una frattura ossea osteoporotica nell'arco di 10 anni (Figura 8).

Per calcolare il rischio, il sistema usa un algoritmo basandosi principalmente sui ben conosciuti fattori di rischio come sesso, BMI, fratture precedenti, fumo, terapia cortisonica cronica etc. a cui può essere anche aggiunto o meno il valore della BMD e permette al medico di determinare il rischio, basandosi sui fattori di rischio e il valore della massa ossea. Sapendo il rischio, il medico può decidere se iniziare e/o adattare meglio la terapia antiosteoporotica riducendo così le complicanze osteoporotiche (72).

Il sistema ha alcune limitazioni: (73, 74)

- Per alcuni fattori di rischio che sono dose (oppure numero) dipendenti, il sistema usa valori di “si” o “no” - ad esempio il numero delle fratture precedenti (il rischio di un paziente con una frattura precedente è decisamente ridotto rispetto ad un paziente con due o tre), il dosaggio e la durata della terapia cortisonica, il numero di sigarette al giorno, il consumo di alcool etc.
- Altri importanti fattori di rischio non vengono considerati: numero delle cadute, attività sportiva, avitaminosi D etc.
- Il sistema non prende in considerazione alcuni esami di laboratorio importanti come i marcatori del turn-over osseo.
- Il sistema usa solo i valori della BMD del collo femorale, e non di altre sedi importanti come il bacino e la colonna vertebrale lombare.

Alla luce di queste limitazioni, il sistema viene considerato come “integratore” importante alla diagnosi e non viene a sostituire il giudizio e l'esperienza del medico.

FRAX[®] WHO Ischio Di Frattura Strumento Di Valutazione

Home Strumento di calcolo Tabelle cartacee FAQ Riferimenti

Strumento di calcolo

Rispondere alle domande riportate di seguito per calcolare la probabilità di frattura su un periodo di 10 anni con il dato della Densità Minerale Ossea (BMD).

Paese: **Regno Unito** Nome/C: [sui fattori di rischio](#)

Questionario:

1. Et  (Fra 40 e 90 anni) oppure Data di Nascita
 Et : Data di Nascita: A: M: D:

2. Sesso Maschio Femmina

3. Peso (kg)

4. Altezza (cm)

5. Frattura pregressa No S 

6. Genitori con femore fratturato No S 

7. Fumatore abituale No S 

8. Cortisonici No S 

9. Artrite reumatoide No S 

10. Osteoporosi secondaria No S 

11. Alcol: 3 unit  o pi  al giorno No S 

12. BMD al collo femorale (g/cm²)
 Selezionare BMD

[Strumento di stampa e di informazione](#)

Figura 8 – il sistema FRAX.

Col tempo, sono stati sviluppati anche delle altre versioni del FRAX come il "Q-fracture" in Inghilterra e il "DeFRA" in Italia - calibrato specificamente alla popolazione italiana. Il DeFRA permette un inserimento di pi  dati rispetto al FRAX - il numero e la sede delle fratture, il numero di sigarette e unit  alcoliche consumate, la dose media dei cortisonici e le diverse patologie secondarie. Permette inoltre di inserire sia la BMD misurata a livello lombare, sia quella del femore (75). Un'altro vantaggio importante del DeFRA   l'accesso personalizzato del medico e la registrazione del paziente nel sistema – seguendo cos  lo sviluppo del rischio nel tempo e follow up clinico – tutto ci  permette una valutazione pi  accurata e precisa del rischio.

5.3 Diagnosi di laboratorio dell'osteoporosi

Le indagini di laboratorio richieste nel processo della diagnosi dell'osteoporosi, servono sia per rilevare le cause comuni, che per seguire la progressione della malattia e della terapia stessa.

Alcuni esami devono essere considerati come esami di routine nella diagnosi dell'osteoporosi per la loro importanza soprattutto per la esclusione delle osteoporosi secondarie.

Questi sono (I valori normali sono indicati in parentesi): (22,23)

- *Calcemia* (9-10,7 mg/dl).
- *Albuminemia* (3,5 - 5,0 g/dl) - per calcolare la Calcemia totale.
- *Fosforemia* (2,5-4,5 mg/dl) - per identificare altre condizioni associate con ipercalcemia come Iperparatiroidismo primario, oppure Ipocalcemia che provoca Iperparatiroidismo secondario.
- *Creatininemia* (0,5 a 1,0 mg/dl nell'uomo, 0,7 a 1,2 mg/dl nelle donne) e la *velocità di filtrazione glomerulare (VFG)* (90 - 120 ml/min.) sono utili nella diagnosi di insufficienza renale che provoca un'alterazione elettrolitica che può influire la resistenza ossea.
- La *fosfatasi alcalina (ALP)* (20 to 140 IU/L) serve per identificare malattie come la malattia di Paget, metastasi ossee ed osteomalacia. L'ALP però, non è abbastanza sensibile per identificare alterazioni del rimodellamento osseo come che avviene nell'osteoporosi.
- Secondo alcuni autori, *Gammaglutamiltransferasi (GGT)* (15-85 IU/L) potrebbe essere utile per distinguere fra un'aumento di ALP di origine epatica di quella ossea, ma in realtà non risulta abbastanza specifico e sensibile per la diagnosi dell'osteoporosi soprattutto secondarie, per questo motivo può essere utile e raccomandabile usare marcatori più specifici del rimodellamento osseo come la *Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP)* (23).

- *Vitamina D [25(OH)D]* (20 - 30 ngr/dl) - Anche se le raccomandazioni oggi è definire ipovitaminosi D come valori sotto 30 ngr/dl durante la nostra ricerca abbiamo usato i valori che guidano i MMG in Emilia Romagna - 8-42 ngr/dl
- *PTH (8-51 pg/ml)* - Per la diagnosi di Ipo/ipariparatiroidismo
- *Velocità di eritrosedimentazione (VES)* - Anche se non si tratta di un'esame specifico, la VES è utile nella diagnosi di malattie infiammatorie in atto che potrebbero provocare riduzione della resistenza ossea.
- *TSH, T3, T4* - Utili nella Osteoporosi secondaria da tireotossicosi.
- Altri esami meno ampiamente usati - *catene leggere libere sieriche* - per pazienti con sospetto di Mieloma Multiplo. Misurazione dei livelli di cortisolo nelle urine oppure Test di soppressione del desametasone – (*Sindrome di Cushing*).

ROUTINE

- Anamnesi e esame obiettivo
- Emocromo, VES, calcemia, albuminemia, creatininemia, fosforemia, fosfatasi alcalina ossea e transaminasi
- Radiografia laterale della colonna vertebrale dorsale e lombare
- Densitometria ossea con tecnica DXA

ALTRE PROCEDURE

- Valutazione del tipo di frattura vertebrale tramite indagini radiologiche
- Marcatori biochimici di rimodellamento osseo

Figura 9 - Schema della diagnosi dell'osteoporosi (19).

6. **Terapia dell'osteoporosi**

Essendo l'osteoporosi una malattia lentamente progressiva, e fondamentale influenzata dalla stile di vita del paziente, la terapia è sia farmacologica che non farmacologica - alimentazione, attività fisica e prevenzione delle cadute, che contribuiscono non solo al successo della terapia, ma anche alla prevenzione della malattia nella popolazione generale pre-osteoporotica.

6.1 **Terapia non farmacologica**

6.1.1 **Alimentazione ed osteoporosi**

Le richieste alimentari necessarie per mantenere un'osso sano e resistente potrebbero essere facilmente soddisfatte da una dieta ricca di Calcio e Vitamina D. Persone che debbono adottare da una dieta povera di Calcio e Vitamina D, possono compensare il ridotto apporto con supplementi farmacologici (24).

- *Calcio* - Una meta-analisi di 33 studi diversi, ha dimostrato una stretta correlazione in donne di età pre-menopausale, fra il consumo giornaliero di 1000 mg di calcio e l'aumento di BMD. La BMD è risultata aumentata di circa il 1,1% ogni anno rispetto alle donne che hanno assunto il placebo (25).

Inoltre, uno studio che comprendeva 94 donne in età post-menopausale, ha dimostrato che la donne che hanno assunto un placebo hanno presentato un rischio 2,8 volte maggiore di sviluppare fratture da fragilità, rispetto al gruppo di donne che hanno assunto 1,2g di calcio al giorno (26).

Per questo motivo, al 1993, la Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha dichiarato che “l'apporto adeguato di calcio durante la vita, che fa parte di una dieta ricca e bilanciata, può ridurre il rischio di sviluppare Osteoporosi” e che “Un consumo di calcio e di vitamina D in una dieta

sana, accompagnata da di attività fisica, può ridurre il rischio di sviluppare Osteoporosi nei fasi più tardive della vita” (27).

Cibi particolarmente ricchi di calcio sono: Yogurt, latte, formaggi freschi, scardini, latte di soia, tofu etc. (28).

Gli apporti giornalieri consigliati di calcio sono stati determinati al 2010 dal Food and Nutrition Board (FNB) secondo l’età del soggetto (28):

Età	Maschi	Femmine	Gravidanza	Allettando
0–6 mesi	200 mg	200 mg		
7–12 mesi	260 mg	260 mg		
1–3 anni	700 mg	700 mg		
4–8 anni	1,000 mg	1,000 mg		
9–13 anni	1,300 mg	1,300 mg		
14–18 anni	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg
19–50 anni	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg
51–70 anni	1,000 mg	1,200 mg		
71+ anni	1,200 mg	1,200 mg		

Tabella 4 - Apporti giornalieri consigliati di calcio, secondo l’età del soggetto (28).

I supplementi di calcio esistono sul mercato in due forme: il *carbonato di calcio* ed il *citrato di calcio*. Il primo è più economico e più ampiamente utilizzato, ha il 40% di calcio elementare e richiede una acidità gastrica molto bassa per disciogliersi ed assorbirsi, perciò dovrebbe essere assunto assieme ai pasti.

Il secondo tipo ha il 21% di calcio elementare, è più facilmente assorbito e quindi non richiede una particolare acidità gastrica.

Per quanto riguarda la posologia, il calcio viene assorbito più efficacemente se la sua concentrazione gastrica è bassa, per cui è meglio assumerlo in piccole dosi durante la giornata - non più di 500 mg alla volta e 4-6 ore fra una somministrazione e l'altra (28).

- *Vitamina D* - Numerosi studi hanno dimostrato che un ridotto apporto di vitamina D è strettamente legato allo sviluppo di Osteoporosi ed Osteomalacia in adulti. La vitamina, di origini esogeni od endogeni (prodotto nella cute durante l'esposizione ai raggi UV) ha un ruolo regolatorio sia della calcemia che della fosforemia per quanto aumenta l'assorbimento intestinale e la riassorbimento renale del calcio e del fosforo ed inibisce il rilascio della Calcitonina. La riduzione marcata, provoca una ipocalcemia ed ipofosforemia, che vengono compensate da un marcato riassorbimento di calcio e di fosforo dall'osso.

In uno studio molto ampio fatto in una casa di cura francese, che comprendeva 3270 donne di 86 anni, è stato somministrato 1200 mg di calcio e 800 IU (20 mg) di vitamina D ad un gruppo, e placebo ad un altro gruppo di donne per 3 anni. Il primo gruppo ha dimostrato una riduzione del 29% nel numero di fratture femorale, e del 24% nelle fratture non vertebrale rispetto al gruppo tratto con placebo (29).

Gli apporti giornalieri consigliati di vitamina D sono stati determinati al 2010 dal Food and Nutrition Board (FNB) secondo l'età del soggetto (28):

Età	Maschi	Femmine	Gravidanza	Allettando
0-12 mesi	400 IU (10 mcg)	400 IU (10 mcg)		
1-13 anni	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)		
14-18 anni	600 IU	600 IU	600 IU	600 IU

	(15 mcg)	(15 mcg)	(15 mcg)	(15 mcg)
19–50 anni	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)
51–70 anni	600 IU (15 mcg)	600 IU (15 mcg)		
>70 anni	800 IU (20 mcg)	800 IU (20 mcg)		

Tabella 5 - Apporti giornalieri consigliati di vitamina D, secondo l'età del soggetto (28).

Purtroppo solo pochi alimenti in natura contengono vitamina D, fra cui troviamo alcuni pesci come Tonno e Salmone, ma anche nel fegato, formaggi e nel tuorlo delle uova. Alcuni alimenti fortificati (alimenti addizionati di micronutrienti) di vitamina D sono il latte e i prodotti di latte (28).

Nonostante la loro importanza, il calcio e la vitamina D rappresentano solo una parte da una dieta sana mirata ad aumentare la resistenza ossea e prevenire l'osteoporosi e le sue complicanze. Altri elementi nutrizionali importanti sono:

- *Magnesio* - è coinvolto nell'omeostasi di minerali nell'osso, e nella formazione dell'Idrossiapatite, anche se la sua influenza sul rischio di fratture da fragilità non è ancora ben saputo, un certo numero di studi hanno dimostrato un legame positivo fra un consumo di magnesio ed aumento della BMD in donne fra 40-65 anni (30).

Gli apporti giornalieri consigliati di magnesio sono stati determinati al 2010 dal Food and Nutrition Board (FNB) secondo l'età del soggetto (28):

Età	Maschi	Femmine	Gravidanza	Allettando
0-6 mesi	30 mg	30 mg		
7-12 mesi	75 mg	75 mg		
1-3 anni	80 mg	80 mg		
4-8 anni	130 mg	130 mg		
9-13 anni	240 mg	240 mg		
14-18 anni	410 mg	360 mg	400 mg	360 mg
19-30 anni	400 mg	310 mg	350 mg	310 mg
31-50 anni	420 mg	320 mg	360 mg	320 mg
51+ anni	420 mg	320 mg		

Tabella 6 - Apporti giornalieri consigliati di magnesio, secondo l'età del soggetto (28).

- Altri elementi importanti per lo sviluppo e resistenza ossea (basato su prove biochimiche e metaboliche) sono: Zinco, Rame, Manganese, Vitamina A, Vitamina C, Vitamina K, le vitamine del gruppo B, Potassio e Sodio (31).

6.1.2 Attività fisica ed osteoporosi

L'attività fisica è stata raccomandata dal “National Osteoporosis Foundation” come una terapia non farmacologica, mirata ad aumentare la BMD e rinforzare i muscoli (e quindi la postura) - evitando le cadute e le fratture ossee. Oltre all'effetto anti-osteoporotico, l'attività fisica presenta un beneficio sociale e mentale - altamente importanti nella terza età ed in generale (Figura 10).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO, 2003) ha incluso l'attività fisica regolare tra i fattori di cui è ben documentata la capacità di ridurre

sensibilmente il rischio per osteoporosi (nella popolazione maschile e femminile di età superiore ai 50-60 anni, con elevata incidenza di fratture) e di altre malattie che potrebbero influire negativamente sulla resistenza ossea come l'obesità, diabete etc. (32).

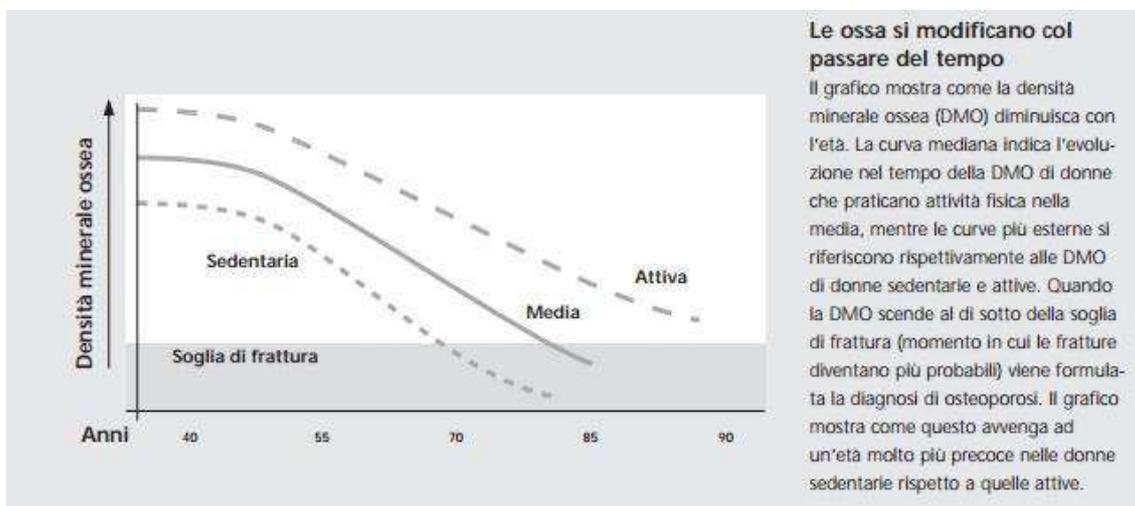


Figura 10 - Attività fisica e BMD (34).

Gli esercizi devono essere adatti e specifici allo soggetto, partendo da lievi sforzi ed evitando il sovraccarico.

Essendo gli esercizi numerosi e molto diversificati, prendiamo come esempio importante gli esercizi fatti per rafforzare la schiena.

Uno studio fatto al 2002, che comprendeva 50 donne in età post-menopausale (fra i 58 e i 75 anni) ha confrontato due gruppi di donne. Il primo - comprendeva donne che non avevano partecipato ad una attività fisica mirata al rinforzo della schiena - Il 30% della popolazione in questo gruppo ha presentato almeno una frattura ossea durante lo studio. Invece, nel secondo gruppo - che ha partecipato in questa attività, solo l'11% della popolazione ha sviluppato una frattura (34) (Figura 11).

Inoltre, le donne nel primo gruppo hanno presentato un rischio due volte superiore rispetto al primo gruppo di sviluppare fratture da compressione della colonna vertebrale, o vertebre cosiddette “a cuneo” (34).

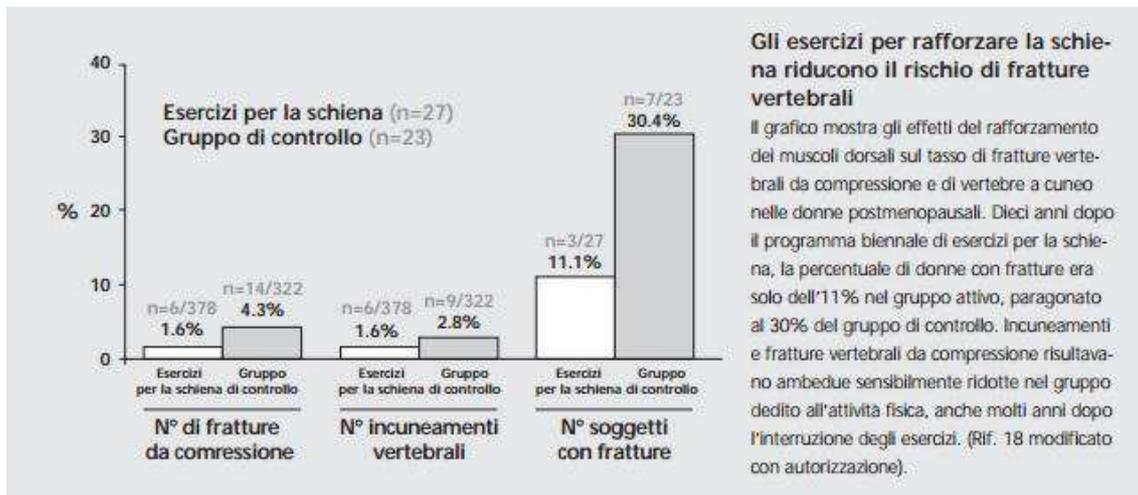


Figura 11 - L'effetto degli esercizi della schiena ha sul percentuale di donne con fratture vertebrale (34).

