
UNIVERSITÀ POLITECNICA
DELLE MARCHE

INDICE

1. INTRODUZIONE 4

2. L'OSTEOPOROSI 7

Eziopatogenesi 10
Osteoporosi secondaria 11
Fattori di rischio non modificabili 13
- Età e menopausa 13
- Sesso 15
- Familiarità 16
- Razza 16

Fattori di rischio modificabili 18
- Scarso apporto di calcio e vitamina D 18
- Scarso esercizio fisico ed immobilità 22
- Eccessiva assunzione di caffeina 22
- Fumo 23
- Diete non adeguatamente bilanciate 25
- Eccessiva assunzione di alcol 26
- Magrezza eccessiva 27

3. DIAGNOSI 28

Anamnesi ed esame obiettivo 28
Esami strumentali 29
FRAX 32
Esami di laboratorio 34

4. TRATTAMENTO *38*

Approccio non farmacologico all-osteoporosi *38*

Approccio farmacologico all-osteoporosi *44*

5. HEALTH LITERACY: IL RUOLO DELL-EDUCAZIONE DEL PAZIENTE NELLE MALATTIE CRONICHE *50*

6. HEALTH LITERACY IN TEMA DI OSTEOPOROSI: INDAGINE IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI AFFERENTI ALL-ESAME DI DENSITOMETRIA OSSEA COMPUTERIZZATA *53*

Materiali e Metodi *53*

Risultati 57

Discussione *61*

7. CONCLUSIONE *63*

8. BIBLIOGRAFIA *65*

Appendice 71

1. INTRODUZIONE

L'osteoporosi rappresenta una patologia cronica di altissimo interesse sociale. In Italia, il 23% delle donne oltre i 40 anni e il 14% degli uomini con più di 60 anni è affetto da osteoporosi. (Ministero della Salute, 2020).

L'osteoporosi è una patologia cronica caratterizzata da un processo di demineralizzazione ossea con conseguente aumentato rischio di frattura (SIOOMMMS, 2016), le così chiamate fratture da fragilità. Si associano ad aumento della mortalità, la quale nel caso del femore è del 5% al momento dell'evento, e del 15-20% a distanza di un anno.

Si stima che in Italia l'osteoporosi colpisca circa 5.000.000 di persone, di cui l'80% sono donne in post-menopausa. Inoltre le fratture si associano a disabilità dato che nel 20% dei casi si perde l'autonomia motoria con solo 30-40% dei pazienti che recupera lo stato funzionale antecedente alla frattura (Ministero della Salute, 2020).

È quindi evidente come sia una problematica che costituisce un costo importante per la sanità e per la società in generale.

Alla base della prevenzione delle patologie croniche dovrebbe essere presente la figura del medico come colui che informa e che può rappresentare un fattore fondamentale che entra in gioco prima che si manifesti la patologia. L'osteoporosi di fatto è una patologia potenzialmente prevenibile.

Le linee guida internazionali raccomandano ai medici di informare adeguatamente i pazienti sulle proprie condizioni e su come prevenirle. Questo lavoro di ricerca vuole approfondire un tema da non sottovalutare. Sono veramente informati i

pazienti? In un mondo di scienza che sembra aver detto abbastanza sull'osteoporosi, rimane necessario interrogarsi sul modo in cui informiamo i pazienti sulla propria patologia, e soprattutto domandarsi se stiamo facendo effettivamente tutto per prevenire una patologia con conseguenze devastanti come la disabilità e tutto ciò che essa comporta.

Il concetto di health literacy, revisionato più volte negli anni, considera sia il paziente che il medico come gli attori indispensabili della salute del paziente stesso. Da una parte il medico informa, e fa da guida al paziente su una determinata patologia e la sua prevenzione, mentre da una altra parte il paziente accoglie le informazioni e mette in atto i comportamenti che possono modificare in modo significativo il proprio stato di salute. Questi comportamenti possono riguardare abitudini alimentari, attività fisica, abolizione di fumo e alcool, assunzione quando necessario di supplementi, e trattamenti farmacologici.

È chiaro quindi che l'educazione che possiamo dare ai pazienti, li può rendere partecipi della propria salute, consapevoli sull'importanza della prevenzione e più collaboranti nell'aderenza ad un determinato trattamento e nell'assunzione di stili di vita più salutari.

Il nostro studio ha lo scopo di verificare quanto sono informati sull'osteoporosi i pazienti che si recano a fare l'esame di densitometria ossea (DEXA) presso L'ambulatorio Osteoporosi dell'Ospedale Santa Croce dell'Azienda ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord di Fano.

DEXA rappresenta il principale metodo per fare diagnosi di osteoporosi. Attraverso l'utilizzo di raggi x valuta la densità ossea (BMD).

Attraverso questo studio potremo osservare qual è la situazione attuale in termini di conoscenza dei nostri pazienti. Per valutare ciò utilizzeremo il questionario FOOQ nella versione in lingua Italiana, costituito da ventun domande e affermazioni che valutano la conoscenza dei pazienti. L'obiettivo è quello di comprendere quali sono le lacune nelle conoscenze dei pazienti sui fattori di rischio e gli stili di vita potenzialmente modificabili per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi. In questo modo potremo ottimizzare i metodi di comunicazione e definire forme di comunicazione più adeguate per informare più efficacemente.

Ci aspettiamo che i pazienti con una diagnosi nota di osteoporosi abbiano ricevuto l'informazione adeguata sui fattori di rischio e sullo stile di vita al momento della diagnosi, e di conseguenza siano più informati sull'osteoporosi rispetto a chi non ne è affetto.

2. L'Osteoporosi

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata da perdita di massa ossea, deterioro della microarchitettura dell'osso e fragilità ossea che risulta in diminuzione della forza ossea e aumentato rischio di frattura. (Brandi, 2016).

La formazione di osso inizia con una prima fase durante il periodo embrionario e viene definita come fase di modellamento. Consiste nella formazione dell'abbozzo dello scheletro formato da cartilagine e del suo accrescimento e maturazione successiva (Pontieri et a, 2010).

Attori fondamentali di questo processo sono le cellule osteoprogenitrici le quali sono cellule staminali pluripotenti localizzate in vicinanza delle superfici ossee. Queste cellule sono in grado di dare origine ad una progenie cellulare dalle quali si formeranno gli osteoblasti. In questo processo intervengono fattori di crescita come RUNX2/CBFA1 e la via di segnalazione WNT/B-catenina. Gli osteoblasti e le cellule di rivestimento procedono alla formazione delle proteine che costituiscono la matrice ossea, attraverso un processo denominato mineralizzazione (Robbins et al, 2010).

Alcuni ormoni quali gli estrogeni, il PTH, la vitamina D e leptina, così come citochine e certi fattori di crescita sono in grado di modulare l'attività degli osteoblasti. Quando gli osteoblasti vengono circondati da matrice ossea diventano osteociti. Questi ultimi hanno un ruolo nel controllo dei livelli di calcio e fosfato nel microambiente. (Robbins et al, 2010).

Gli osteoclasti, invece, sono le cellule responsabili del riassorbimento osseo. A regolare queste cellule sono le citochine, fattori di crescita, in particolare M-CSF, IL-1 e TNF. M-CSF ha un recettore presente sugli osteoclasti che attiva una via tirosinchinasica importante per la generazione degli osteoclasti (Robbins et al, 2010).

Una delle vie più importanti dell'omeostasi ossea prevede 3 fattori ed è rappresentata in Figura 1:

- RANK, un recettore transmembrana presente sui precursori degli osteoclasti che attiva NFKB, via fondamentale per la generazione e sopravvivenza degli osteoclasti.

- RANKL il quale è presente sugli osteoblasti e cellule stromali del midollo.

- OPG (osteoprotegerina) È un recettore decoy che lega RANKL inibendo il suo legame con RANK, e quindi l'attivazione di NFKB.

OPG viene prodotto in risposta alla via di segnalazione WNT/B-catenina. WNT è prodotto dalle cellule stromali del midollo. Lega successivamente recettori LRP5-6 sugli osteoblasti con attivazione di B-catenina e risultante produzione di OPG.

OPG e RANKL hanno compiti opposti, e questo permette attraverso l'esaltazione di una via o l'altra il riassorbimento o la formazione di osso. Sono comunque meccanismi strettamente legati, che si bilanciano in modo proporzionato, ovvero se gli osteoclasti degradano le proteine di mineralizzazione ossea, nel contempo si rilasciano molecole in grado di stimolare l'attività degli osteoblasti con conseguente rinnovamento dell'osso (Robbins et al, 2010).

È dunque evidente che si tratta di un meccanismo efficiente e dinamico che prevede l'integrazione di vari processi che si oppongono tra di loro ma che hanno come principale obbiettivo quello di mantenere una massa ossea adeguata.