6.2 Terapia Farmacologica

Prima di iniziare la terapia farmacologica, tutti i pazienti dovrebbero essere ben informati sull'importanza dell'attività fisica, del consumo di supplementi di calcio e vitamina D, e dei possibili fattori di rischio legati allo stile di vita (fumo, consumo eccessivo di alcol, sedentarietà, obesità etc.). L'eliminazione, oppure la riduzione di questi fattori negativi, e l'adozione di stili di vita sani rende la terapia farmacologica assai più efficace (35).

Va da sé che una densitometria ossea ed una anamnesi completa devono essere fatte nel corso della terapia.

Infine non deve essere dimenticato, che tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi della terapia.

La terapia può essere cominciata sia in donne che in uomini, che presentano:

- Frattura da fragilità del collo femorale o fratture vertebrale, clinicamente o radiologicamente evidente. In questo caso il T-score non è molto importante nel senso che il scopo della terapia è prevenire ulteriore fratture da fragilità.
- T-score ≤ -2.5 del collo femorale, dell'anca oppure della colonna vertebrale lombare.
- Donne in età post-menopausale ed uomini sopra 50 anni con T-score fra -1 e - 2,5 (Osteopenia) del collo femorale, dell'anca oppure della colonna vertebrale lombare e con rischio elevato (>20%) di sviluppare fratture da fragilità nei prossimi 10 anni - basato sui risultati del sistema FRAX (35).

6.2.1 I Bisfosfonati

Sono i farmaci più utilizzati nella terapia dell'osteoporosi, conosciuti ed utilizzati già dagli anni '60. La loro efficacia deriva dalla loro elevata affinità all'idrossiapatite. Essi, si depositano nell'osso, inibendo gli osteoclasti attivi, riducono così il riassorbimento osseo - e perciò anche la porosità ossea. Più tardivamente nel corso del rimodellamento dell'osso dagli osteoblasti, avviene l'osteogenesi - risultando in un'osso più denso (BMD più elevato) e resistente (37).

Le dosi e la posologia approvati della FDA per donne con osteoporosi post-menopausale sono di 70 mg per os, una volta a settimana (35,36). Inoltre, secondo alcuni studi, il regime settimanale aumenta sia l'aderenza che il compliance alla terapia (68). Da notare che il regime giornaliero che è stato accettato in passato (10 mg), non viene più usato in Italia.

I Bisfosfonati vengono assunti sempre al mattino, accompagnati da abbondante acqua ed una mezz'ora prima dall'assunzione di qualsiasi altro cibo o bevanda.

Gli integratori di calcio, ferro, magnesio etc., devono essere presi almeno due ore dopo l'assunzione di Bisfosfonati (36).

Un'altro farmaco, che viene usato più ampiamente negli ultimi anni è l'*Acido zoledronico* - un Bisfosfonato a somministrazione endovenosa annuale. Uno studio fatto al 2007, ha dimostrato che la somministrazione annuale di 4 mg di Acido zoledronico induce un significativo aumento della BMD e la riduzione dei marcatori importanti come l'ALP (Bone Alkaline Phosphatase) (38). Il regime annuale, elimina effettivamente gli eventuali problemi di aderenza e compliance dei pazienti alla terapia, e garantisce esiti migliori (49).

Gli effetti collaterali più comuni sono gastro-intestinali: dolori addominali, nausea, dispepsia, diarrea, costipazione e flatulenza, è importante anche notare che l'uso contemporaneo di FANS può indurre una ulcera gastrica che deve essere trattata subito con la comparsa dei primi sintomi (67). Esistono anche casi rari di "Osteonecrosi della mandibola - Bisfosfonati indotta" per cui il rischio è più elevato in casi di uso prolungato (sopra 5 anni) e di dosaggi elevati (35). In conclusione, I Bisfosfonati sono ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti aderenti alla terapia.

Anche se l'influenza dei Bisfosfonati non risulta evidente prima di 6-12 mesi dell'inizio della terapia, i dosaggi sopra indicati, hanno ridotto l'incidenza delle fratture dell'anca e della colonna vertebrale di circa il 50% in tre anni in pazienti che avevano avuto fratture precedente oppure pazienti con osteoporosi non complicata al livello dell'anca (35).

6.2.2 Terapia ormonale sostitutiva

La terapia ormonale sostitutiva (TOS), ovvero la *Terapia estrogenica* (accompagnata o meno di Progesterone), viene usata in casi di osteoporosi post-menopausale, principalmente in donne che presentano sintomi caratteristici della

menopausa - vampate di calore, mal di testa, affaticamento, secchezza vaginale etc. (39).

La perdita accelerata BMD nel periodo della menopausa è infatti direttamente associata alla riduzione della produzione di estrogeni causata dall'insufficienza ovarica. L'uso di estrogeni esogeni, anche se una terapia ancora oggi controversa, è uno dei più comuni approcci terapeutici contro l'osteoporosi (40).

E' stato dimostrato che la TOS, a dosaggi variabili tra 50 µg e 2 mg di estradiolo o estrogeni coniugati per una durata tra 12 e 60 mesi, è efficace nel diminuire il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali del 30-40% circa rispetto al placebo. Nel trial randomizzato e controllato con placebo fatto dal Women's Health Initiative (WHI) si è osservata dopo un follow-up medio di 5-6 anni, una significativa riduzione (il 24%) nel numero di fratture femorali in donne sane in post-menopausa che avevano usato la TOS rispetto al placebo (40).

I rischi però, dovuti all'uso cronico di estrogeni, non sono trascurabili. In uno studio pubblicato dal Women's Health Initiative (WHI) al 2002, è stato evidenziato che la TOS utilizzata a lungo termine è associata ad un aumentato rischio di eventi avversi gravi, come ictus, scompenso cardiaco ed embolia polmonare (42,43). Inoltre, un minimo ma significativo aumento del rischio di cancro mammario, colo-rettale ed endometriale è stato osservato in donne che avevano usato la terapia estro-progestinica (40,42,43).

Sulla base di questo studio, molte organizzazioni internazionali raccomandano che la TOS sarà utilizzata soltanto alla dose più bassa e per il più breve tempo possibile e dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici associati (44,45).

Per questo motivo, l'uso della terapia estrogenica è stato sempre in declino, uno studio fatto al 2005 ha dimostrato che solo un'anno dopo la pubblicazione dell'articolo al 2002, è stato registrato negli stati uniti un declino del 38% nel numero di pazienti sottoposte terapia ormonale sostitutiva (41) (Figura 12).

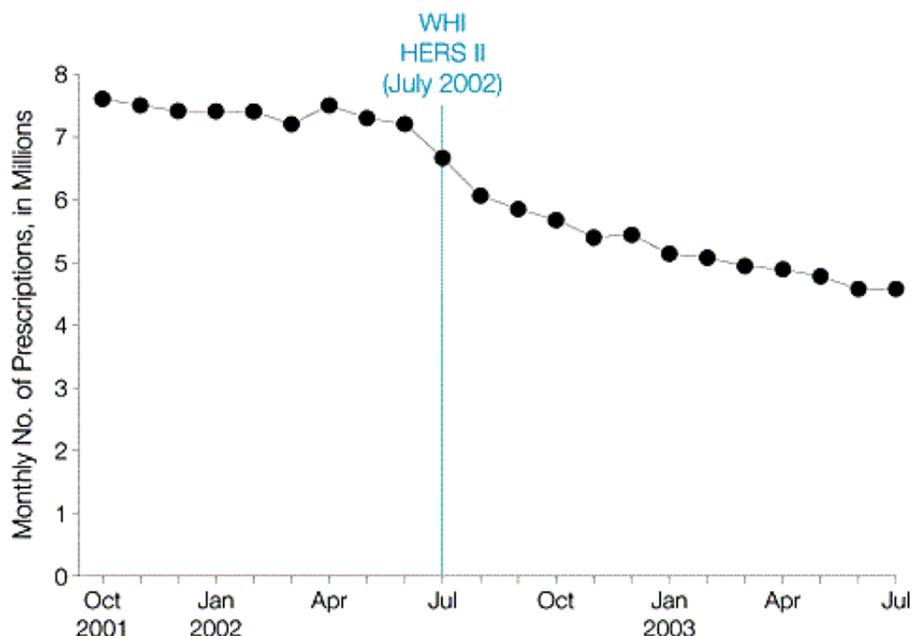


Figura 12 - l'uso negli stati uniti della terapia ormonale - prima e dopo la pubblicazione dell'articolo (41).

Invece, al 2012, nonostante la forte influenza dell'articolo pubblicato dal WHO, è stato pubblicato uno studio che comprendeva circa 1000 donne fra 45-68 anni d'età, che hanno presentato dei sintomi peri/postmenopausali. La metà delle donne sono state trattate con la TOS e l'altra metà è stata definita come controllo e tratta con placebo – le donne sono state seguite e monitorate clinicamente per almeno 10 anni (alcune anche fino a 16 anni dall'inizio della ricerca al 1990), cercando particolarmente gli effetti avversi descritti del WHO.

In 16 donne nel gruppo trattato, sono stati documentati effetti avversi – Insufficienza cardiaca oppure un'infarto miocardico rispetto a 33 nel secondo gruppo. Inoltre, 15 casi di morte sono stati documentati nel primo gruppo rispetto a 26 nel secondo. Una riduzione simile è stata documentata anche nel numero dei casi degli eventi di ictus (11 casi nel primo gruppo ed 14 nel secondo). Invece, il numero di casi della trombosi venosa profonda è rimasto più o meno uguale nei due gruppi (2 casi nel primo gruppo ed 1 nel secondo) (71).

La riduzione del numero dei casi di eventi cardiovascolari non è stato associato con un'aumento del numero dei casi di cancro – 36 casi nel primo gruppo e 39 nel secondo (71).

In conclusione, la ricerca non ha trovato il forte legame fra la TOS ed effetti avversi sopraindicati, inoltre è stato trovato che la TOS può ridurre il rischio di questi eventi potenzialmente mortali (Figura 13) (71).

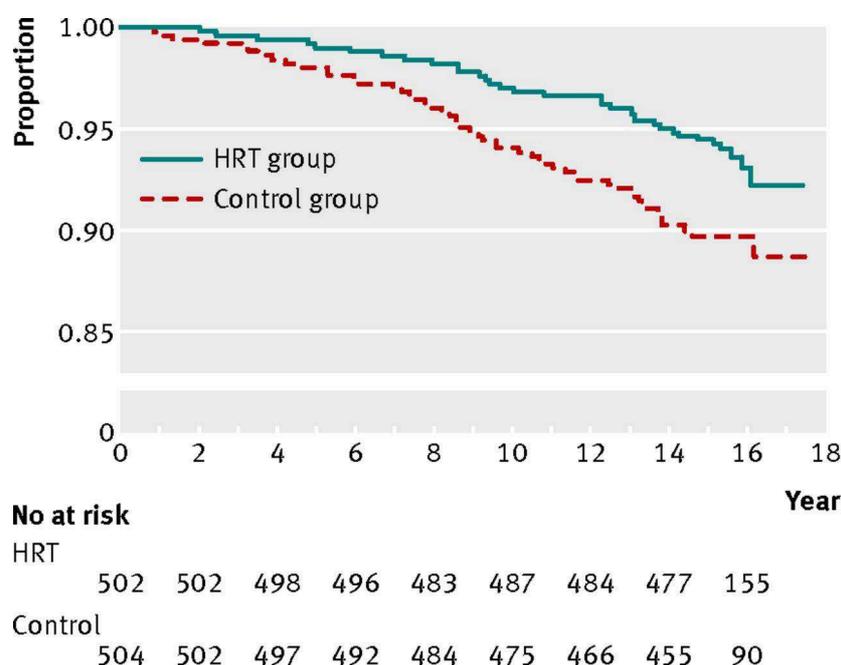


Figura 13 – Rischio di morte oppure di ospedalizzazione dovuti a insufficienza cardiaca oppure di infarto miocardico nell'arco di 16 anni esaminati (71).

6.2.3 Modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs)

I modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs) sono una famiglia di farmaci agonisti dell'estrogeno, che modulano l'attività dei recettori dell'estrogeno in tessuti specifici.

Esistono oggi due classi di SERM: Alla prima classe appartiene il *Tamoxifene* - impiegato nel trattamento del tumore della mammella. Alla seconda appartiene

invece il *Raloxifene* specificatamente sviluppato per evitare l'effetto uterotropico degli altri farmaci (46). Il raloxifene agisce da agonista in alcuni tessuti e da antagonista in altri: Nell'osso e nel metabolismo del colesterolo agisce da agonista, ma a livello della mammella e dell'utero da antagonista (46). Perciò, il Raloxifene è indicato nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

È disponibile in compresse di 60 mg - una volta al giorno, in qualsiasi momento della giornata e indipendentemente ai pasti.

Nello studio "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)", che ha valutato l'efficacia di Raloxifene rispetto al placebo e comprendeva circa 7.700 donne con osteoporosi post-menopausale, è stato dimostrato che il Raloxifene è in grado di aumentare da un lato di circa il 2-3% la BMD a livello della colonna vertebrale e del collo del femore, e da un'altro di ridurre il rischio di fratture vertebrali del 40-50% nelle donne senza fratture pre-esistenti e del 30-50% nelle donne con precedenti fratture (47).

Il Raloxifene è considerato un farmaco molto sicuro e ben tollerato dalle pazienti. Al contrario degli effetti collaterali della TOS segnalati in vari studi, le pazienti trattate col Raloxifene non sono esposte ad un aumento statisticamente importante di rischio mortale (48). Tuttavia, le pazienti trattate con raloxifene hanno manifestato, con maggior frequenza, polipi uterini, vampate di calore e crampi muscolari (48).

6.2.4 **Ranelato di stronzio**

Un farmaco anti-riassorbitivo, che favorisce la neoformazione ossea, aumentando così la densità e la resistenza (50).

Il Ranelato di stronzio è indicato come terapia anti-osteoporotica a lungo termine. Utile sia in uomini che in donne in post menopausa in alto rischio di

fratture da fragilità, che, per controindicazioni oppure intolleranza, non posso seguire altra terapia anti-osteoporotica (51,52).

La dose raccomandata è di 2 g una volta al giorno per os, lontano dai pasti, preferibilmente prima di andare a letto (51).

L'efficacia del Ranelato di stronzio è stata valutata in due grandi studi (53,54) di durata di 5 anni, che comprendevano donne con osteoporosi postmenopausale. In entrambi gli studi il Ranelato di stronzio è stato trovato efficace nel ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali già dopo un'anno di terapia. Inoltre, ha dimostrato una riduzione di circa il 40% dopo 3 anni di terapia. Tale riduzione è rimasta significativamente ridotta anche dopo 5 anni di terapia (55).

Anche se i più comuni eventi avversi riscontrati sono stati nausea e diarrea, e presenta una buona tollerabilità dalla maggior parte dei pazienti (51). La terapia con Ranelato di stronzio si associa al rischio di reazioni allergiche anche gravi (rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici o sindrome DRESS, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), ad un incremento del rischio di trombo-embolismo venoso e a complicanze cardiovascolari (CV), tra cui infarto del miocardio. Perciò è controindicato nei pazienti con TEV in corso o pregresso od in condizioni di immobilizzazione temporanea o permanente e va usato con cautela nei pazienti di età superiore agli 80 anni a rischio di TEV. Inoltre, è controindicato nei pazienti affetti o con anamnesi di cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, patologie cerebrovascolari, ipertensione arteriosa incontrollata. Questi effetti avversi, e rischi potenzialmente mortali, giustificano un'attenta valutazione del bilancio rischi/benefici. Ciò giustifica anche la necessità di limitare la prescrivibilità a specialistici e un attento monitoraggio anche CV, generalmente ogni 6-12 mesi (70).

6.2.5 Peptidi dell'ormone paratiroideo

Attualmente sono disponibili due farmaci appartenenti a questa classe: Il *Teriparatide (PTH 1-34)* e il *PTH 1-84*. L'ormone paratiroideo stimola l'osteogenesi mediante la stimolazione degli osteoblasti, aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e il riassorbimento tubolare di calcio e l'eliminazione renale di fosfato.

Per il loro elevato costo queste terapie sono riservate ai pazienti a più elevato rischio (2 o più fratture vertebrali o di femore) o “non-responsivi” ai farmaci anti-riassorbitivi (56).

- *Teriparatide* -Indicato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e negli uomini ad elevato rischio di frattura. Inoltre, in entrambi dei sessi, il Teriparatide è stato trovato utile nel trattamento dell'osteoporosi indotta da una terapia sistemica cronica di Glucocorticoidi (58).

Il Teriparatide viene somministrato una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea di 20 µgr (57). Alcuni studi hanno evidenziato che il Teriparatide riduce il rischio di fratture vertebrali del 65% e il rischio di quelle non vertebrali del 53% rispetto al placebo (58).

Gli effetti collaterali più comuni sono: dolore nel sito di iniezione, nausea, cefalea, crampi alle gambe e lieve ipercalcemia (60).

- *PTH 1-84 (Attualmente non disponibile in Italia)* - Indicato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale ad alto rischio di fratture. Il PTH 1-84 viene somministrato una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea di 100 µgr (61). Come il Teriparatide, il PTH 1-84 può essere prescritto con piano terapeutico di 6-18 mesi (61).

Lo studio “Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone”, che comprendeva 2.500 donne fra 45 e 54 anni osteoporotiche con e senza fratture patologiche precedenti, ha dimostrato che il trattamento col PTH

1-84 ha determinato una riduzione di fratture vertebrali del 60% circa - rispetto al placebo. È stato registrato inoltre un aumento della BMD del 7,2% nella colonna vertebrale e di circa 2,5% nel collo femorale e nell'anca, rispetto al placebo. Invece, al livello del radio, è stata registrata una riduzione del 4,5% della BMD (62).

Rispetto al Teriparatide, i pazienti trattati con PTH 1-84 hanno presentato con maggiore frequenza nausea ed ipercalcemia (63).

6.2.6 **Denosumab**

Un farmaco della ultima generazione, introdotta al mercato al 2010, il Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) che il suo antigene è il RANKL degli osteoclasti a cui si lega con elevata affinità e specificità. Il RANKL - implicato nell'attivazione degli osteoclasti – viene così inibito e di conseguenza avviene la riduzione marcata dell'attività osteoclastica e del riassorbimento osseo (76).