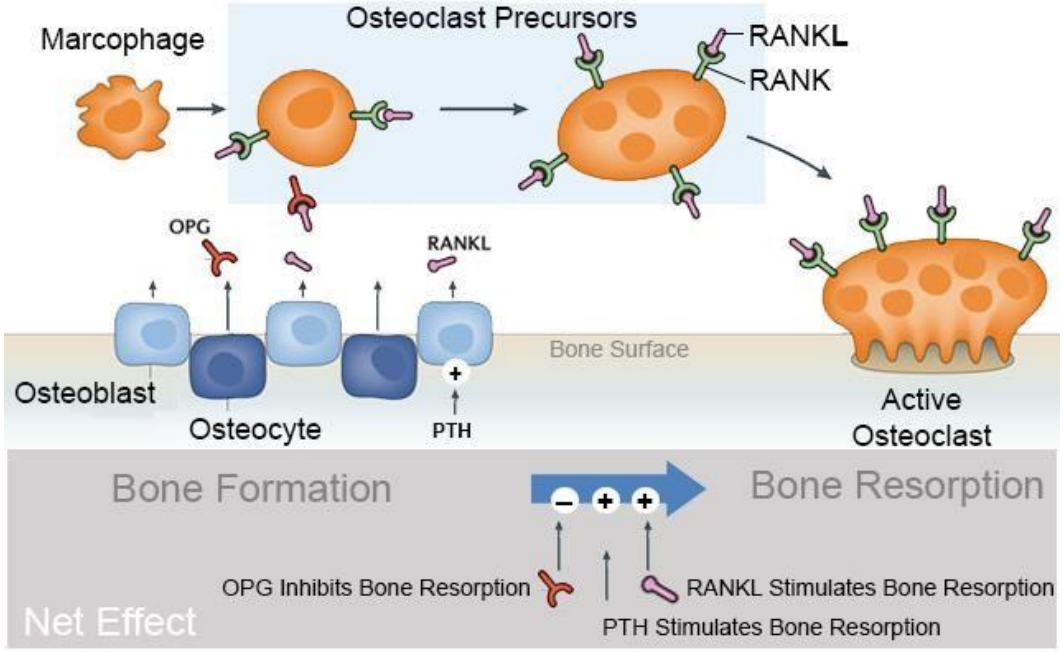


Figura 1: RANKL si lega a RANK con attivazione della via NFKB con conseguente riassorbimento osseo. OPG lega RANKL per inibire il suo legame con RANK, inibendo di conseguenza il riassorbimento osseo (https://www.orthobullets.com/basic-science/9010/bone-signaling-and-rankl)

Questi due processi devono verificarsi in equilibrio, infatti uno sbilanciamento verso il riassorbimento osseo risulterebbe in perdita ossea. Per rimodellamento si intende la fase nella quale i processi di riassorbimento osseo e formazione ossea mantengono la massa ossea dopo che lo scheletro ha raggiunto la sua maturità, e inizia probabilmente nelle zone sottoposte a maggior carico e microtraumi (Robbins et al, 2010).

Il riassorbimento osseo si verifica come risultato delle forze meccaniche (carico, attività muscolare) che tendono a deformare le nostre ossa. Inoltre, i livelli adeguati di calcemia vengono garantiti dal suddetto processo di riassorbimento a livello

osseo del calcio, affiancato al riassorbimento intestinale e renale del minerale. (Pontieri et a, 2010).

2.1 Eziopatogenesi

È una condizione patologica multifattoriale, dove partecipano fattori ambientali, genetici e costituzionali che contribuiscono a una alterazione della qualità architetturale dell'osso e soprattutto a una riduzione della massa ossea che predispone ad un maggior rischio di frattura definita anche spontanea perché avviene generalmente dopo traumi di minima entità. (Pontieri et al, 2010)

Alla base della patologia si trova il disequilibrio tra attività di riassorbimento da parte degli osteoclasti e l'attività di formazione ossea da parte degli osteoblasti, determinando un aumento della porosità corticale. L'osteoporosi risulta da un processo di demineralizzazione ossea iniziato molti anni prima e che si manifesta con fratture con l'avanzare dell'età (Rugarli et al, 2015).

È possibile distinguere due tipi di osteoporosi definite rispettivamente come idiopatica e secondaria, dove la prima è quella più frequente.

Per idiopatiche si intendono quelle forme di osteoporosi che non insorgono secondariamente a una patologia sottostante, come lo potrebbe essere ad esempio il morbo di Cushing, oppure che insorgono in corso di terapie che determinano fragilità ossea come effetto collaterale.

La forma idiopatica, che a sua volta si suddivide in senile, post-menopausale, e giovanile, riconosce come forma più frequente quella post-menopausale.

Infatti, siccome l'osteoporosi è più frequente nelle donne rispetto agli uomini, e oltre a ciò ha maggior incidenza dopo la menopausa, l'osteoporosi post-menopausale si riconosce come un'entità nosografica a sé stante (Pontieri et a, 2010).

Nella patogenesi dell'osteoporosi, un ruolo importante viene attribuito alla ridotta attività degli estrogeni e testosterone e all'alterazione senile del signalling di altri ormoni. Questi cambiamenti contribuiscono ad una riduzione della formazione di matrice ossea e del contenuto di calcio.

- **Osteoporosi secondaria**

Così definita perché si instaura nel contesto di una patologia sottostante, frequentemente di natura ormonale. Le patologie che possono causare osteoporosi secondaria sono riassunte in tabella 1.

Tabella VII - Elenco delle malattie associate ad osteoporosi.

Malattie endocrine	**Malattie renali**
Ipogonadismo Ipercortisolismo Iperparatiroidismo Ipertiroidismo Iperprolattinemia Diabete mellito tipo 1 e 2 Acromegalia Deficit GH	Ipercalciuria idiopatica renale Acidosi tubulare renale Insufficienza renale cronica
Malattie ematologiche	**Malattie neurologiche**
Malattie mielo- e linfoproliferative Mieloma multiplo Mastocitosi sistemica Talassemia Gammopatie monoclonali Anemia falciforme Emofilia	Parkinson Sclerosi multipla Paraplegia Esiti di ictus Distrofie muscolari
Malattie apparato gastro-enterico	**Malattie genetiche**
Epatopatie croniche Cirrosi biliare primitiva Morbo celiaco Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali Resezione gastro-intestinale Bypass gastrico Intolleranza al lattosio Malassorbimento intestinale Insufficienza pancreatica	Osteogenesi imperfetta Ehlers-Danlos Sindrome di Gaucher Glicogenosi Ipofosfatasia Emocromatosi Omocistinuria Fibrosi cistica Sindrome di Marfan Sindrome di Menkes Porfiria Sindrome di Riley-Day
Malattie reumatiche	**Altre malattie**
Artrite reumatoide Lupus eritematoso sistemico Spondilite anchilosante Artrite psoriasica Sclerodermia Altre connettiviti	Broncopneumopatia cronica ostruttiva Anoressia nervosa AIDS/HIV Amiloidosi Sarcoidosi Depressione

Tabella 1: Rossini et al. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi Reumatismo. 2016; 68 (1): 1-42

L'invecchiamento, così come le malattie che possono determinare osteoporosi secondaria sono considerati fattori di rischio non modificabili. Ci sono altri fattori di rischio non modificabili, legati a fattori intrinseci, coinvolti nella patogenesi dell'osteoporosi.

2.2 Fattori di rischio non modificabili

Si intendono quei fattori che possono aumentare in un individuo il rischio di sviluppare osteoporosi, e che non possono essere modificati in nessun modo dal soggetto stesso. Tra questi fattori troviamo l'età e la menopausa, la razza bianca, il sesso femminile e la storia familiare di frattura.

2.2.1 Età e menopausa

Lo screening per osteoporosi attraverso l'utilizzo di densitometria ossea DEXA viene consigliato a partire dai 65 anni di età secondo le raccomandazioni dell'USPSTF, infatti l'età rappresenta uno dei principali fattori di rischio per l'osteoporosi. Anche le donne che sono più giovani ma con altri fattori di rischio devono essere sottoposte a screening attraverso DXA (U.S. Preventive Services Task Force, 2011).

Secondo la valutazione di rischio FRAX, la probabilità di frattura a dieci anni per una donna con più di 65 anni bianca è di 9,3% *(shef.UC.uk/FRAX).* Questo senza considerare fattori di rischio aggiuntivi.

Con l'aumentare dell'età gli osteoblasti presentano già un potenziale replicativo e biosintetico ridotto rispetto agli osteoblasti di individui più giovani. Lo stesso si verifica anche nelle proteine della matrice extracellulare le quali stimolano la capacità mitogena delle cellule osteoprogenitrici e l'attività di sintesi degli osteoblasti (Robbins et al, 2010).

La patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale è un processo complesso e multifattoriale. Un fattore determinante è rappresentato dal calo di estrogeno all'arrivo della menopausa. Questo determina l'instaurarsi di uno sbilanciamento che favorisce il riassorbimento osseo ed esita in ossa via via più fragili.

La riduzione dei livelli di estrogeno determina l'aumento delle citochine infiammatorie prodotte dai monociti del sangue e dalle cellule del midollo osseo.

Più precisamente, sia sugli osteoclasti che sugli osteoblasti si trovano dei recettori per l'estrogeno. Il legame dell'ormone a questi recettori, e soprattutto alle cellule stromali del midollo modula la produzione di numerose citochine. In particolare, un deficit di estrogeno determina una maggior produzione di IL-1 ed IL-6 e TNFalfa da parte delle cellule osteoblastiche, monocito-macrofagiche e le cellule stromali del midollo osseo (Rugarli, 2015). Le citochine aumentano RANKL e riducono l'espressione di OPG con conseguente aumento dell'attività degli osteoclasti. (Robbins et al, 2010).

Tutto ciò risulta nell' assottigliamento e diminuzione delle trabecole dell'osso spongioso.