Il Denosumab è in disponibile in siringhe sottocutanee preriempite di 60 mg e viene somministrato ogni 6 mesi, sempre con un adeguato supplemento di calcio e vitamina D (76).

Secondo uno studio fatto al 2009 e comprendeva donne in età post menopausale, dopo 3 anni di uso di Denosumab è stata dimostrata una riduzione marcata (il 68%) della incidenza di nuove fratture vertebrale e riduzione del 40% della incidenza di nuove fratture dell'osso dell'anca (77). Due anni dopo la fine dello studio, le donne hanno continuato a dimostrare un'aumento della BMD ed una riduzione nel numero delle fratture rispetto al gruppo placebo (78).

Il Denosumab è considerata come un farmaco molto ben tollerato, gli effetti avversi comuni sono infezioni della vie respiratorie superiore e delle vie urinarie, sciatica, cataratta, costipazione, rash cutaneo e dolore agli arti (76).

6.3 Linee guida per la terapia osteoporotica

In una nota – *La nota 79* - rilasciata dall'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) nel maggio 2015, sono stati stabilite delle linee guide della terapia osteoporotica, determinando la categoria di farmaco che dovrebbe essere usata secondo il rischio di fratture da fragilità, il loro numero e localizzazione.

Come che è stato già detto, prima di avviare la terapia farmacologica, sono raccomandati una valutazione accurata degli stili di vita del paziente ed un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, supplementi di calcio e vitamina D dovrebbero essere assunti.

La nota fa riferimento a due tipi di prevenzioni – *Primaria e Secondaria*:

Nella *prevenzione primaria*, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età ≥ 50 anni. La definizione di una soglia di intervento è data dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrica, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Perciò è raccomandato l'utilizzo di sistemi come la FRAX – un sistema basato su algoritmi matematici che prendono in considerazione fattori importanti come la valutazione densitometrica ed i fattori di rischio di frattura meglio conosciuti, e crea una stima del rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore), nei successivi 10 anni (69).

La *prevenzione secondaria* è effettuata in soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o femorali con

dimostrata riduzione della densità ossea. All'interno di questa categoria risultano a rischio estremamente alto soggetti con fratture multiple, soggetti in cui la frattura si associa a una riduzione marcata della densità ossea o a terapia cortisonica, o soggetti con nuove fratture vertebrali o femorali dopo un periodo di terapia con altri farmaci (70).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ad alcune condizioni di rischio di frattura osteoporotica, prendendo in considerazione le attuali evidenze in termini di efficacia, rapporto costo/efficacia, aderenza e rischio di effetti avversi dei vari farmaci attualmente disponibili. Sulla base di questi parametri, è possibile suddividere i farmaci in prima, seconda e terza scelta a seconda del tipo e della severità della condizione osteoporotica. Il passaggio dalla prima scelta alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, o, nel caso del Teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento con farmaci della nota da almeno un anno può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica (70) (Figura 14 e 15).

Le condizioni che permettono la prescrizione dei farmaci anti-osteoporotici sono:

- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato ^d ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ^c ≤ -4	Alendronato (± vit.D), Risedronato,	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
T-score colonna o femore ^c ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AlDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

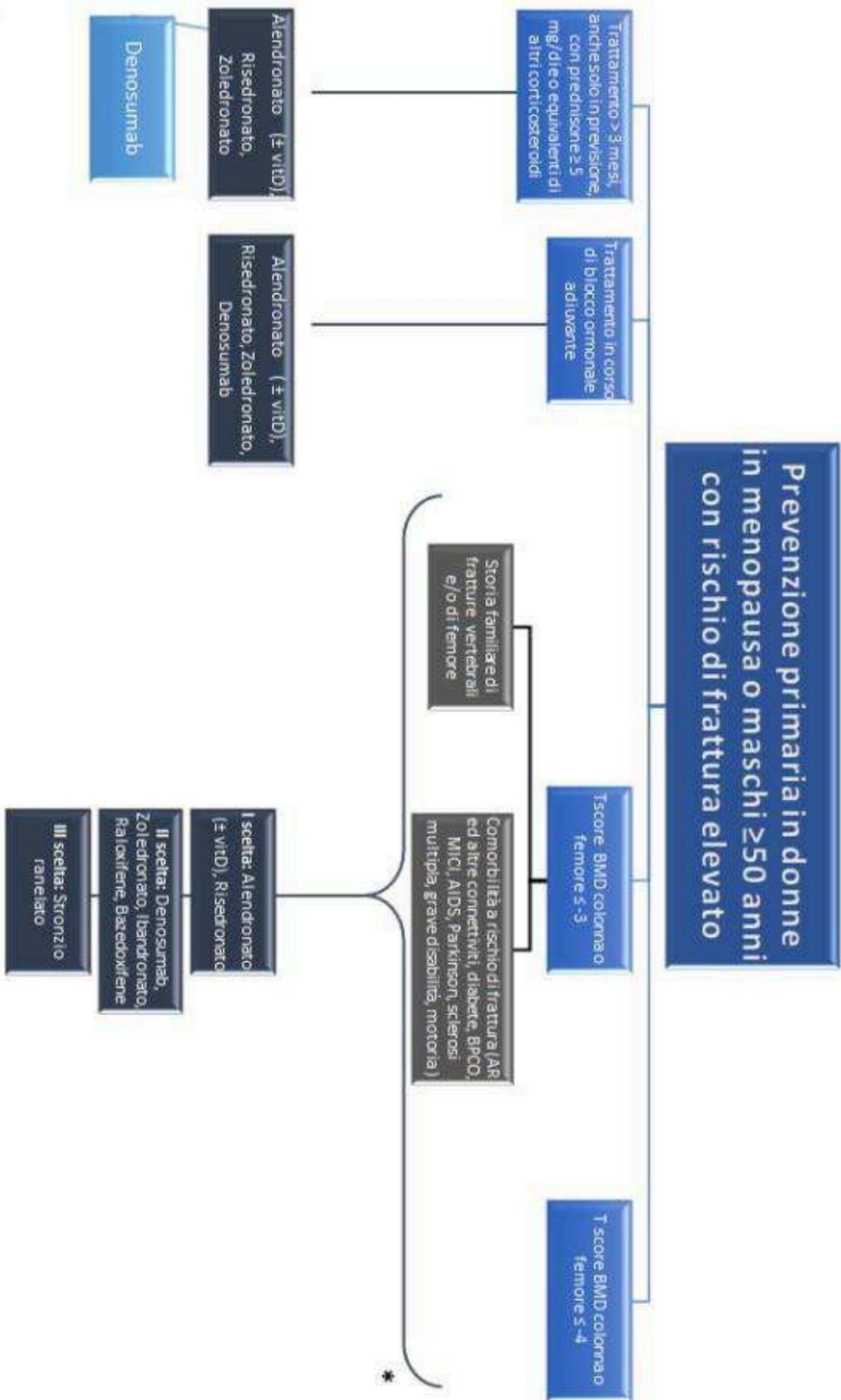
- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
 - o **vertebrali o di femore**

Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
≥ 3 fratture	Teriparatide ^a	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato ^f
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

- o **non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
---------------------------------	--	---	--------------------------------

<u>a</u>	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.
<u>b</u>	Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%).
<u>c</u>	Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.
<u>d</u>	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.
<u>e</u>	Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie.
<u>f</u>	Per il ranelato di stronzio la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie. Il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.
<u>g</u>	Per il teriparatide la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.



* In merito alla eleggibilità si intende la presenza di almeno un criterio tra quelli indicati in parentesi.

Figura 14 – Schema terapeutica della prevenzione primaria dell'osteoporosi (70).

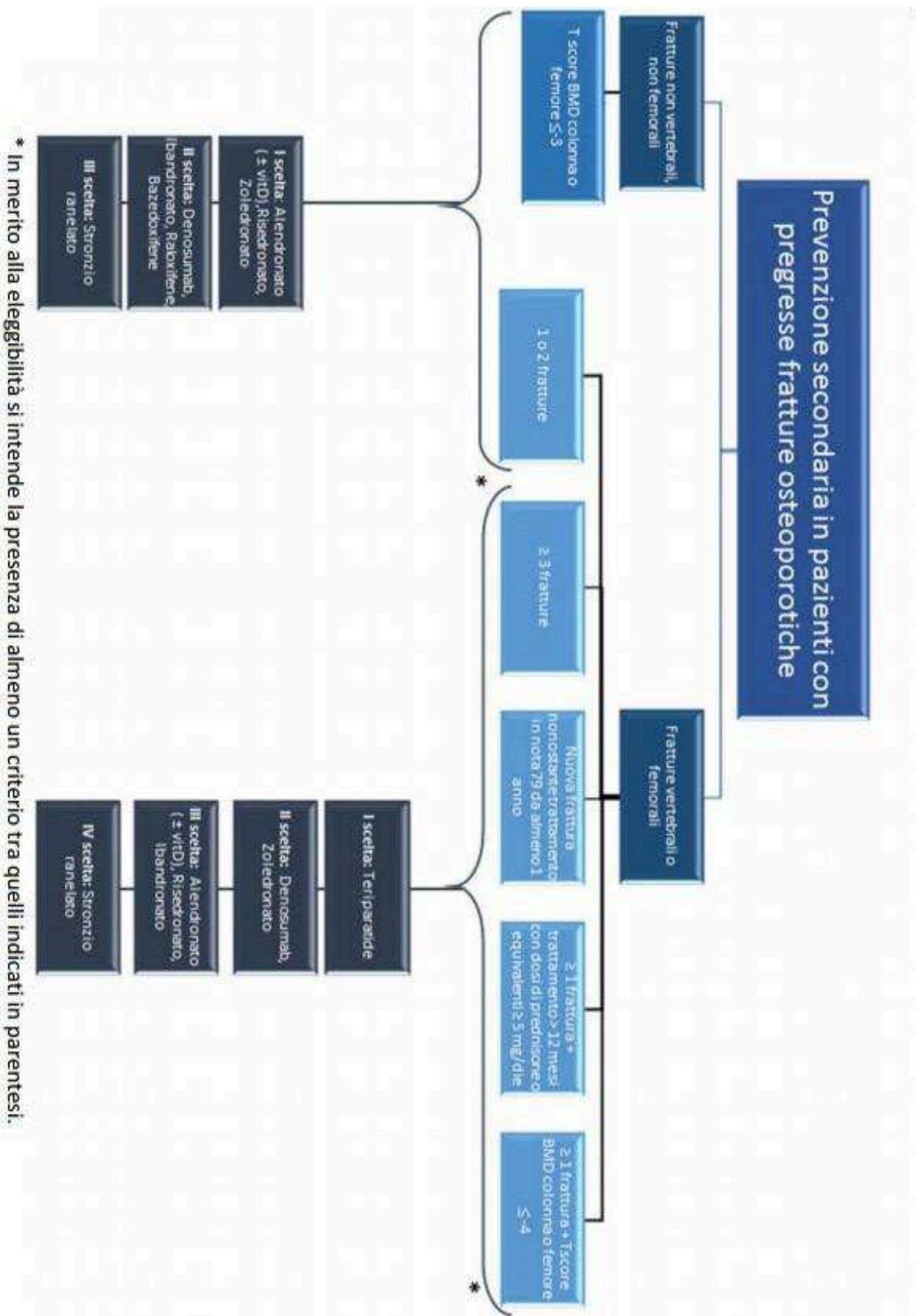


Figura 15 – Schema terapeutica della prevenzione primaria dell'osteoporosi (70).

7. Obiettivi dello studio

Lo studio, fatto in collaborazione con la Dott.essa Shirley Erlich et.

al. comprende il periodo dal 1/7/2012 al 1/7/2013 e aveva come obiettivi:

- 1.** Verificare la registrazione dei *dati* su osteopenia od osteoporosi e sulle fratture documentate nel software gestionale - il *Millewin* (Figura 16).
- 2.** Intercettare le *terapie* che potevano procurare o accelerare l'osteoporosi, come i corticosteroidi, i soppressori degli ormoni tiroidei.
- 3.** Valutare le prescrizioni e soprattutto la prevalenza prescrittiva dei diversi farmaci antiosteoporotici (Bisfosfonati, supplementi di calcio, vitamina D etc.) e le DDD (Defined Daily Dose - unità di misura internazionale stabilita dall'organizzazione internazionale WHOCC per identificare la dose giornaliera che un paziente dovrebbe assumere per una determinata patologia) somministrate dal MMG.
- 4.** Promuovere la comunicazione fra i MMG.

Inoltre è stata analizzata la registrazione di:

- Stili di vita dei pazienti – BMI, fumo ed attività motoria.
- Esami di laboratorio - creatinina, PTH, Vitamina D.
- Esami strumentali - la densitometria.
- Radiografie effettuate alla colonna vertebrale nel corso di un anno – sia quelle noti al MMG che quelle effettuati in pronto soccorso (anche con accesso diretto) non registrati dal MMG.

The screenshot displays a medical information system interface. At the top, there is a menu bar with options like 'Paziente', 'Medico', 'Schede', 'Cambia', 'Stampa', 'Test', 'Linee guida', 'Viste', 'Scambio dati', 'Extended', and 'Altro?'. Below the menu is a toolbar with various icons. The main area is divided into several sections:

- Nuovo problema:** A search field for new medical problems.
- Diario:** A list of medical events with checkboxes and dates. Visible items include '13 MORBO PARKINSON', '05 OSTEOPOROSI', '12 PNEUMOTORACE ACUTO post caduta accidentale', and '07 FRATTURA FEMORE sn Feb 2006'.
- Descrizioni:** A list of symptoms or observations with checkboxes and dates. Visible items include 'edema arti inferiori in grave osteoporosi, allettata', 'agitazione con talofen', 'febbre insistente in grave osteoporosi e involuzione cerebrale vascolare', and 'controllo monitoraggio febbre'.
- Terapie:** A table of medications. Columns include date, status, name, quantity, frequency, and other details. Medications listed include PANTORC, CARDIRENE, LASIX, ALENDRONATO, DUROGESIC, GABAPENTIN, SERPAX, LEXOTAN, and EFEXOR.
- Accertamenti:** A table of laboratory tests. Columns include date, name, result, and other details. Tests listed include GPT (ALT), FERRO, POTASSIO, SODIO, PROTEINE, CREATININA, UREA, and GLUCOSIO.
- Intolleranze:** A section for allergies and intolerances.

Figura 16 – Una paziente diagnosticata con Osteoporosi e la sua registrazione nel Millewin.

8. Materiali e metodi

Grazie alla collaborazione volontaria di 46 MMG dell'AUSL di Imola (BO) nello studio, e tramite una *query* appositamente elaborata, siamo stati in grado di raccogliere i loro database e elaborare i dati utili (raccolti dai MMG) in un anno di attività – Luglio 2012-2013.

All'inizio è stato creato un database anonimo, molto ampio, che conteneva tutti i dati rilevati dei pazienti. Nella seconda fase, abbiamo elaborato ed analizzato statisticamente i database estraendo i dati e conseguentemente eventuali conclusioni.

La popolazione esaminata è stata di 58.671 persone (30.282 femmine, che rappresentano il 52% e 28.389 maschi che rappresentano il 48% dalla

popolazione). Cioè il 45% di tutta la popolazione residente nell'AUSL di Imola (129.589 persone, 49% maschi e 51% femmine).

La popolazione è stata divisa in base al genere e all'età in 5 fasce: 1° fascia <40 anni, 2° fascia - 41-55 anni, 3° - fascia 56-65anni, 4° fascia - 66-75 anni e 5° fascia >76 anni.

La popolazione generale è stata ulteriormente suddivisa in due sottopopolazioni:

- *Popolazione A (POP. A)* - Popolazione che presentava un "Problema" - ovvero osteopenia oppure osteoporosi accompagnate o meno da frattura registrata nella cartella.

- *Popolazione B (POP. B)* - Popolazione che presentava la registrazione solamente dell'esito di una densitometria e/o l'assunzione di farmaci così detti "Osteopenizzanti" od "Antiosteoporotici", tra cui troviamo: Corticosteroidi, Soppressori degli ormoni tiroidei, Bisfosfonati, Vitamina D etc.

- *Popolazione non A-non B* – Tutti i pazienti non appartenenti alle due sottopopolazioni analizzate.

Per tutte le due popolazioni principali, sono state ricercati ed analizzati i seguenti parametri:

- Gli *stili di vita* registrati nel sistema.
- I *parametri di laboratorio* – importanti nel monitoraggio della patologia e della terapia.
- Le *DDD* delle tipologie dei farmaci sopra elencati, rimborsate effettivamente dal SSN nello stesso.
- Le *radiografie* della colonna vertebrale ed altre zone tipiche per la patologia osteoporotica effettuate dai pazienti.

9. Risultati

9.1 Fasce di età

La popolazione generale esaminata che conteneva *58.671 pazienti*, è stata suddivisa in 5 fasce d'età:

- 1° fascia < 40 anni – il 15,5% (in media, femmine a maschi)
- 2° fascia 41-55 anni – il 13,5%
- 3° fascia 56-65anni – il 7%
- 4° fascia 66-75 anni – il 6,5%
- 5° fascia >76 anni – il 7,5%

Dalla popolazione generale, siamo stati in grado di identificare una popolazione totale di *14.625 pazienti* che appartenevano ai gruppi A o B ovvero, il 25% dalla popolazione totale esaminata di cui 4040 maschi e 10585 femmine. Questi pazienti rappresentavano la popolazione investigata nella nostra ricerca, che, viene suddivisa ulteriormente in due sottopopolazioni, così composte:

- *Popolazione A* - con 4881 pazienti – di cui 971 sono maschi che rappresentano il 20% dalla sottopopolazione A e prevalentemente appartengono alle 3°4° e 5° fasce d'età. Inoltre, ci sono 3910 femmine che rappresentano l'80% della popolazione.
- *Popolazione B* - con 9744 pazienti – di cui 3069 sono maschi che rappresentano il 31.5% ed anche qua appartengono prevalentemente alle 3°4° e 5° fasce d'età e 6675 femmine - il 68% appartengono alle stesse fasce d'età (Grafico 1 e 2).

Da notare la prevalenza femminile in tutte le due le popolazioni.