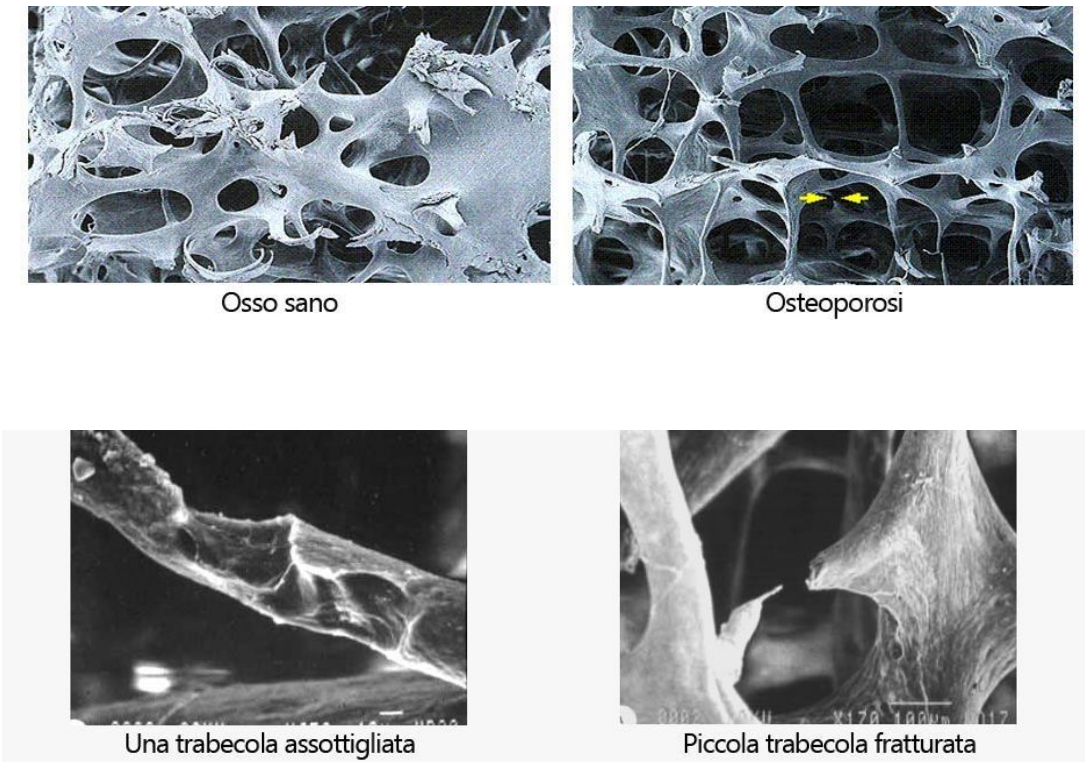


Figura 2: sopra, osso sano e osso con osteoporosi. Sotto, trabecola assottigliata e trabecola fratturata. Prof.ssa Carlina Albanese (http://www.radiologia-sapienza.it/MOC.html)

Il riassorbimento osseo aumenta del 90% rispetto alla fase pre- menopausale, mentre la formazione di osso aumenta solo del 45% (Garnero P et al, 1996). Questo sbilanciamento comporta la perdita di massa ossea. Il riassorbimento osseo, determina il rilascio di calcio extracellulare il quale viene escreto in gran parte in modo compensatorio con le urine (Young e Nordin, 1967), per evitare l'ipercalcemia. Inoltre si inibisce il riassorbimento di calcio a livello intestinale e si ha parziale soppressione della produzione di PTH dalle paratiroidi (Riggs et al, 1998).

2.2.2 Sesso

Secondo il Ministero della Salute, In Italia, si stima che l'osteoporosi colpisca circa 5.000.000 di persone, di cui l'80% sono donne in post menopausa (salute.gov.it).

Non ostante la prevalenza dell'osteopenia e osteoporosi sia simile in entrambi i sessi, sembra che ci siano differenze nell'età di insorgenza di esse tra i due sessi (NHANES, 2005), essendo più precoci nella donna.

Nelle donne, infatti la prevalenza di osteopenia aumenta velocemente quando hanno raggiunto i 60 anni, e quella dell'osteoporosi si triplica all'età di 70 anni. Negli uomini, le prevalenze di osteopenia e quella dell'osteoporosi sono rispettivamente aumentate e duplicate all'età di 80 anni (Alswat, 2012).

Uno studio ha dimostrato una perdita di osso media in 4 anni pari a 0.2-3.6% negli uomini, mentre per le donne era 3.4-4.8% (Hannan et al, 2000).

Alcuni studi suggeriscono che le differenze tra i due sessi siano evidenti già durante la pubertà quando si ha il processo di sviluppo del picco di massa ossea.

Uno studio di Bonjour et al, del 1991, ha valutato la densità ossea tramite DEXA per cercare eventuali differenze a livello del collo del femore, colonna lombare e diafisi femorale tra maschi e femmine in età puberale. I maschi rispetto alle femmine hanno mostrato un ritardo di densità ossea a livello della colonna lombare. Questo ritardo, viene compensato da una densità ossea significativamente maggiore

rispetto alle femmine una volta raggiunti i 18 anni. Gli stessi risultati si sono osservati per la densità della diafisi femorale. Questo sembra essere legato alla riduzione di massa ossea che avviene nella donna dopo i 15 anni. La densità ossea a livello del collo del femore invece non ha mostrato differenze significative.

2.2.3 Familiarità

Sembra che uomini e donne con storia familiare di frattura siano a maggior rischio di avere fratture. Soggetti che quindi hanno avuto padre o madre con fattura di polso sembrano essere più predisposti a fratture, che peraltro sono specifiche in sede, il che vuol dire che una storia familiare di frattura di polso si associa nel soggetto a maggior rischio per frattura di polso, e non ad esempio, per frattura di bacino. Questa predisposizione non sembra essere associata al BMD, come lo suggerisce lo studio di Fox et al, 1998.