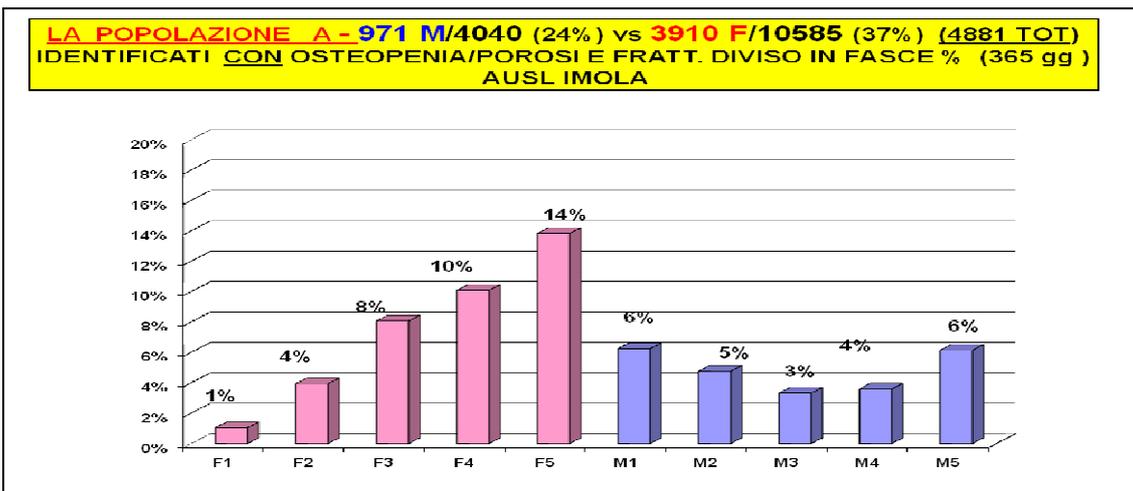


Grafico 1 – I pazienti della popolazione A divisi in fasce d'età, come percentuale dalla popolazione esaminata (14.625).

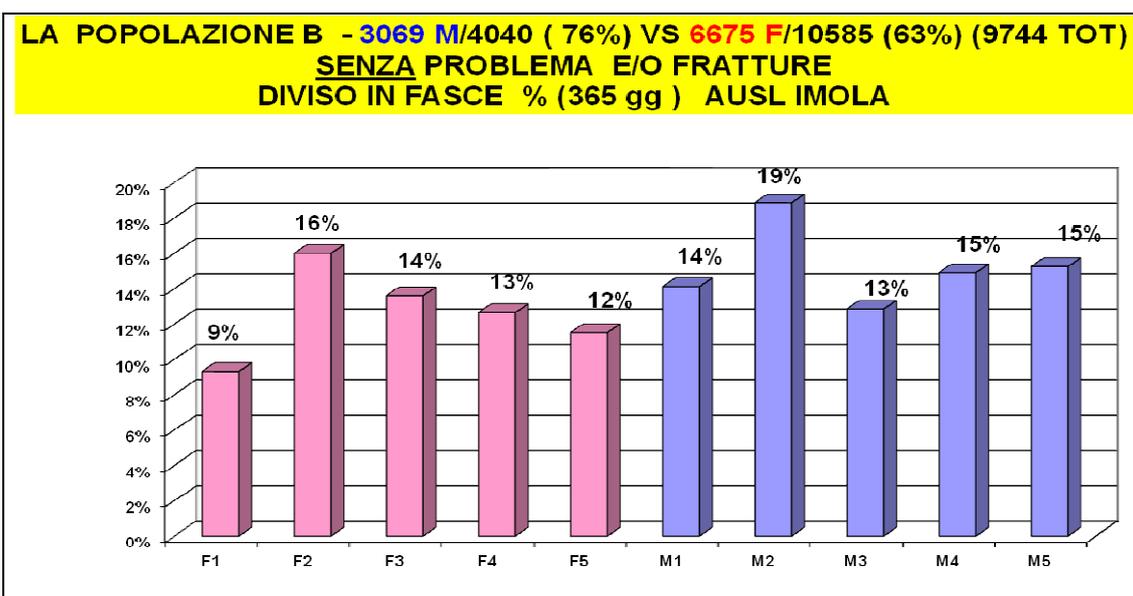


Grafico 2 – I pazienti della popolazione B divisi in fasce d'età, come percentuale dalla popolazione esaminata (14.625).

9.2 Abitudini e stile di vita

9.2.1 BMI

Il BMI è stato registrato nel 30% della popolazione A – 1141 pazienti e nel 18% della popolazione B – 1740 pazienti.

- Nella *popolazione A* - l'8% dei maschi risultano sovrappeso (BMI = 25-30) ed il 3% presentano obesità lieve e media. Invece, il 29% delle femmine sono sovrappeso ed il 20% presentano obesità lieve, media e grave (Grafico 3).
- Nella *popolazione B* invece, il 14% dei maschi risultano sovrappeso (BMI = 25-30) ed il 12% presentano obesità lieve e media. Invece, il 23% delle femmine sono sovrappeso ed il 19% presentano obesità lieve, media e grave (Grafico 4, Figura 17).

$$\text{Indice di massa corporea (IMC)} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altezza (m)}^2}$$

Classificazione	IMC		Rischio di patologie associate
Grave magrezza		<16	Elevato
Sottopeso		<18.5	Aumentato
Normopeso	18.5	24.9	
Sovrappeso	25	29.9	Aumentato
Obesità lieve	30	34.9	Elevato
Obesità moderata	35	39.9	Molto elevato
Obesità grave	>40		Estremamente elevato

Figura 17 – Calcolo del BMI.

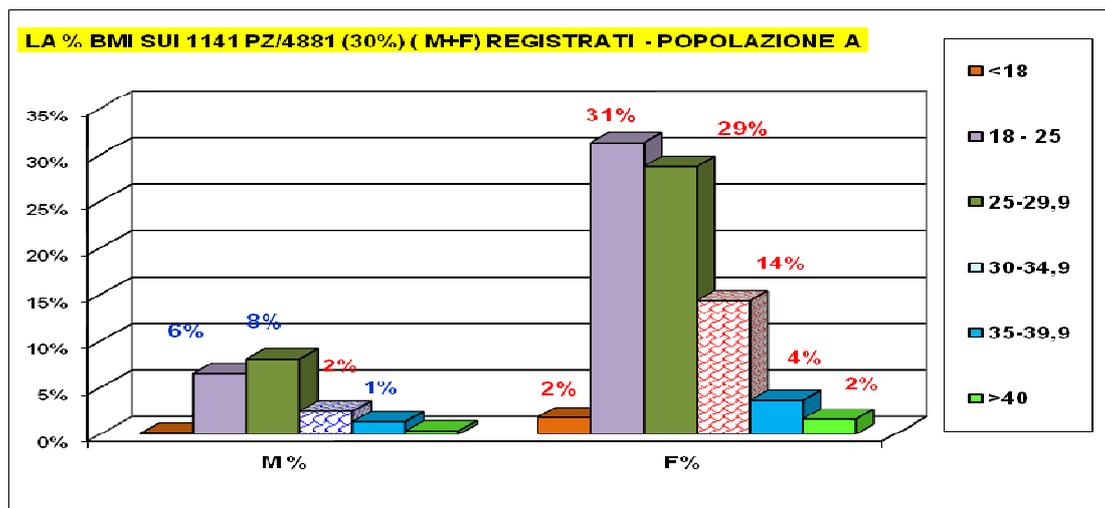


Grafico 3 –Distribuzione del BMI nella popolazione A.

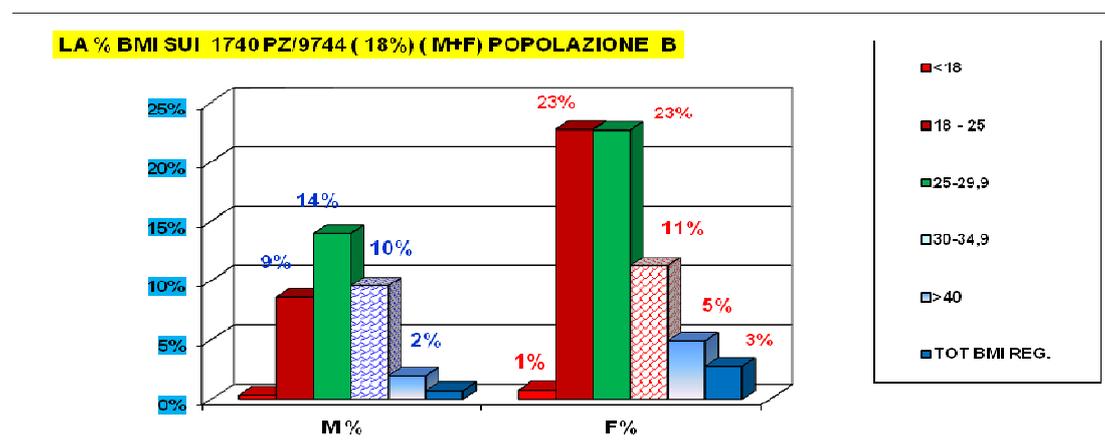


Grafico 4 –Distribuzione del BMI nella popolazione B.

9.2.2 Attività motoria

L'attività motoria gioca un ruolo importantissimo nello sviluppo dell'osteoporosi. Nella popolazione A è stata registrata solo nel 10% della popolazione (504 pazienti) e nella popolazione B è stata registrata solo nel 9%. I dati sono così distribuiti:

Nella *popolazione A*:

- Il 60% dichiara di non svolgere alcuna attività (rappresentano il 9% maschi ed il 51% femmine dalla popolazione).

- Il 40% (il 13% maschi ed il 27% femmine dalla popolazione) svolge attività lieve o moderata.
- Un numero trascurabile di pazienti (0.4% dalla popolazione totale), svolge attività pesante (Tabella 7)

Nella *popolazione B*:

- Il 44% dichiara di non svolgere alcuna attività (il 14% maschi ed il 30% femmine dalla popolazione).
- Il 52% (il 16% maschi ed il 36% femmine) svolge attività lieve o moderata.
- Solo l'1% (di maschi) dalla popolazione svolge attività pesante (Tabella 8).

Attività motoria - 4881 pazienti – POP. A	TOT	M	F	M %	F %
<i>Attività motoria ASSENTE</i>	301	45	256	9%	51%
<i>Attività motoria LIEVE</i>	159	39	120	8%	24%
<i>Attività motoria MEDIA</i>	42	25	17	5%	3%
<i>Attività motoria PESANTE</i>	2	2	0	0%	0%
TOTALE (10%) RegISTRAZIONI	504	111	393	22%	78%

Tabella 7 – Attività motoria nella popolazione A.

Attività motoria - 9744 pazienti – POP. B	TOT	M	F	M %	F %
<i>Attività motoria ASSENTE</i>	373	120	253	14%	30%
<i>Attività motoria LIEVE</i>	357	90	267	11%	32%
<i>Attività motoria MEDIA</i>	5	5	0	5%	4%
<i>Attività motoria PESANTE</i>	23	8	15	1%	0%
<i>Attività motoria (SIGLA ?)</i>	23	8	15	1%	2%
TOTALE (9%) RegISTRAZIONI	833	264	569	32%	68%

Tabella 8 – Attività motoria nella popolazione B.

9.2.3 Fumo

L'abitudine al fumo di sigarette è stata registrata nel 18% della popolazione esaminata (2669 da 14.625 pazienti). Il 20% della popolazione A (1003 pazienti di cui 23% sono maschi e 77% sono femmine) e nel 34% della popolazione B (1666 pazienti - il 34% sono maschi e 66% sono femmine).

- Nella *popolazione A* - i non fumatori rappresentano la maggior parte – il 78% (Il 16% dei maschi e il 62% delle femmine). Mentre i fumatori rappresentano il 18% (Il 6% dei maschi e il 13% delle femmine). Una piccola percentuale – l'1% contiene solo femmine e accusa fumo passivo.
- Anche nella *popolazione B* i non fumatori rappresentano la maggior parte – il 71% (Il 24% dei maschi e il 47% delle femmine). Mentre i fumatori rappresentano la minoranza – il 29% (Il 12% dei maschi e il 17% delle femmine) (Grafico 5).

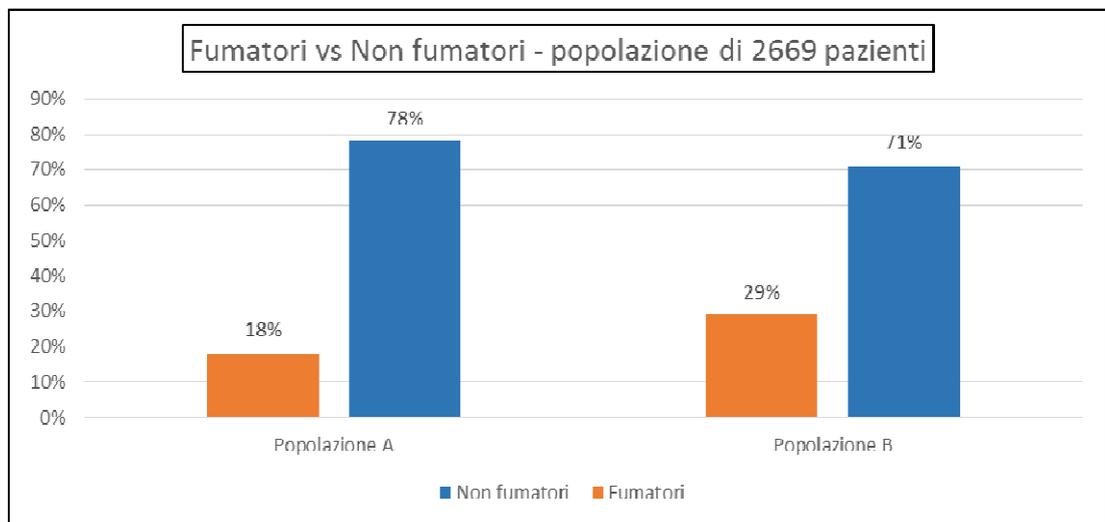


Grafico 5 – Fumatori vs Non fumatori nelle popolazione A e B.

9.3 Esami di laboratorio

Gli esami di laboratori esaminati sono:

9.3.1 Creatininemia

La creatinina è stata indagata per valutare l'eventuale interferenza data dall'insufficienza renale cronica sull'assorbimento di vari ioni e della Vitamina D.

I valori normali della creatininemia sono fino a 1,3 mg/dl per i maschi e fino a 1,2 mg/dl per le femmine. Siamo stati anche in grado di identificare dei pazienti con *creatininemia elevata* - 1,2- 2 mg/dl nelle femmine, 1,4- 2 mg/dl nei maschi, e pazienti con *creatininemia molto elevata* superiore a 2 mg/dl

I dati sono stati registrati nel 74% della popolazione A (3594 pazienti) e nel 66% (6492 pazienti) della popolazione B.

- Nella *popolazione A* – la Creatininemia risultava normale in media (maschi e femmine) nel 92,5% della popolazione.
226 femmine - il 7% circa e 36 maschi – il 6% hanno presentato una Creatininemia elevata (valori indicati sopra). Inoltre, 7 maschi sono stati riscontrati valori di una creatininemia molto elevata compresi tra 2 e 3,5 mg/dl ed in 20 femmine stati riscontrati valori tra 2 e 4,3 mg/dl (Grafico 6).
- Nella *popolazione B* - La Creatininemia risultava normale in media (maschi e femmine) nel 91,5% della popolazione.
264 femmine (il 6%) e 145 maschi (il 7%) hanno presentato Creatininemia elevata (valori indicati sopra). Valori molto elevati (tra 2 e 6,7 mg/dl) sono stati riscontrati in 41 maschi (il 2%) ed in 35 (l'1%) femmine (tra 2 e 4,7 mg/dl) (Grafico 7).

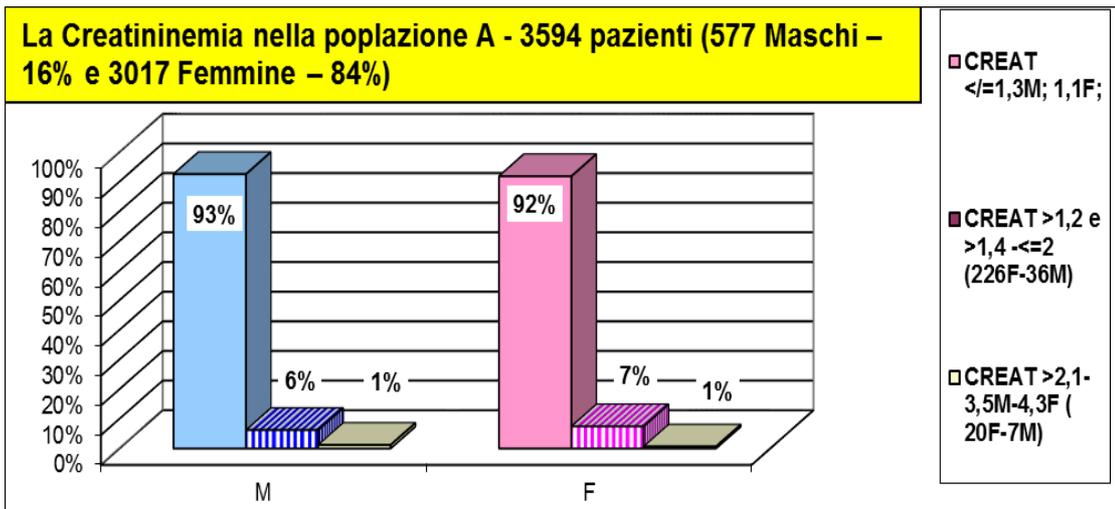


Grafico 6 – Creatininemia nella popolazione A.

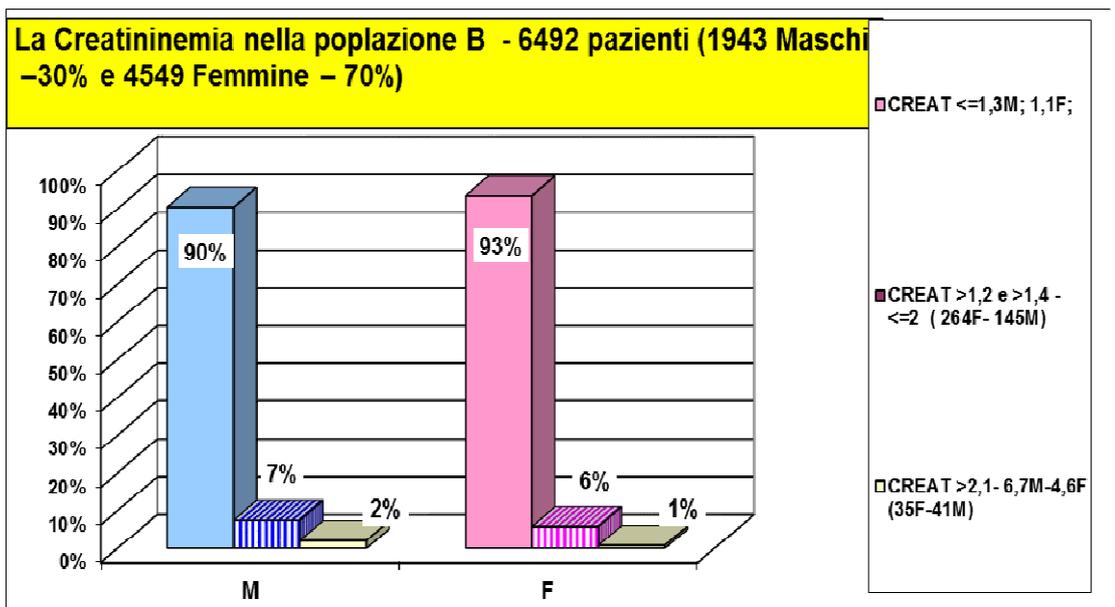


Grafico 7 – Creatininemia nella popolazione B.

9.3.2 La vitamina D

La *vitamina D* è stata registrata nel 28% (1356 pazienti) della popolazione A e nel 16% (1517 pazienti) della popolazione B. I valori normali sono compresi tra 8-42 ng/ml

- Nella *popolazione A* - Valori normali della vitamina sono stati riscontrati nel 10% dei maschi (che rappresentano la totalità dei maschi registrati) e nell'80% delle femmine. Invece, valori patologici bassi (< 8 ng/ml) sono stati registrati solo nelle femmine - il 6%. Anche nei valori alti (>42 ng/ml) sono stati trovati solo femmine – il 4% (Tabella 9).
- Nella *popolazione B* - Valori normali sono stati riscontrati nel 13% dei maschi e nel 76% delle femmine. Invece, valori patologici bassi (< 8 ng/ml) sono stati registrati nell'8% della popolazione – il 7% delle femmine e 1% dei maschi. Valori alti (>42 ng/ml) sono stati registrati nel 2% della popolazione, diviso quasi ugualmente i sessi (Tabella 10).

<i>Vitamina D – 4881 Pazienti - POP. A</i>	<i>TOT</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M %</i>	<i>F %</i>
<i>Vitamina D Normale (8-42 ng/ml)</i>	1220	130	1090	10%	80%
<i>Vitamina D < 8 ng/ml</i>	78	1	77	0%	6%
<i>Vitamina D > 42 ng/ml</i>	58	6	52	0%	4%
<i>Vitamina D –Esami totali eseguiti (28%)</i>	1356	137	1219	10%	90%

Tabella 9 – Valori di vitamina D nelle popolazione A.

Vitamina D – 9744 Pazienti - POP. B	TOT	M	F	M %	F %
Vitamina D Normale (8-42 ng/ml)	1352	195	1157	13%	76%
Vitamina D < 8 ng/ml	129	19	110	1%	7%
Vitamina D > 42 ng/ml	36	14	22	1%	1%
Vitamina D – Esami totali eseguiti (16%)	1517	228	1289	15%	85%

Tabella 10 - Valori di vitamina D nelle popolazione B.

9.3.3 Il Paratormone (PTH)

Il Paratormone è stato registrato nel 18% (886 pazienti) della popolazione A e nel 11% (1033 pazienti) nella popolazione B. I valori normali sono compresi tra 12-72 pg/ml

- Nella *popolazione A* - valori normali sono stati registrati nel 68% dei casi registrati – il 6% dei maschi ed il 62% delle femmine. Iperparatiroidismo è stato scoperto nel 31% dei casi registrati - il 2% dei maschi ed il 29% delle femmine. Nessun caso di Iparatiroidismo è stato scoperto (Tabella 11).
- Nella *popolazione B* - valori normali sono stati registrati nel 62% dei casi registrati - il 13% dei maschi ed il 49% delle femmine. Iperparatiroidismo è stato scoperto nel 35% dei casi - l'8% dei maschi ed il 27% delle femmine. Iparatiroidismo è stato scoperto nel 2% delle femmine, e nello 0% dei maschi (Tabella 12).

PTH - 4881 Pazienti - POP. A	TOT	M	F	M %	F %
<i>Paratormone normale (12-72 pg/ml)</i>	607	55	552	6%	62%
<i>Paratormone < 12 pg/ml</i>	2	0	2	0%	0%
<i>Paratormone > 72 pg/ml</i>	277	18	259	2%	29%
PTH - Esami totali eseguiti (18%)	886	73	813	8%	92%

Tabella 11 – Valori del PTH nelle popolazione A.

PTH - 9744 Pazienti - POP. B	TOT	M	F	M %	F %
<i>Paratormone normale (12-72 pg/ml)</i>	644	139	505	13%	49%
<i>Paratormone < 12 pg/ml</i>	24	5	19	0%	2%
<i>Paratormone > 72 pg/ml</i>	365	84	281	8%	27%
PTH - Esami totali eseguiti (11%)	1033	228	805	22%	78%

Tabella 12 – Valori del PTH nelle popolazione B.

9.3.4 La Densitometria ossea

Le *densitometrie* sono state registrate nel 23% (1141 pazienti) dei pazienti della popolazione A, e nel 17% (1680 pazienti) dei pazienti della popolazione B.

I valori normali sono BMD < -1, mentre i valori patologici del BMD -2.5 e -1 sono considerati come Osteopenia e valori minori di -2.5 sono definiti come Osteoporosi.

- Nella *popolazione A* - sono registrati valori normali nel 19% dei pazienti – 1% dei maschi e nell'18% delle femmine. Valori osteopenici sono stati

registrati nel 17% dei pazienti -1% dei maschi e nel 16% delle femmine. Invece, valori osteoporotici sono stati trovati nel 48% dei pazienti - 3% nei maschi e nel 45% delle femmine (Tabella 13).

- Nella *popolazione B* - sono registrati valori normali nel 42% dei pazienti – 2% dei maschi e nell'40% delle femmine. Valori Osteopenici ed Osteoporotici sono stati registrati solo nelle femmine – 12% e 17% in corrispondenza (Tabella 14).
- Nel software - il *Millewin*, sono stati anche registrati degli esiti in maniera descrittiva varia oppure inserito un allegato che era da trascrivere - questi dati sono stati raccolti sono la voce "Densitometria Allegato / Varie" e non fanno parte dalla statistica appena descritta. Inoltre, in 433 casi abbiamo trovato un valore inserito manualmente – "*Valori fuori norma*" – senza un valore numerico, perciò anche questi casi non sono stati inseriti nella statistica.

Densitometria – 4881 Pazienti - POP. A	TOT	M	F	M %	F %
<i>T- Score normale > -1</i>	215	14	201	1%	18%
<i>T- Score -2,5 < X < -1 (Osteopenia)</i>	188	10	178	1%	16%
<i>T- Score < -2,5 (Osteoporosi)</i>	108	8	100	1%	9%
<i>T- Score - fuori norma</i>	433	20	413	2%	36%
<i>Densitometria Allegato / Varie</i>	197	12	185	1%	16%
Densitometria totale (23%)	1141	64	1077	6%	94%

Tabella 13 – BMD nella popolazione A.

Densitometria – 9744 Pazienti - POP. B	TOT	M	F	M %	F %
<i>T- Score normale > -1</i>	706	36	670	2%	40%
<i>T- Score -2,5 < X < -1 (Osteopenia)</i>	208	8	200	0%	12%
<i>T- Score < -2,5 (Osteoporosi)</i>	105	4	101	0%	6%
<i>T- Score - fuori norma</i>	181	4	177	0%	11%
<i>Densitometria Allegato / Varie</i>	480	28	452	2%	27%
<i>Densitometria totale (17%)</i>	1680	80	1600	5%	95%

Tabella 14 - BMD nella popolazione B.

9.4 Radiografie e fratture

Le fratture registrate nel sistema sono 1513, divise in 4 aree corporee:

- Vertebrali (1% nei maschi e 1% nelle femmine)
- Arto superiore (21% nei maschi e 26% nelle femmine)
- Arto inferiore (21% nei maschi e 26% nelle femmine)
- Varie (1% nei maschi e 2% nelle femmine)

Per un totale di 44% nei maschi e 56% nelle femmine.

Di queste il 35%, ovvero 535 fratture (44% nei maschi e 56% nelle femmine) sono localizzati in aree tipiche dell'osteoporosi, ovvero, sono fratture da fragilità:

- Fratture femorali – il 45% dal totale (14% nei maschi e 31% nelle femmine).
- Polso e fratture del radio distale – 48% dal totale (27% nei maschi e 21% nelle femmine).
- Vertebrali – il 7% dal totale (3% nei maschi e 4% nelle femmine) (Tabella 15).

Fratture patognomoniche registrate	TOT	M	F	M %	F %
<i>Fratture femorali</i>	245	77	168	14%	31%
<i>Fratture polso e radio distale</i>	253	142	111	27%	21%
<i>Fratture vertebrali</i>	37	18	19	3%	4%
Fratture totale	535	237	298	44%	56%

Tabella 15 – Fratture patognomoniche all'osteoporosi.

Per ulteriore apprendimento, abbiamo raccolto anche i dati dal pronto soccorso dell'Ospedale di Imola. Siamo stati in grado di isolare 2274 radiografie della colonna vertebrale nei 12 mesi dello studio, fatti a 1907 persone (3,25% della popolazione totale assistita di 58.671 individui) di cui 726 maschi (il 2,5% della popolazione dei 28.389 maschi) e 1181 Femmine (3,9% della popolazione delle 30.282 femmine) (Grafico 8).

Di questi, 1540 pazienti hanno eseguito *una sola* radiografia della colonna vertebrale nei 12 mesi esaminati e 367 pazienti hanno eseguito *oltre a 2-3* radiografie.

Nel 17% delle radiografie sono stato segnalate una frattura della colonna (6% maschi e 11% femmine), ed è stata segnalata la presenza di Osteopenia oppure Osteoporosi come dato aggiuntivo dal Radiologo nel 50% dei casi (1127 su 2274) - 15% nei maschi e 34% nelle femmine. In circa un terzo (763 pazienti - il 34%) delle radiografie i risultati sono stati negativi di cui il 15% sono maschi ed il 19% sono femmine (Grafico 9, Tabella 16).

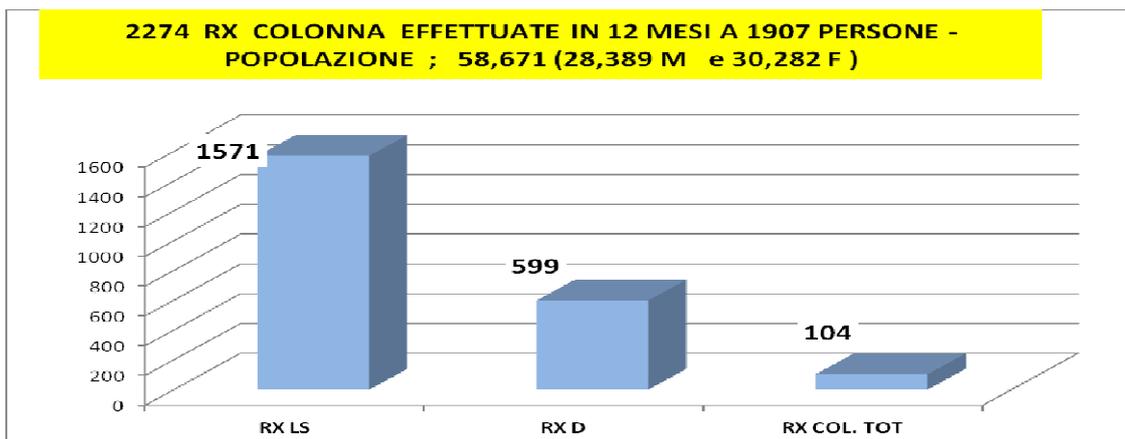


Grafico 8 – Numero di radiografie fatte nel pronto soccorso, e la loro localizzazione.

Leggenda: LS – Lombo sacrale, D - dorsali, COL. TOT – colona vertebrale totale.

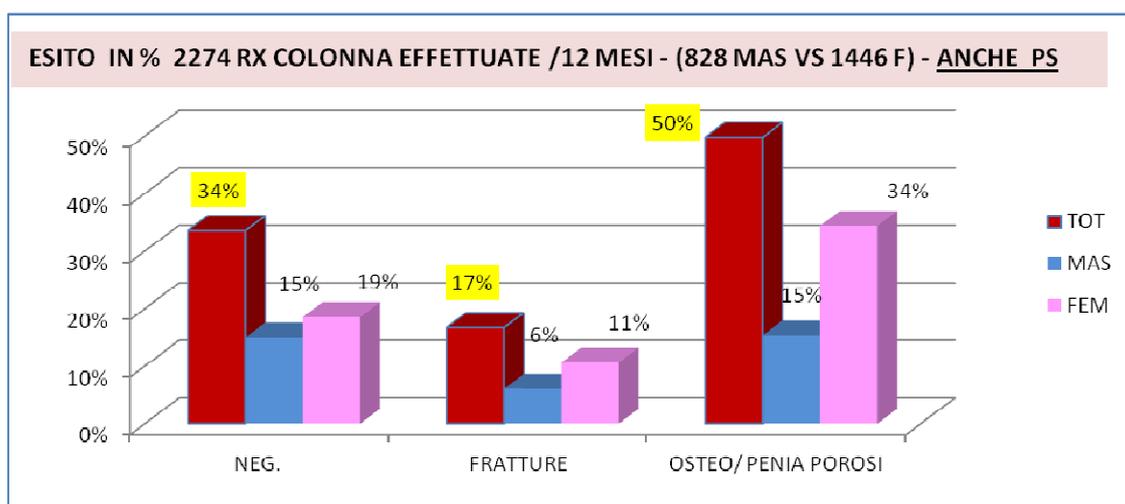


Grafico 9 - Risultati delle radiografie fatte nel pronto soccorso.

828 RX Maschi vs 1446 RX Femmine	Fratture	Fratture ed Osteopenia	Fratture ed Osteoporosi	Osteopenia	Osteoporosi	Osteopenia ed Osteoporosi	NEG
184 RX Colonna Dorsale – M	8%	7%	14%	23%	15%	1%	33%
415 RX Colonna	2%	6%	15%	27%	24%	0%	26%

Dorsale – F							
605 RX Colonna Lombosacrale - M	3%	4%	7%	28%	17%	0%	41%
966 RX Colonna Lombosacrale - F	2%	4%	9%	31%	27%	0%	27%
39 RX Colonna vertebrale completa – M	15%	0%	5%	13%	3%	0%	77%
65 RX Colonna vertebrale completa – F	0%	3%	5%	6%	11%	0%	75%

Tabella 16 - Risultati delle radiografie fatte nel pronto soccorso.

Analizzando i dati dei nostri database, concludiamo che ogni MMG ha avuto in media circa 40 pazienti che si sono sottoposti ad una radiografia della colonna, però pochissimi – 37 pazienti - sono stati registrati nel sistema.

Nonostante questo, siamo stati in grado di dividere i 1907 pazienti in 3 popolazioni:

- Nella *popolazione A* - sono state effettuate radiografie della colonna in 51 maschi - di cui 49% Lombosacrale, 47% Dorsali, 4% Completa. Di questi il 67% ha effettuato una radiografia della colonna ed il 33% ne hanno effettuato due.

Esaminando i farmaci che sono stati assunti dai tali 51 pazienti, vediamo un'elevata correlazione tra i farmaci assunti, ed il numero delle radiografie effettuate - il 49% assume farmaci antiosteoporotici, il 40% farmaci soppressori degli ormoni tiroidei e il 24% farmaci corticosteroidi (più di una categoria di farmaci per paziente).

Sempre nella popolazione A - 310 *femmine* (rispetto alle 1181 femmine registrate nel pronto soccorso) hanno effettuato radiografie - 51% Lombosacrale, 46% Dorsali, 3% Completa. Di queste 66% della femmine ha effettuato una radiografia della colonna e 34% ne hanno effettuato due.

Esaminando i farmaci che sono stati assunti dai tali 310 paziente, vediamo la stessa correlazione tra i farmaci assunti, ed il numero delle radiografie effettuate - il 71% assume farmaci antiosteoporotici, il 15% Farmaci soppressori degli ormoni tiroidei ed il 24% farmaci corticosteroidi (più di una categoria di farmaci per paziente) (Grafico 10).

- Nella *popolazione B* - sono stati riscontrati 164 maschi e 331 femmine che hanno effettuato una radiografia della colonna. Nessuno dei pazienti ne ha effettuato più di una.

Fra i maschi di questa popolazione, il 7% assume farmaci antiosteoporotici, il 2% farmaci soppressori degli ormoni tiroidei ed il 18% farmaci corticosteroidi.

Fra le femmine di questa popolazione il 24% assume farmaci antiosteoporotici, il 10% farmaci soppressori degli ormoni tiroidei e il 17% farmaci corticosteroidi (Grafico 10).

- *La popolazione Non A-Non B* – comprende in questo caso 511 maschi e 540 femmine che non sono esaminati né nella popolazione A e nella popolazione B, pero sono stati sottoposti ad una radiografia, per un totale di 1546 radiografie (da 2274 radiografie).

In questa popolazione sono state effettuate 675 radiografie della colonna vertebrale ai maschi - 71% Lombosacrale, 24% Dorsali, 5% Completa. Di questi il 31% ha effettuato una radiografia della colonna ed il 5% ne hanno effettuato due. Le femmine di questa popolazione hanno effettuato 871 radiografie della colona vertebrale: 63% Lombosacrale, 31% Dorsali, 6% Completa. Di questo gruppo di paziente, il 77% ha effettuato una

radiografia della colonna, il 22% ne ha fatto due ed 1% ne ha effettuato 3 (Grafico 10).

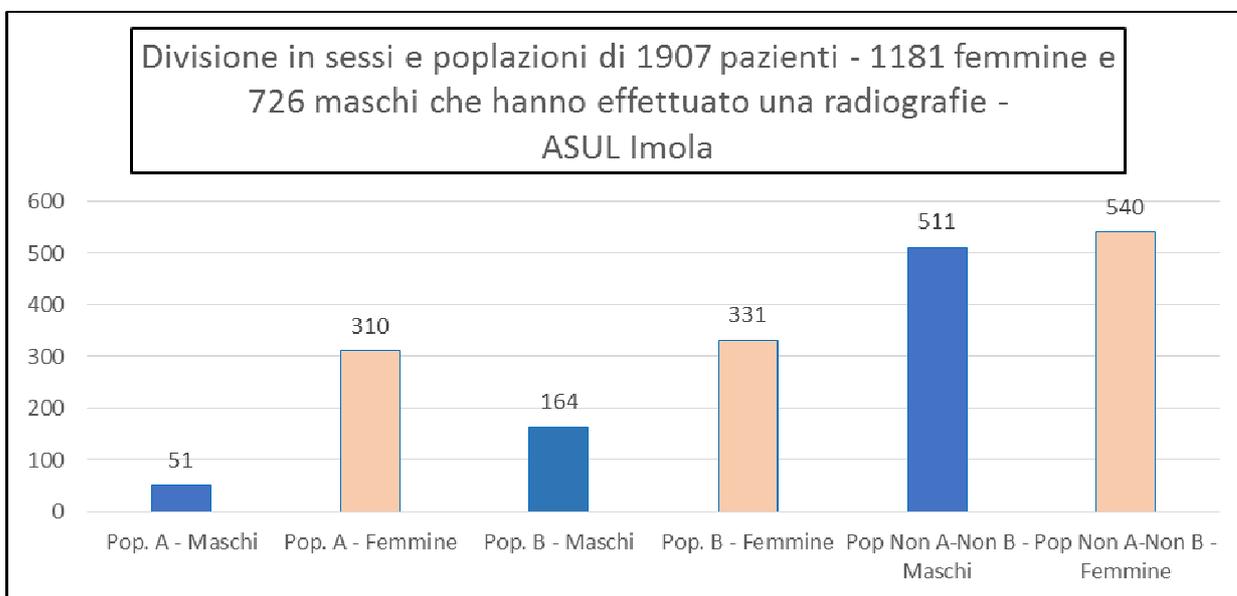


Grafico 10 – Radiografie della colonna effettuate, popolazione A, popolazione B e non A-non B.