2.2.4 Razza

Le donne bianche sono più a rischio di fratture rispetto alle donne afro-americane ed asiatiche.

Alcuni studi epidemiologici indicano che le donne afro-americane hanno BMD significativamente maggiore rispetto alle donne bianche, indipendentemente dal peso corporeo. Si pensa che questo possa contribuire ad un minor rischio di fratture nelle donne afro-americane. (Cauley, 2011).

Un altro fattore che si pensa possa contribuire ad un rischio minore tra le afro-americane, è l'asse bacino- femorale, infatti più è lungo questo asse maggiore è il rischio di frattura di femore. Questo asse tende ad essere minore tra gli afro-americani ed asiatici, anche dopo correzione di altezza.

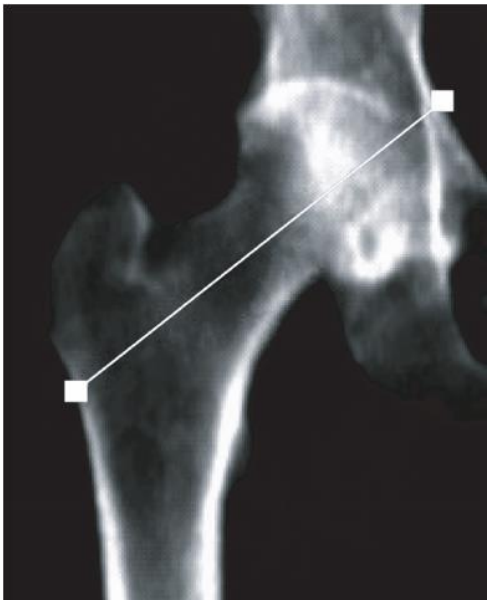


Figura 3: asse bacino-femore. (https://www.researchgate.net/figure/Hip-axis-length-HAL_fig2_271578392)

Il BMD areale integra le dimensioni dell'osso con il suo spessore e vera densità volumetrica ed è un fattore variabile tra diversi gruppi etnici e razziali. Questo valore risulta simile tra bianchi ed asiatici. Non ostante ciò, tra le donne cinesi si è visto come hanno maggior spessore trabecolare e densità ossea. Questo suggerisce che gli asiatici hanno un rischio di frattura minore (Cauley, 2011).

2.3 Fattori di rischio modificabili

Le fratture non dovrebbero essere considerate come eventi di norma legati all'invecchiamento.

Nonostante la genetica sia un fattore determinante nella formazione di massa ossea, è di fondamentale importanza anche evidenziare quanto possano essere determinanti le azione che un individuo può intraprendere lungo il decorso degli anni per garantire ed ottimizzare la sua salute ossea. (Grafico 1)

Lo scheletro è in costante cambiamento durante la nostra vita. Certe fasi, come vedremo, saranno determinanti nella quantità di massa ossea che ci porteremo avanti negli anni, e che l'organismo stesso proverà a mantenere, considerando però che fisiologicamente un calo di massa ossea sarà inevitabile.

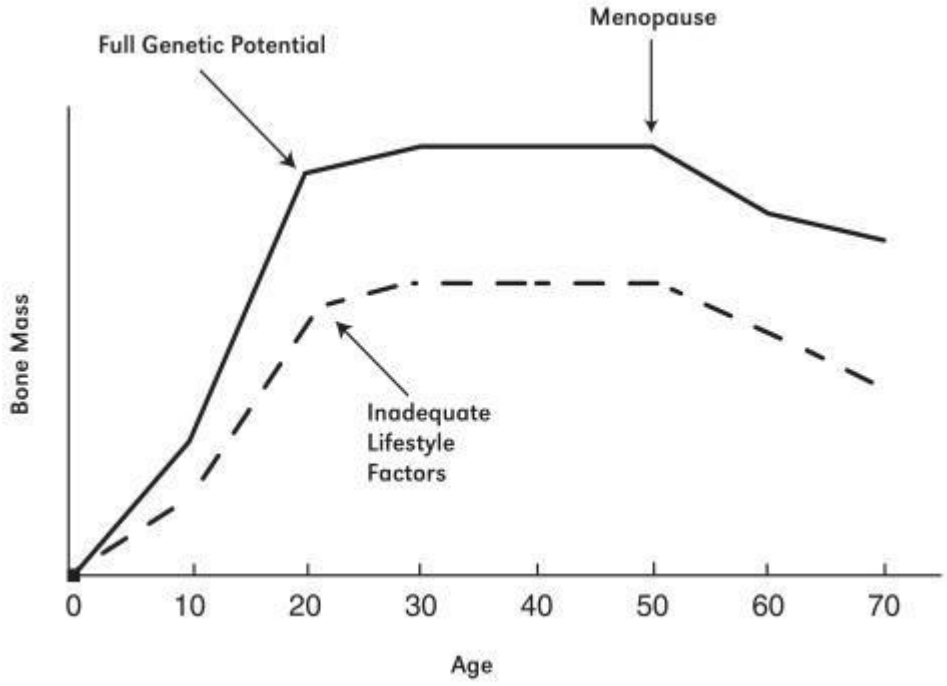


Grafico 1: mostra l'influenza di uno stile di vita inadeguato nel determinare il picco di massa ossea

2.3.1 Scarso apporto di calcio e vitamina D

Nella popolazione Italiana l'apporto di calcio giornaliero risulta insufficiente, soprattutto negli anziani.