9.5 Assunzione di farmaci

Per quando riguarda l'assunzione dei farmaci, risulta che il 28% dei maschi ed il 64% delle femmine nella *popolazione A* assumano farmaci in modo cronico.

Invece, i numeri nella *popolazione B* sono decisamente più elevati - il 98% dei maschi e l'88% delle femmine.

Queste popolazioni sono state valutate ed esaminati secondo il numero e la classe dei farmaci che sono stati amministrati ai pazienti.

- Nella *popolazione A*:
 - o Il 45% delle femmine ed il 22% dei maschi assumono *un solo farmaco*. Sia nelle femmine che nei maschi, la classe di farmaco maggiormente prescritto è la classe degli *Antiosteoporotici* - 79% nelle femmine ed il 58% nei maschi.

- Il 17% delle femmine ed il 6% dei maschi assumano *due categorie di farmaci*, di cui, i più assunti sono i corticosteroidi e gli antiosteoporotici assunti dal 58% ed il 77% dei maschi.
- Il 6% delle femmine ed il 7% dei maschi assumono insieme i soppressori degli ormoni tiroidei ed i corticosteroidi (Grafici 11-14).
- Nella *popolazione B*:
 - In questa popolazione, invece le percentuali dei pazienti che usano *un solo farmaco* aumenta - il 72% delle femmine ed il 99% dei maschi. Sia nelle femmine che nei maschi, la classe di farmaco maggiormente prescritto è i *corticosteroidi* - 39% nelle femmine ed il 75% nei maschi.
 - Il 14% delle femmine ed il 7% dei maschi assumano *due categorie di farmaci*, di cui, i più assunti sono: Nelle femmine - i soppressori degli ormoni tiroidei e gli antiosteoporotici (42%) e nei maschi - i corticosteroidi e gli antiosteoporotici (57%).
 - Il 28% delle femmine ed il 23% dei maschi assumono insieme i soppressori degli ormoni tiroidei ed i corticosteroidi (Grafici 15-18).

I pazienti appartenenti alle due popolazioni a cui sono stati prescritti *3 tipologie di farmaci* indagati (antiosteoporotici, corticosteroidi e soppressori degli ormoni tiroidei) costituiscono l'1% circa della popolazione esaminata.

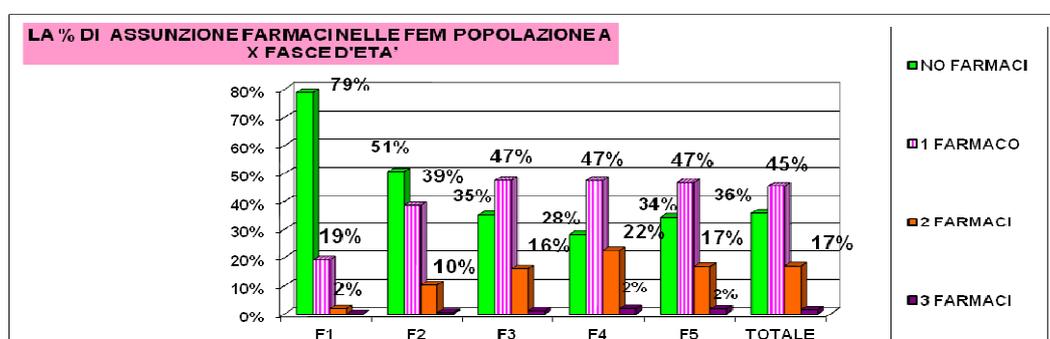


Grafico 11 – Numero di farmaci assunti dalle femmine della popolazione A, diviso in fasce d'età.

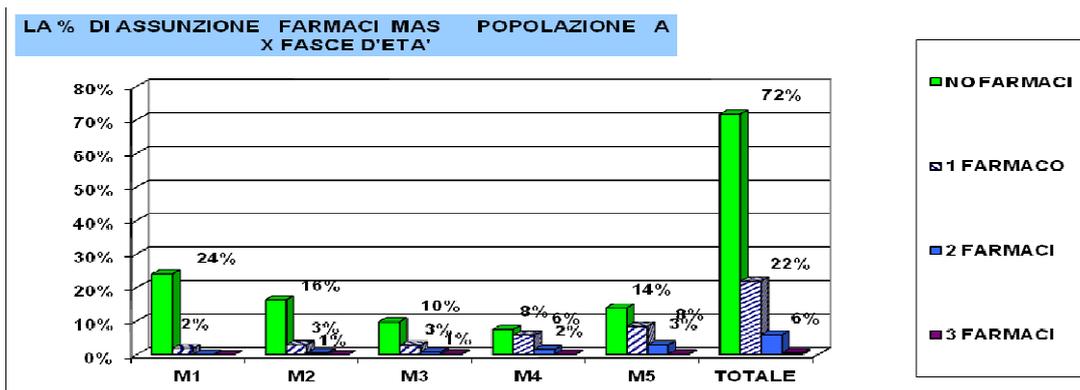


Grafico 12 – Numero di farmaci assunti dai maschi della popolazione A, diviso in fasce d'età.

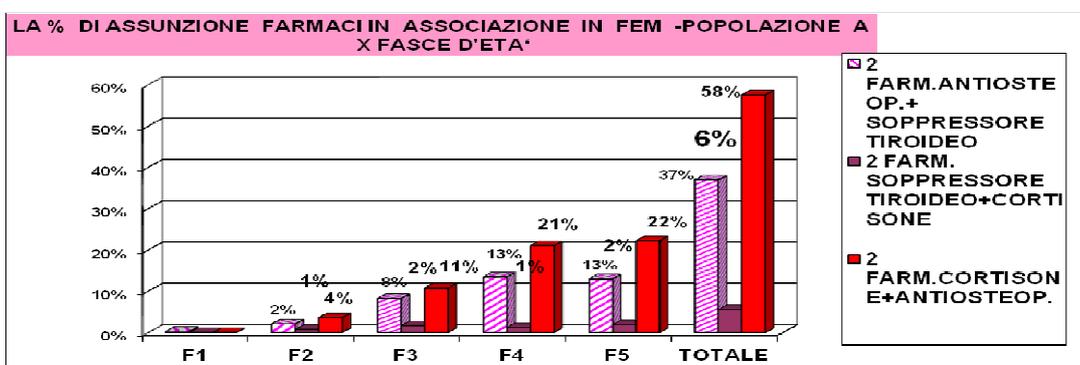


Grafico 13 – La correlazione fra farmaci importanti nelle femmine della popolazione A.

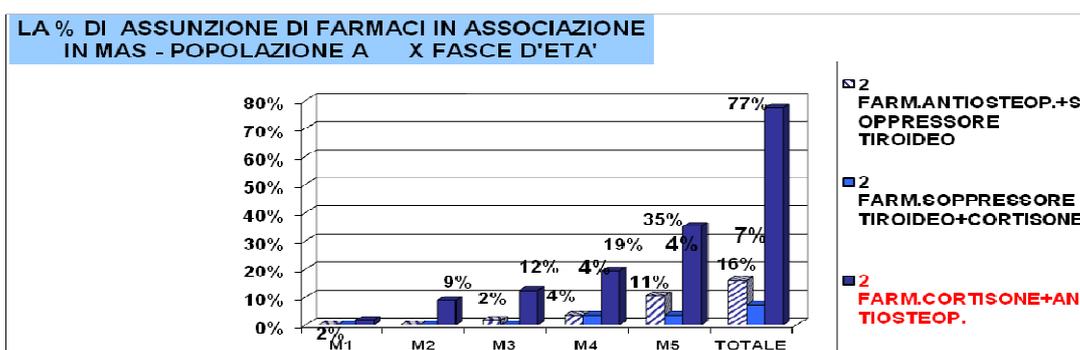


Grafico 14 – La correlazione fra farmaci importanti nei maschi della popolazione A.

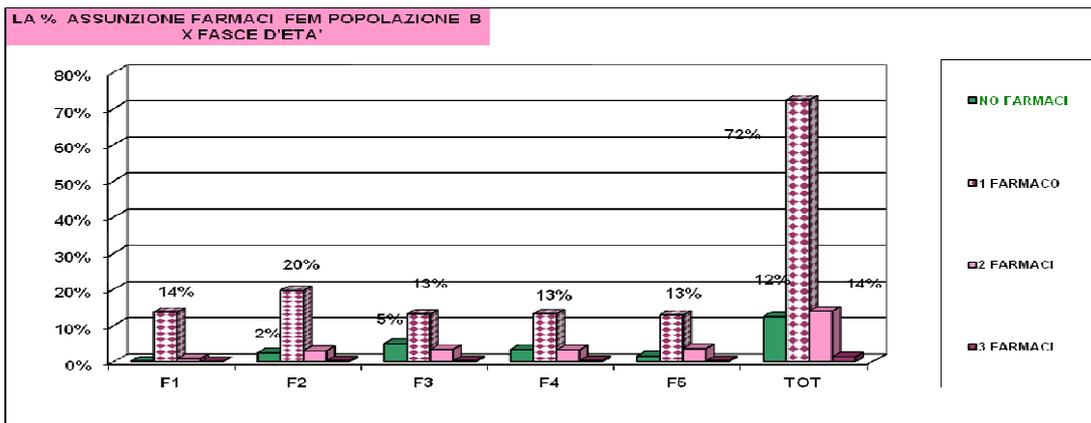


Grafico 15 - Numero di farmaci assunti dalle femmine della popolazione B, diviso in fasce d'età.

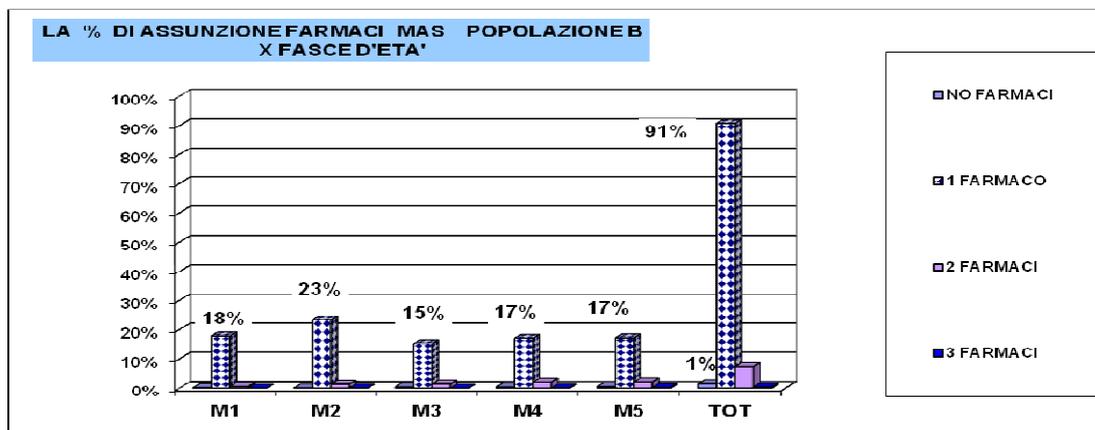


Grafico 16 - Numero di farmaci assunti dai maschi della popolazione B, diviso in fasce d'età.

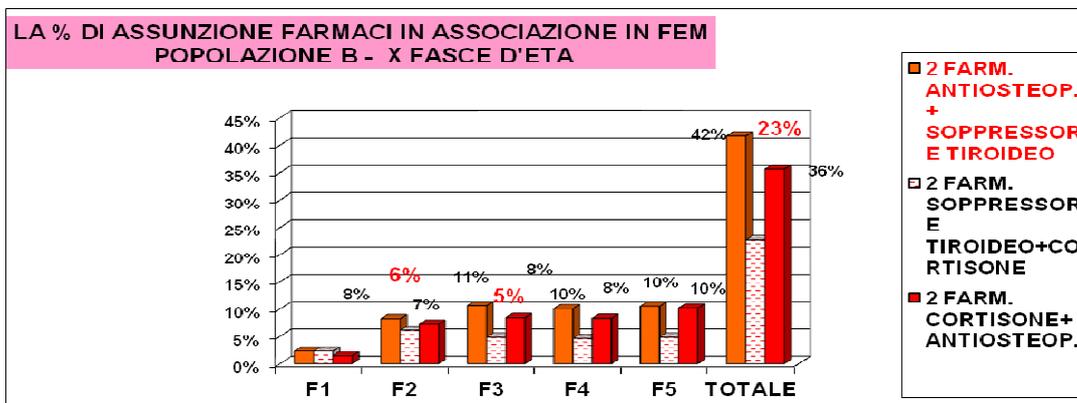


Grafico 17 - La correlazione fra farmaci importanti nelle femmine della popolazione B.

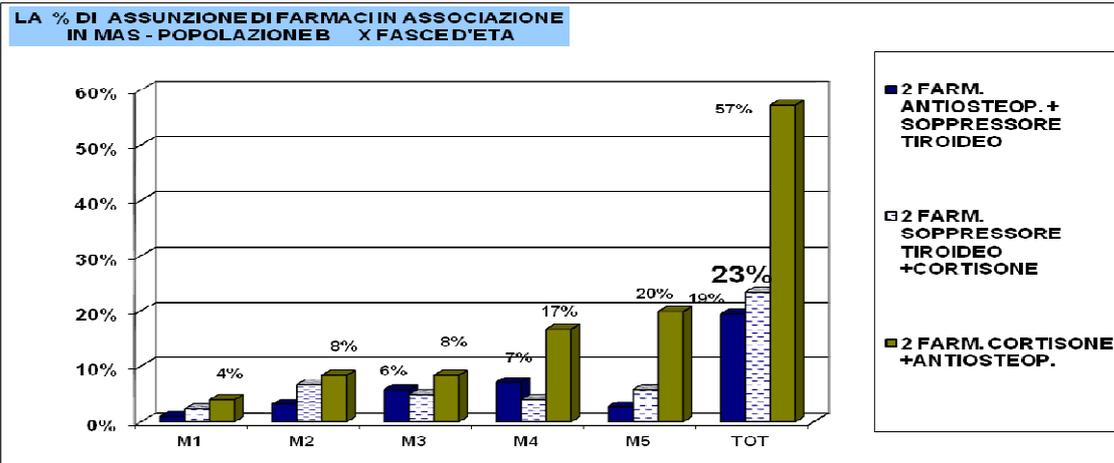


Grafico 18 – La correlazione fra farmaci importanti nei maschi della popolazione B.

Inoltre, abbiamo notato un'associazione particolarmente comune in tutte due la popolazioni: i corticosteroidi ed i Bisfosfonati.

- Nella *popolazione A*, questa associazione è stata trovata in 229 femmine, che rappresentano il 5,8% della popolazione ed in 19 maschi – l'1,9% della popolazione.
- Nella *popolazione B*, questa associazione è meno evidente, ed è stata trovata in 81 femmine – il 1,2% dalla popolazione ed in 30 maschi - 0,9 dalla popolazione.

Analizzando più approfonditamente le tre categorie dei farmaci prescritti ha dimostrato che:

1. Fra i farmaci *Corticosteroidi* - prescritti nel 17% delle femmine e nel 14% dei maschi della popolazione A e nel 38% delle femmine e nel 75% dei maschi popolazione B, il *Metilprednisolone 16mg in cp* è quello maggiormente prescritto con la seguente distribuzione: il 37% delle femmine e 31% dei maschi della popolazione A (Grafici 19 e 20) ed il 32% delle femmine e 29% dei maschi nella popolazione B (Grafici 21 e 22).

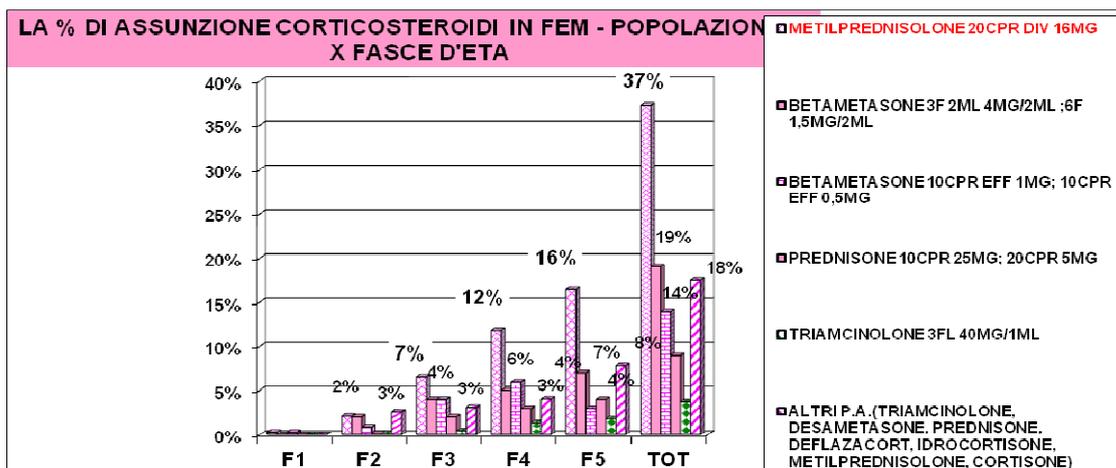


Gráfico 19 – Assunzione di Corticosteroidi nelle femmine della popolazione A.

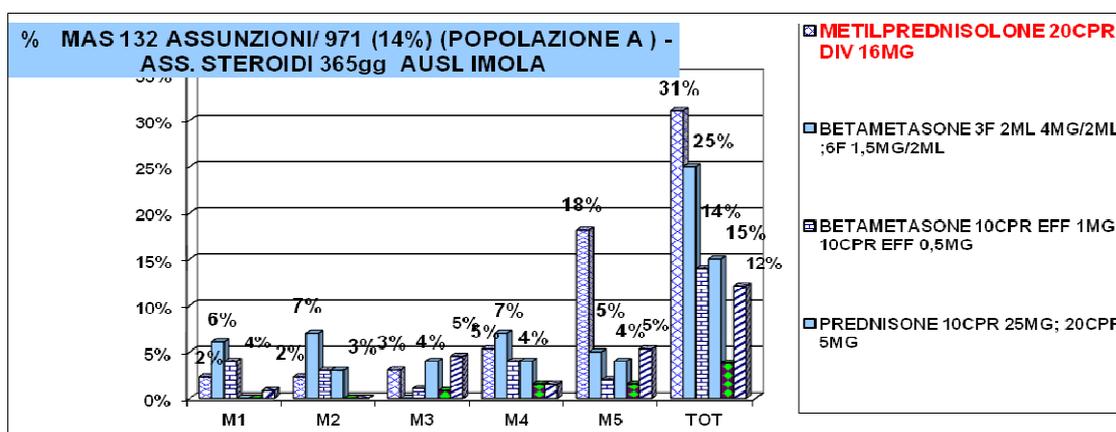


Gráfico 20 - Assunzione di Corticosteroidi nei maschi della popolazione A.