Sempre che sia possibile, si preferisce la sua assunzione attraverso l'alimentazione, altrimenti è opportuno introdurre una corretta supplementazione con valori attorno a 500-600 mg/die di calcio.

Secondo le Linee Guida Italiane per l'osteoporosi e le patologia metaboliche dell'osso la dose raccomandata di calcio va dai 900 ai 1500 mg/die, a seconda della

fase della vita. Per la vitamina D la dosi giornaliera è tra 500-800 UI/die). (SIOMMMS, 2016).

	Ca * mg/die
Bambini	
1-6 anni	800
7-10 anni	1000
Adolescenti	1200
Adulti	
Fino a 29 anni	1000
30-60 anni	800
Anziani	1000
Gravidanza e allattamento	1200
Menopausa	1200-1500

Tabella 2: * LARN; # Assunzione media raccomandata di calcio nelle diverse fasce di età. Fonte: Food and Nutrition Board

Molti autori hanno evidenziato l'importanza di una sufficiente assunzione di calcio e vitamina D fin dalla nascita per garantire un picco di massa ossea e diminuire il rischio di fratture.

I neonati prematuri tendono ad avere un minor contenuto minerale osseo in età adulta, verosimilmente associato alla tendenza di questi bambini ad essere più piccoli per la loro età (Fewtrell et al. 1999, Bowden et al. 1999). Anche un basso peso alla nascita è stato correlato ad un minor contenuto di massa ossea dopo (Yarbrough et al. 2000, Antoniades et al. 2003).

L'assunzione di calcio gioca un ruolo fondamentale in fase di adolescenza, che risulta determinante per il raggiungimento di un picco di massa ossea ottimale. È opportuno dire che maggiore sarà il picco di massa ossea raggiunto a fine adolescenza, maggiore sarà la resistenza dell'individuo alla perdita di massa ossea che avverrà nel corso della propria vita.

Durante l'adolescenza l'aumento di massa ossea è prevalentemente dovuto all'aumento dell'osso in lunghezza e dimensione, per i processi di accrescimento (Katzman et al. 1991). Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea, generalmente si mantiene un equilibrio tra riassorbimento e neoformazione ossea, risultando quindi nel mantenimento de la massa ossea raggiunta nell'adolescenza tardiva.

Questo equilibrio però inizia a modificarsi a partire dei 40 anni, con una progressiva perdita ossea soprattutto a livello osso trabecolare (colonna). All'arrivo della menopausa, quindi attorno ai 50 anni inizia un rapido decremento della massa ossea. Durante questo periodo entrambi i sessi possono perdere 25% di massa ossea. Questa perdita prosegue dopo i 70 anni. (Riggs et al. 2002).

La vitamina D deriva in gran parte dall'esposizione al sole della cute, a livello della quale le radiazioni UVB convertono il 7-deidrocolesterolo a pre-vitamina D3, che alla temperatura corporea isomerizza a vitamina D3 (o colecalciferolo). Essa si deposita nel tessuto adiposo e la quota che si libera viene immediatamente convertita nel fegato in 25(OH)D, le cui concentrazioni sieriche rappresentano un preciso indicatore dei depositi di vitamina. La 25(OH) D viene convertita nel metabolita attivo 1,25(OH)2 D soprattutto nel rene nell'ambito di un meccanismo omeostatico che coinvolge i livelli sierici di PTH, calcio e fosforo (Adami et al, 2011).

Molte popolazioni soprattutto all'arrivo della stagione invernale sono scarsamente esposti alla luce del sole, compromettendo i livelli di vitamina D (SIOMMMS, 2016). Altre fonti di vitamina D sono il tuorlo dell'uovo, pesce, fegato e supplementi (NOF, 2010).