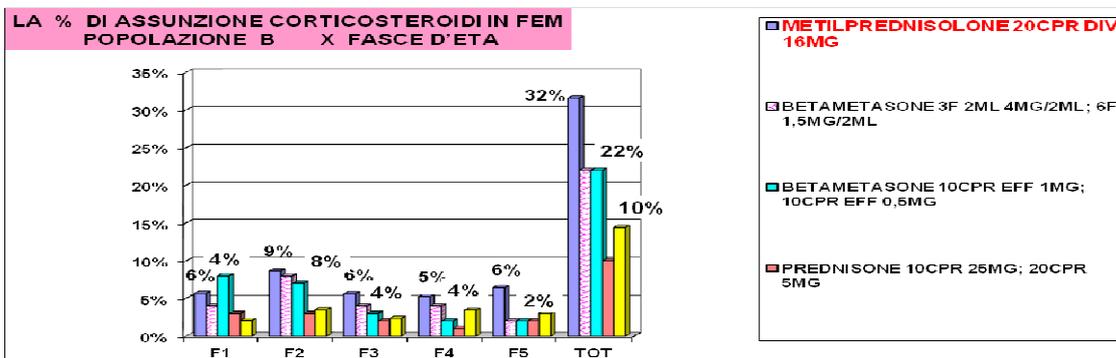


Gráfico 21 - Assunzione di Corticosteroidi nelle femmine della popolazione B.

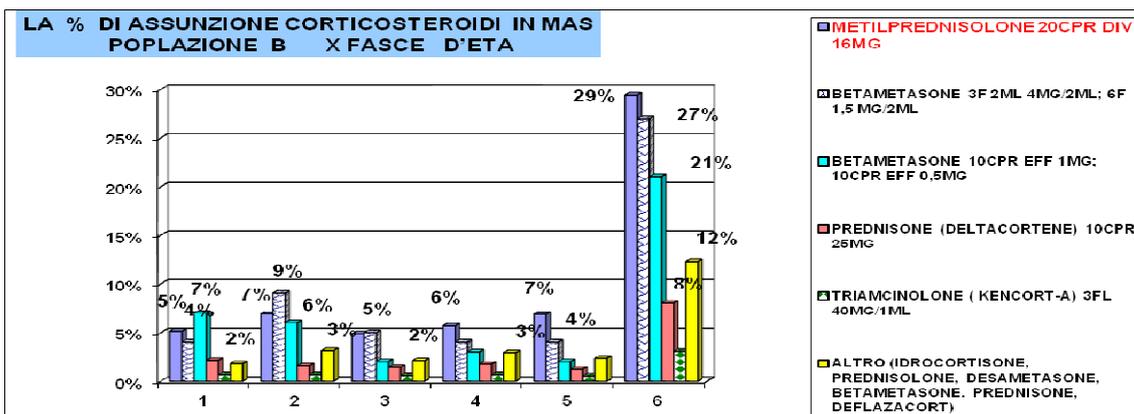


Grafico 22 - Assunzione di Corticosteroidi nei maschi della popolazione B.

Inoltre, risulta che 2280 pazienti (1137 femmine ed 1143 maschi da una popolazione totale esaminata di 58.671 pazienti - cioè il 4%) consumano dei *farmaci spray contenenti broncodilatatori associati a corticosteroidi*. La copertura terapeutica globale media di DDD per persona all'anno (in giorni di terapia) è di 80 giorni (87 giorni nei maschi e 74 giorni nelle femmine) (Tabella 17).

SESSO	FASCIA D'ETA'	TOTALE PERSONE	MEDIA DDD ASSUNTI DI CORTICOSTEROIDI INALATORI
F	Fascia 1	178	61 giorni
E	Fascia 2	198	65 giorni
M	Fascia 3	198	65 giorni
M	Fascia 4	276	91 giorni
I	Fascia 5	273	89 giorni
N	Il 49% dalla popolazione totale	1123	74 giorni
E			

M A S C H	<i>Fascia 1</i>	<i>201</i>	<i>72 giorni</i>
	<i>Fascia 2</i>	<i>186</i>	<i>73 giorni</i>
	<i>Fascia 3</i>	<i>177</i>	<i>90 giorni</i>
	<i>Fascia 4</i>	<i>284</i>	<i>103 giorni</i>
	<i>Fascia 5</i>	<i>295</i>	<i>96 giorni</i>
I	<i>Il 51% dalla popolazione totale</i>	<i>1143</i>	<i>87 giorni</i>
Total e		<i>2280</i>	<i>80 giorni</i>

Tabella 17 – Assunzione media di corticosteroidi assunta da una popolazione di 2280 pazienti, divisa per sesso e fascia d'età.

- Fra i farmaci che vengono prescritti al 54% delle femmine ed il 19% dei maschi della popolazione A ed al 32% delle femmine ed il 15% dei maschi della popolazione B - il *Colecalciferolo 10000 UI/ML* in gocce è il maggiormente prescritto con la seguente distribuzione: il 42% delle femmine ed il 41% dei maschi della popolazione A (Grafici 23 e 24), ed al 68% delle femmine ed il 29% dei maschi nella popolazione B (Grafici 25 e 26).

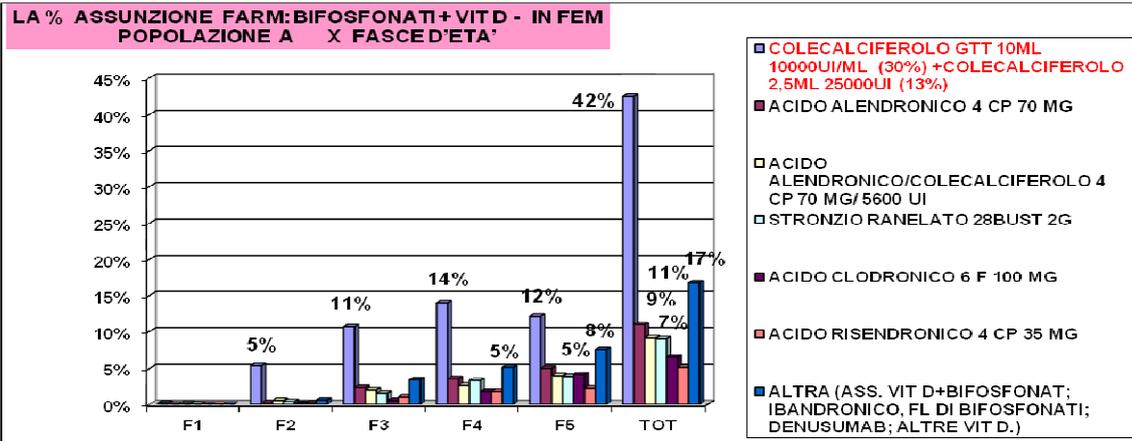


Gráfico 23 – Assunzione di Bisfosfonati e Vitamina D nelle femmine della popolazione A.

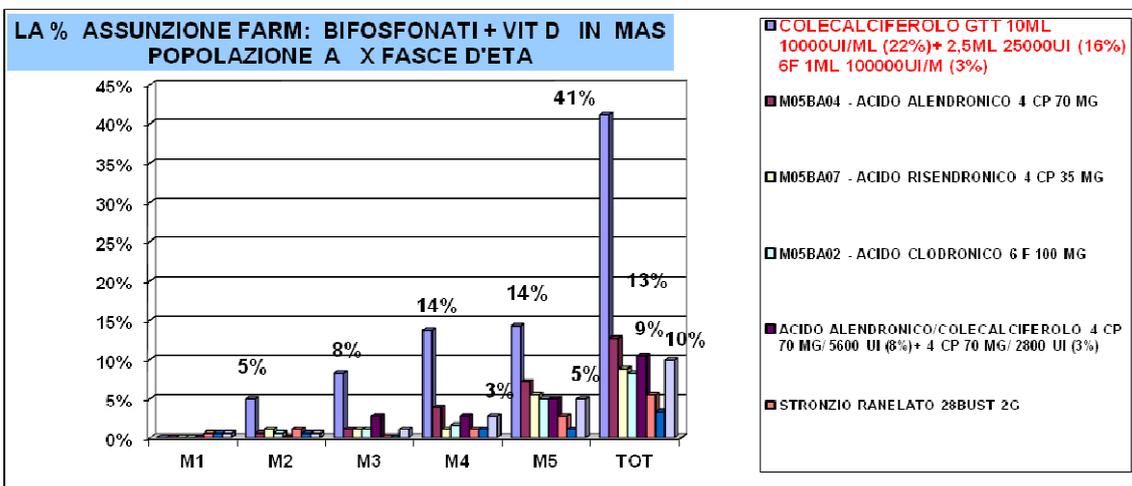


Gráfico 24 - Assunzione di Bisfosfonati e Vitamina D nei maschi della popolazione A.

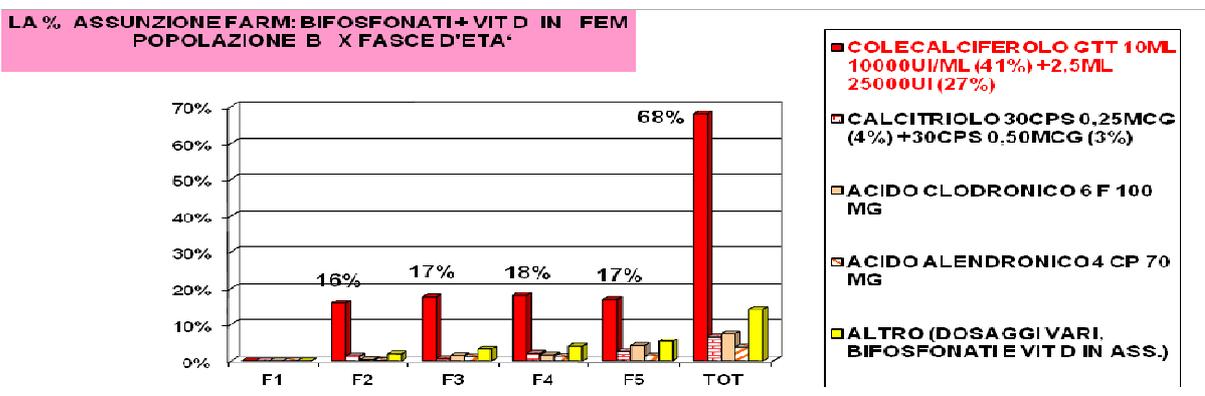


Gráfico 25 - Assunzione di Bisfosfonati e Vitamina D nelle femmine della popolazione B.

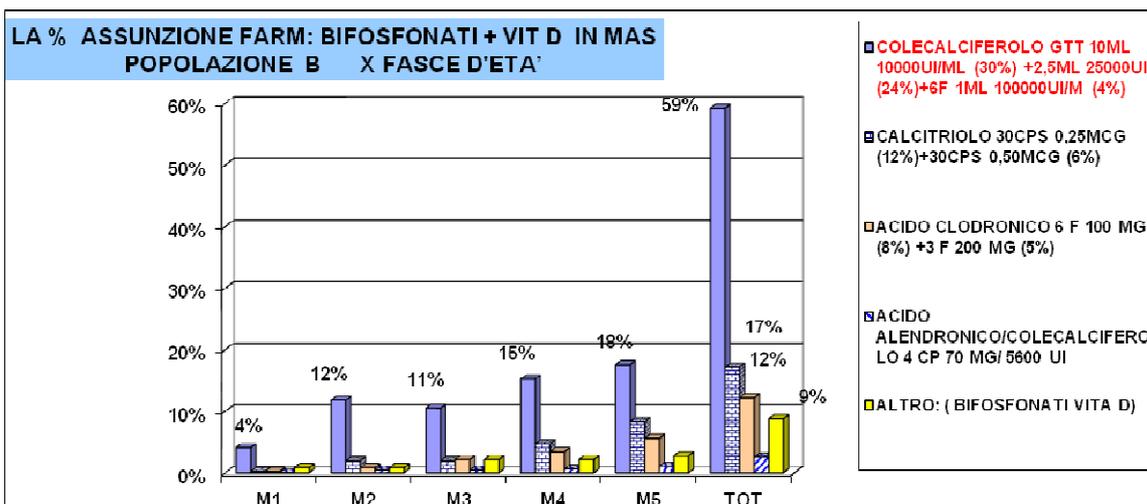


Grafico 26 - Assunzione di Bisfosfonati e Vitamina D nei maschi della popolazione B.

Partendo dai dati delle DDD dei farmaci rimborsati dal SSN, siamo stati in grado di estrarre alcuni dati interessanti riguarda l'uso e la copertura dei farmaci antiosteoporotici prescritti dai MMG. *Le fasce d'età* più interessate all'assunzione di tali farmaci sono risultate 3^o4^o e la 5^o, con prevalenza femminile - 3779 femmine e 754 maschi.

- Dal calcolo è risultato ad esempio che la prescrizione più frequente è quella relativa all'*Alendronato 70mg cp* (dosaggio settimanale) di cui sono state prescritte 211 DDD (DDD = 10 mg) a 52 femmine della 3^o fascia, coprendo in tal modo 7,5 mesi annui di terapia. Un ulteriore calcolo con i dati dell'assunzione dell'*Alendronato cp 10 mg*, anche se non viene usato più in Italia, ha mostrato la prescrizione di 280 DDD ad una sola femmina appartenente alla 4^o fascia d'età, ove risulta coperta per circa 9.5 mesi dell'anno.

La prescrizione è alquanto più critica per i maschi: a 10 maschi della 3^o fascia sono stati prescritti 185 DDD Alendronato 70 cp ed a 192 maschi della 5^o fascia sono stati prescritti 192 DDD, coprendo solo 6,5 mesi (circa) dell'anno.

- Un altro esempio significativo riguarda l'assunzione di *Colecalciferolo* (DDD = 40,000 UI).

Sono state somministrate 6 DDD (totale di 240,000 UI) di Colecalciferolo 10000 UI/ml, in gocce a 554 femmine ed a 38 maschi della 3° fascia ed 97 maschi della 5°. Questa quantità risulta coprire 240 giorni in dose preventiva di 1,000 UI, lasciando scoperti 125 giorni all'anno. Da notare inoltre, che la dose terapeutica giornaliera può aumentare secondo i bisogni terapeutici del paziente – ad esempio per un paziente a rischio vanno somministrati almeno 2,000 UI al giorno, e nel trattamento – 5,000-10,000 UI al giorno per 1-2 mesi – lasciando scoperti più mesi all'anno. Inoltre, è stato somministrato Colecalciferolo 25,000 UI in flaconi orali in 3 DDD a 264 femmine della 3° fascia, 4 DDD a 32 maschi della stessa fascia e 3 DDD a 48 maschi della 5° fascia. Questa quantità risulta coprire 4,8 mesi in dose preventiva, lasciando scoperti 7 mesi/annui.

3. Fra i *farmaci soppressori degli ormoni tiroidei* - la *Levotirosina sodica* è prescritta in tutti i dosaggi (25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200 mcg) al 13% delle femmine ed al 2% dei maschi della popolazione A. Ed al 33% delle femmine ed al 17% dei maschi della popolazione B.
Il dosaggio più ampiamente prescritto è di 75 mcg nel 40% delle femmine ed al 52% dei maschi nella popolazione A. Ed al 34% delle femmine ed il 25% dei maschi nella popolazione B.

10. Discussione

Anche se considerata una malattia importante, potenzialmente invalidante, con elevata prevalenza, l'osteoporosi non è stata mai inserita nelle patologie croniche da monitorare (a differenza del Diabete Mellito 2, dell'Ipertensione Arteriosa etc.). Alla luce di questo, può risultare utile la registrazione della patologia ed i suoi fattori di rischio nel software gestionale del MMG. Questa raccolta di dati,

può permettere al MMG a valutare i vari aspetti della malattia, sia nelle visite mediche occasionali che nelle prescrizioni ripetitive.

Un'aspetto importante per la sua marcata influenza sullo sviluppo e la progressione della malattia è la raccolta dei dati sugli *stili di vita* monitorabili, sia negativi (fumo, obesità etc.) che positivi (attività sportiva, dieta sana etc.) del paziente. I fattori negativi potrebbero essere contrastati in maniera semplice, efficace e poco costosa dal paziente stesso, mentre quelli positivi potrebbero essere ulteriormente rinforzati. Infatti, in base alle divisioni in fasce d'età si è riscontrato che una grossa fetta di popolazione adulta (< 65 anni) presentava fattori di rischio per l'eventuale insorgenza di osteoporosi.

Nonostante queste considerazioni, questi dati vengono a volte tralasciati nella registrazione da parte del MMG. Questo è probabilmente dovuto al fatto che i dati, devono essere inseriti personalmente e manualmente dai MMG e perciò la registrazione nel software gestionale è a volte discontinua od incompleta (Tabella 18).

	<i>Popolazione A</i>	<i>Popolazione B</i>	<i>Totale</i>
<i>BMI</i>	30%	18%	48%
<i>Attività motoria</i>	10%	9%	19%
<i>Fumo</i>	21%	29%	50%

Tabella 18 – Stili di vita dei pazienti delle due popolazioni documentati nel sistema. In percentuale dalla popolazione generale.

Invece, la registrazione degli *esami di laboratorio* risulta più puntuale in quanto tutti i MMG prescrivono indagini i cui esiti vengono automaticamente inseriti nel

software con il progetto SOLE (attualmente funzionante in Regione Emilia Romagna). Tali dati vengono scaricati giornalmente dai MMG.

Anche se i dati vengono scaricati automaticamente, alcuni esami importanti non vengono frequentemente richiesti dai MMG. Ad es. il dosaggio della Vitamina D ed il PTH, pur non essendo esami di primo livello per l'elaborazione della diagnosi, sono due indicatori importanti della osteoporosi secondaria, che sono stati dosati solo nel 29% (nel caso del PTH) e nel 44% (nel caso della Vitamina D) dei pazienti esaminati.

Un'altro problema legato alla registrazione dei dati risulta evidente nella *Densitometria*. Nella popolazione B – in cui non è stata registrata la presenza osteopenia oppure di osteoporosi, la densitometria effettuata evidenzia la presenza di osteopenia nel 12% delle femmine e la presenza di osteoporosi nel 6% - per un totale del 18% delle pazienti che non è stato registrato nel sistema (A nessun uomo sono stato segnalati valori ridotti di BMD nella popolazione B).

La prevalenza dell'osteoporosi nel genere femminile è stata confermata sia dalla *densitometria* che dal numero e dalla localizzazione delle *fratture patognomoniche* (femore, polso o del radio distale e le vertebre).

Nella *densitometria* è rilevata una riduzione della massa ossea (BMD ridotto) che interessa complessivamente il 32% delle (circa una su tre) e il 13% dei maschi.

Nel 52% delle radiografie eseguite complessivamente nel pronto soccorso è stata refertata la presenza di osteopenia oppure dell'osteoporosi dal radiologo, anche qui, con un prevalenza femminile conclusiva. L'osteopenia è stata trovata nell'11% dei maschi, rispetto ad un percentuale quasi doppio nelle femmine - il 21%. L'osteoporosi non è diversa, ed è stata trovata nel 9% dei maschi rispetto al 23% delle femmine.

Per quanto riguarda le fratture, in generale ed in tutte le localizzazioni - il 56% delle fratture sono stati trovati nelle donne (il resto –il 44% nei maschi). Anche

nella valutazione specifica di tutte le fratture della colonna registrate nel pronto soccorso delle tre popolazioni investigate (A, B e non A-non B) dimostra una chiara prevalenza femminile - risultano colpiti da fratture l'11% delle femmine rispetto al 6% dei maschi (su un totale di 2274 radiografie) con la seguente distribuzione: Fratture Dorsali – il 4% delle femmine ed il 3% dei maschi, Fratture Lombosacrali il 6% delle femmine ed il 4% dei maschi.

Risulta però, che la maggior parte delle fratture non è registrata nel software gestionale, questo è dovuto al fatto che la registrazione non avviene automaticamente - i referti arrivano in formato pdf in allegato ed il medico stesso sarebbe tenuto ad inserire manualmente i risultati delle radiografie per intercettare tempestivamente condizioni di allarme. Inoltre questo fenomeno potrebbe portare ad una sottostima della popolazione a rischio o persino di quella patologica conclamata.

La distribuzione delle *assunzioni di farmaci* è stata valutata in base a quanti farmaci i pazienti assumono tra quelli esaminati e di che classe.

In particolare il 45% delle femmine ed il 22% dei maschi nella popolazione A ed il 72% delle femmine ed il 99% dei maschi nella popolazione B assume un solo farmaco.

Da un'ulteriore analisi, si è rilevato che gli Antiosteoporotici siano il primo farmaco prescritto nella popolazione A – nel 79% delle femmine ed nel 58% dei maschi, mentre i Glucocorticoidi siano assunti da soli dalla maggior parte dei soggetti appartenenti alla popolazione B col 39% nelle femmine ed il 75% nei maschi. Senza che questi ultimi (i pazienti maschi) abbiano una copertura farmacologica preventiva per l'osteoporosi. In particolare nella popolazione B il 75% M e il 38% F assume corticosteroidi, mentre soltanto lo 0,9% e l'1,2% rispettivamente assume anche un Bisfosfonato come copertura. Tale fenomeno si rispecchia anche nella popolazione A, sebbene in maniera meno consistente:

assumono corticosteroidi il 17%F e 14% M, e soltanto il 5,8% F e 1,9% M assume anche il Bisfosfonato come copertura.

Sono stati esaminati i pazienti che assumono corticosteroidi per via inalatoria indipendentemente dall'eventuale associazione con le altre categorie farmacologiche indagate: essi risultano il 4% dell'intera popolazione dei pazienti dei 46 MMG. Recenti evidenze scientifiche mostrano come, contrariamente alle precedenti conoscenze, anche l'assunzione di steroidi inalatori ad alte dosi (superiori a 2000 microgrammi/di) possa determinare un grado significativo di rischio osteoporotico (69). Il consumo medio annuo in DDD di steroidi inalatori risulta compreso fra 61 – 91 all'anno nelle femmine e tra 72 -103 nei maschi. Pertanto, pur non potendo ricavare il dosaggio giornaliero effettivamente assunto da questi pazienti, la copertura annuale risulta superiore ai due mesi di terapia continuativa.

Dalla nostra analisi si è notato come la potenzialmente pericolosa associazione fra 2 farmaci che favoriscono l'osteoporosi - i Corticosteroidi ed i Soppressori degli ormoni tiroidei. Siano presenti nella popolazione A nel 6% delle femmine e nel 7% dei maschi, rispetto al percentuale molto più elevato nella popolazione B- il 23% delle femmine ed il 23% dei maschi.

La *Vitamina D*, in forma di Colecalciferolo 10000 UI in gocce, risulta il farmaco antiosteoporotico maggiormente prescritto (essa è prescritta al 42% delle femmine ed il 41% dei maschi della popolazione A ed al 68% delle femmine ed il 29% dei maschi nella popolazione B) soprattutto in dosaggio preventivo più che curativo, che risulta insufficiente (DDD) per una copertura annuale completa (i pazienti restano infatti scoperti da terapia preventiva per 4 mesi all'anno).

Tale periodo libero da trattamento potrebbe coincidere empiricamente con la stagione estiva, durante la quale credenza comune che la maggiore esposizione al sole possa sostituirsi alla terapia integrativa con la vitamina D per os.

Riguardo alla terapia con i *Bisfosfonati*, diversamente da quanto sopra, il dosaggio risulta essere terapeutico. Tuttavia anche in questo caso, vi è un'allarmante discontinuità nella terapia (4,5 mesi l'anno senza terapia).

11. Conclusione:

I risultati della ricerca, può servire a rinforzare i concetti già ben noti dalla comunità medica, come i legami fra i fattori di rischio (elevato o ridotto BMI, fumo, stile di vita sedentaria, assunzione di glucocorticoidi etc.) e lo sviluppo dell'osteoporosi, i mezzi diagnostici più utili ed accurati e la terapia più usata. Inoltre ha permesso di puntualizzare e rispondere ad alcuni importanti quesiti. Pur con i limiti di un'analisi statistica di base, appare evidente che la registrazione dei dati relativi al problema, i fattori di rischio e le indagini eseguite presenta ampi margini di miglioramento. Questo problema secondo noi, può essere risolto dalla presentazione ai pazienti della terza, quarta e quinta fascia d'età un questionario (preferibilmente elettronico) dove sono incluse una serie di domande semplici riguardo le sue abitudini. Usando queste informazioni, ed altri presenti già nel sistema (assunzione di farmaci, fratture patologiche, BMI etc.) potrebbe essere calcolato il DeFRA, per stimare il rischio di frattura del paziente e quindi anche il MMG può essere facilitato nello stabilire quali consigli dare e se iniziare un trattamento specifico per la salute dell'osso precoce e preventivo.

Un secondo approccio dovrebbe essere fatto anche a livello ospedaliero, oggi le lettere di dimissione spesso non riportano dati su eventuali fratture o cedimenti vertebrali evidenziati con le radiografie e quindi non trasmesse al MMG e più delle volte i dati non vengono inserite nel sistema. Una comunicazione diretta, elettronica ed automatica contenente il tipo della frattura, la sua localizzazione, la presenza di altre patologie delle ossa e se esistono o meno fratture precedenti, può facilitare la diagnosi dell'osteoporosi e migliorare la terapia.

Un'altro aspetto da confrontare, è l'uso e la copertura dai farmaci antiosteoporotici. Abbiamo notato in tanti casi che la copertura annuale non è stata completa, oppure semplicemente non aggiornata - come nel caso di una paziente che ha assunto dei Bisfosfonati a posologia giornaliera (solo in un caso). Dalla nostra ricerca emerge che il "farmaco antiosteoporotico" maggiormente prescritto in entrambe le popolazioni indagate è la Vitamina D. Dal calcolo della copertura in DDD risulta tuttavia una terapia solo preventiva e non terapeutica, e comunque insufficiente. Inoltre, la soglia inferiore che viene usata dal sistema per determinare uno stato di ipovitaminosi D è 8 ng/ml ed invece, oggi la soglia accettata è di 30 ng/ml lasciando così evidentemente un'ampio gruppo di pazienti che non vengono trattati.

Un'altro aspetto è il gruppo di uomini giovani (<65anni) - evidente soprattutto in base al riscontro radiologico – osteopenici oppure a rischio di osteoporosi. Questo è probabilmente dovuto ad una copertura inadeguata oppure ad uno stile di vita non sano – una registrazione accurata ed una copertura annuale da farmaci antiosteoporotici, può rallentare lo sviluppo della malattia, e pervenire le complicanze.

Un importante e preoccupante legame, descritto già nella letteratura e nelle linee guida più aggiornate, è fra il consumo cronico di glucocorticoidi, sia inalatori che sistemici e lo sviluppo dell'osteoporosi. Anche se in tanti casi vediamo una copertura adeguata con farmaci antiosteoporotici, una speciale attenzione da parte del MMG è necessaria per migliorare la copertura e quindi la protezione.

In futuro sarà interessante analizzare alcuni concetti come:

- L'incidenza di patologia in gruppi selezionati con malattie croniche come la Celiachia, Crohn, Epilessia, malattie renali, Endocrine ed altre malattie reumatiche.

- Analizzare l'incidenza dell'osteoporosi prima e dopo l'uso della nuova soglia di deficit di vitamina D (30 ng/ml invece di 8 ng/ml) e vedere l'influenza sui gruppi selezionati.
- Esaminare l'incidenza dell'osteoporosi e specialmente delle complicanze fra i pazienti di un gruppo di MMG che hanno usato il modulo elettronico suggerito primo, e fra i pazienti di MMG che non lo usa.
- Investigare la posologia ed aderenza dei pazienti alla terapia.

In fine, va da sé che la conoscenza dei fattori di rischio e la loro registrazione nel sistema, dei mezzi diagnostici sia di laboratorio che radiologici, la terapia - la sua posologia e copertura potrebbero rallentare il decorso della malattia e magari salvare il paziente da fratture patologiche. Perciò, il ruolo del MMG nel confronto del paziente così detto "fragile" e nel confronto della malattia e le sue complicanze è fondamentale.

12. Bibliografia

1. Consensus Development Conference V, 1993. Osteoporosis Int 1997;7:1-6.
2. Delmas PD, Fraser M. Strong bones in laterlife: luxury or necessity? Bull World Health Organ (1999); 77(5): 416-22.
3. A. Svedbom & E. Hernlund - Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports (2013).
4. A. Svedbom & E. Hernlund - Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden (2013) 8:136.
5. Ministero della Salute - LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI -
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1464_listaFile_itemName_0_file.pdf
6. Anne C. Looker, Ph.D & Lori G. Borrud, Ph.D - Osteoporosis or Low

Bone Mass at the Femur Neck or Lumbar Spine in Older Adults: United States, 2005–2008

7. Stavros C. Manolagas & Robert L. Jilka, - Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling — Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis.
8. C. De Laet & J.A. Kanis - Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. 16: 1330–1338.
9. Devine A, Dhaliwal SS, Dick M, et al. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1634-1639.
10. Douchi T, Oki T, Nakamura S, et al - The effect of body composition on bone density in pre e post-menopausal women *Maturitas* 1997; 27 : 55-60.
11. Bainbridge L, Sowers M, Lin X, et al. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among pre-menopausal and perimenopausal women. *Osteop Internat* 2004; 15: 439-446.
12. Julie Robitaille, PhD, Paula W. Yoon et al - Prevalence, Family History, and Prevention of Reported Osteoporosis in U.S. Women.
13. Tatsuo Suda, Fumiaki Takahashi, Naoyuki Takahashi - Biophysics - Bone effects of vitamin D – Discrepancies between in vivo and in vitro studies.
14. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A (2005) - Alcohol intake as a risk factor for fracture. *osteoporos Int* 16:737–742.
15. B. Çakir · E. Odabasi et. al. - Secondary osteoporosis in women - A retrospective analysis 266:214–217.
16. T. P. van Staa, H. & G. M. Leufkens, The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis 13:777-787.
17. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength - Christopher M. Bono Thomas A. Einhorn.
18. Consensus Development Conference - Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis: *Am J Med* 1993;94: 646-650.

19. J.A. Kanis, C. Cooper, N. Burlet, P.D. Delmas, J.-Y. Reginster, F. Borgstrom e R. Rizzoli, a nome di ESCEO - Guida europea per la diagnosi e la gestione clinica dell'osteoporosi nelle donne in menopausa.
20. 5. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta - Analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
21. Individuazione dei criteri di Accesso alla Densitometria Ossea 2005 - ministro della salute.
22. Jehoon Lee, M.D. and Samuel Vasikaran, M.D. - Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis 2012, 32:105-112.
23. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014; 51:189.
24. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511-9.
25. Welten DC, Kemper HCG, Post GB, Van Staveren WA. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995;125:2802-13.
26. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6.
27. U.S. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; calcium and osteoporosis, and calcium, vitamin D, and osteoporosis.
28. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

29. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1637–42.
30. New SA, Robins SP, Campbell MK, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable intake and bone health? *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 142–51.
31. Department of Health. Nutrition and Bone Health: With Particular Reference to Calcium and Vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Report on Health and Social Subjects. Number 49. London: The Stationery Office, 1998.
32. Kai Ming Chan, Mary Anderson & Edith M.C. Lau - Exercise interventions: defusing the world's osteoporosis time bomb - *Bulletin of the World Health Organization* 2003, 81 (11).
33. 16. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. (2002) Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 30:836–841.
34. Helmut W. Minne per il Comitato di Consulenza Scientifica della IOF - Come l'attività fisica può aiutarci a sviluppare ossa più forti, proteggerle, prevenire cadute e fratture ed accelerare i processi riabilitativi.
35. F. Cosman & S. J. de Beur et. al. - Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis (2014) 25:2359–2381.
36. U.S. Food and Drug Administration. Indications and Usage for Alendronate. Available at:
http://www.drugs.com/pro/alendronate.html#i4i_section_id_70d431db-2122-4f01-b415-8091588eea97

37. Wuster C, Heilmann P. Bisphosphonates therapy in osteoporosis. Inhibition of trabecular perforation by aminobisphosphonate. *Fortschr Med* 1997; 115: 37-42.
38. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P et. al. - Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis - 2007 Sep;18(9):1211-8.
39. Deborah Grady, MD; Susan M. Rubin; Diana B. Petitti, MD et. al - Hormone Therapy To Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women - 1992;117(12):1016-1037.
40. Chiara de Waure, Maria Rosaria Gualano, Chiara Cadeddu, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi - Approccio terapeutico all'osteoporosi: efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili - 2011 - Italian journal of public health.
41. Adam L. Hersh, MD; Marcia L. Stefanick, PhD; Randall S. Stafford, MD - National Use of Postmenopausal Hormone Therapy Annual Trends and Response to Recent Evidence - 2004;291(1):47-53.
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
43. 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.
44. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:340-67.
45. Kleerekoper M. Osteoporosis prevention and therapy: Preserving and building strength through bone quality. *Osteoporos Int* 2006;17:1707-15.

46. Muchmore DB. Raloxifene: A Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) with Multiple Target System Effects. *The Oncologist* 2000;5:388-92.
47. 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;282:637-45.
48. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9):1441-52.
49. Tarantino U, Cerocchi I, Celi M, et al. Acido zoledronico, la nuova scelta terapeutica per l'osteoporosi. *G.I.O.T.* 2008;34:260-3.
50. Hamdy NA. Strontium ranelate improves bone microarchitecture in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 4:iv9-13.
51. EMA Ranelato di stronzio (PROTELOS®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.
52. 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(5):459-68.
53. Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia italiana del farmaco - Nuova restrizione nell'indicazione e raccomandazioni per il monitoraggio nell'uso di Protelos/Osseor (Ranelato di stronzio).
54. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. 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(5):2816-22.
55. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of longterm strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral

- fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(6):1687-95.
56. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. *Reumatismo* 2009;61(Suppl X).
57. European Medicines Agency. Forsteo. Summary of product characteristics. (Aggiornato al 2009). Disponibile online:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000425/WC500027996.pdf
58. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta 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(19):1434-41.
59. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30:312-21.
60. FDA -Medication Guide - FORTEO® (teriparatide) injection (updated 2013) Disponibile online:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088604.pdf>
61. European Medicines Agency - Preatact - EPAR summary for the public (2014) Disponibile online:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000659/WC500041338.pdf
62. 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(5):326-39.
63. Verhaar HJ, Lems WF. PTH-analogs: comparable or different? *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(2):e130-2.

64. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2010; 123 (10): 877-884.
65. Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, et al. The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: a population-based cohort study. *J Reumatol.* 2013; 40(9): 1-6.
66. Nicholls JJ, Brassill MJ et al. The skeletal consequences of thyrotoxicosis, *J Endocrinol*, 2012; 213: 209-221.
67. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) 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* 282(14):1344–1352.
68. 37. J. A. Cramer, D. T. Gold, S. L. Silverman, E. M. Lewiecki - A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis International* August 2007, Volume 18, Issue 8, pp 1023-1031.
69. Adami et al. - Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exper Rheum* 2010;28:561-70.
<https://defra-osteoporosi.it/>
70. AIFA - Modifiche alla Nota 79 di cui alla Determinazione del 7 giugno 2011, aggiornato al 2015. Disponibile online -
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determinazione_n._5_89-2015-Modifiche_alla_Nota_79.pdf
71. L. L. Schierbeck, Lars Rejnmark, Charlotte Landbo Tofteng et. Al. - Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial (2012). *BMJ* 2012;345:e6409.

72. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. (2011) Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 22: 395–411.
73. Nelson B Watts, Bruce Ettinger, Meryl S LeBoff - FRAX Facts - *Journal of Bone and Mineral Research* Volume 24, Issue 6, pages 975–979, June 2009.
74. FAQ - Il sito ufficiale del sistema FRAX: FRAX FAQ - <https://www.shef.ac.uk/FRAX/faq.aspx>
75. Adami S, Bianchi G, Brandi ML et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):561-70.
76. Foglio illustrativo – Prolia – aggiornato al 2015 - disponibile online: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_it.pdf
77. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
78. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2012;27:694–701. doi: 10.1002/jbmr.1479.

Ringraziamenti:

Questa ricerca è stata fatta in collaborazione con la dottoressa Shirley Erlich et. al. Inoltre, vorrei ringraziare i 46 MMG AUSL di IMOLA che hanno partecipato alla ricerca:

Ilario Albertazzi, Loretta Bacchilega, Alessandra Balducci, Andrea Barducci, Franco Beghini, Stefano Beghini, Anna Bertozzi, Leana Buscaroli, Vanni Buscaroli, Stefano Cassarani, Angelina Cerullo, Antonella Dagustin, Daniela D' Angelo, Shirley Ehrlich,

Sandra Falconi, Enrico Fedele, Carlo Filippone, Giacomo Gaddoni, Vittorio Gamberini, Sergio Gardelli, Giovanni Maria Gliozzi, Andrea Grilli, Felicetta Lanzoni , Lavinia Lincei, Gabriella Malavolta, Mauro Marocchi, Nerio Matteucci, Gian Franco Mirri, Alberta Naldoni, Daria Orselli, Saida Palestini, Lucia Palma, Luciano Palumbo, Mario Parenti, Antonietta Plazzi, Fabio Rizzoli, Massimo Roncassaglia, Roberto Senaldi, Claudio Servadei, Anna Maria Severino, Catia Spada, Giuliana Spadoni, Violana Suzzi, Enzo Veronese, Gualtiero Vitturini, Vincenzo Zirone.