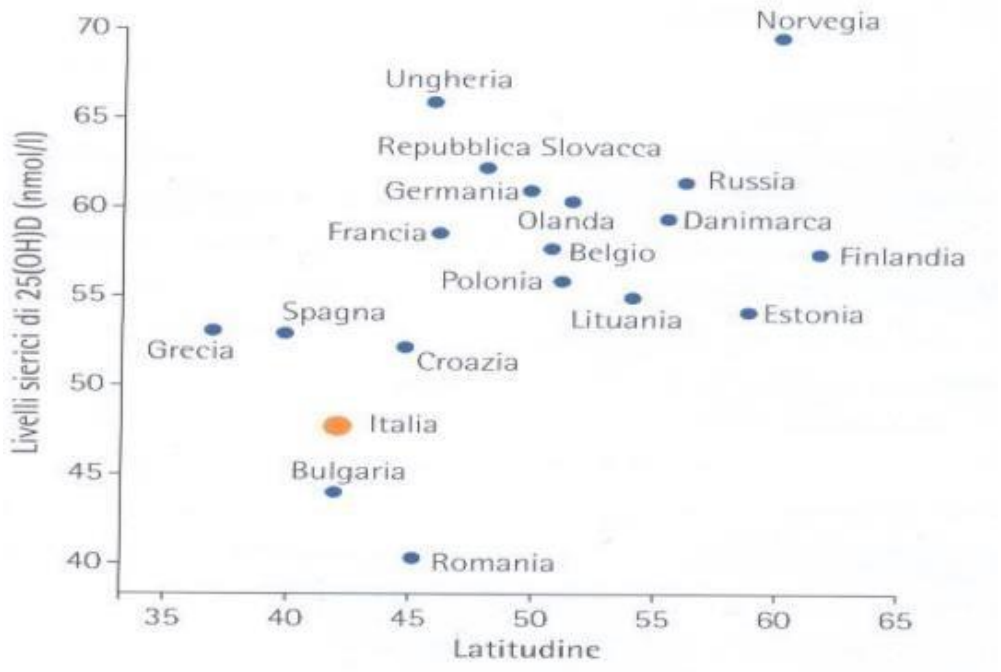


Grafico 2: livelli sierici di vitamina D nei paesi Europei (Kuchuk et al J Bone Miner Res.

2009)

Se si vuole verificare se una persona presenta deficit di vitamina D ed attuare una terapia con supplementi è necessario il dosaggio di 25-idrossi- vitamina D. Di seguito si mostrano i valori di riferimento:

Stato vitaminico D	Concentrazione 25(OH)D
NORMALE	≥ 30 ng/ml
INSUFFICIENTE	12-30 ng/ml
CARENTE	< 12 ng/ml

Tabella 3: diagnosi di ipovitaminosi (Holick N, 2007)

Generalmente, il dosaggio di vitamina D si fa quando sospettiamo un malassorbimento, oppure in caso di nota diagnosi di tale (malattia celiaca, morbo di chron, ecc), per approfondire la diagnosi di osteoporosi, per soggetti scarsamente esposti alla luce del sole, o che assumono particolari farmaci (antiepilettici, rifampicina, glucocorticoidi, iperico, HAART) oppure per fare diagnosi differenziale con miopatie periferiche (Holick N, 2007).

In pagina 30 della presente tesi si approfondisce sul ruolo del calcio nell'omeostasi ossea, e sul suo assorbimento.

2.3.2 Scarso esercizio fisico ed immobilità

Molti sono gli studi che suggeriscono come la sedentarietà sia un fattore di rischio per l'osteoporosi. È nota infatti l'importanza dell'esercizio fisico, in particolare quello con carichi progressivi, spesso efficace quando svolto dentro un programma di allenamento che integra anche esercizi ad alta intensità.

L'immobilità determina anche perdita di massa muscolare, predisponendo a maggior rischio di cadute e disabilità, le quali sono strettamente legate alle fratture da fragilità. Spesso, si instaura nell'anziano un circolo vizioso che è correlato purtroppo, ad elevata mortalità.

In pagina 34 approfondiamo l'esercizio fisico tra gli approcci non farmacologici all'osteoporosi.

2.3.3 Eccessiva assunzione di caffeina

Valori superiori a 300 mg/die di caffeina, soprattutto in pazienti anziani, che di per sé assumono poco calcio, stimolano la calciuria (Zini, 2015).

La caffeina possiede una struttura similare all'adenosina, un messaggero che si lega a specifici recettori cellulari. L'adenosina è prodotta a partire dall'adenosina monofosfato (AMP) ed aumenta quindi quando i fabbisogni energetici della cellula aumentano.

Un ruolo riconosciuto dell'adenosina è quello di fungere da mediatore nel controllo del feedback tubuloglomerulare a livello renale (Osswald et al. 1991). La caffeina agisce come antagonista dell'adenosina legando i suoi recettori e determinando una maggior escrezione di calcio, ma anche di magnesio e cloruro di sodio dopo almeno 3 ore dall'assunzione (Massey e Whiting, 2008).

Uno studio ha fatto una correlazione tra assunzione di caffeina e T-score, suggerendo che c'è una correlazione negativa. Gli stessi risultati riguardano anche la nicotina. L'assunzione di caffeina è stata valutata in base al numero di caffè, tè e bevande gassate che il soggetto assumeva. I risultati mostravano che i soggetti con osteoporosi significativamente assumevano più caffeina, rispetto a chi non ne era affetto (Ibrahim et al, 2019).

2.3.4 Fumo

Il fumo rappresenta un fattore di rischio per l'osteoporosi. Determina infatti cambiamenti nel BMD indipendentemente dall'età, e del sesso. Aumenta il rischio di fratture vertebrali e periferiche in entrambi i sessi.

Soggetti fumatori tendono ad avere un BMD più basso rispetto ai non fumatori. Questo è valido sia per anziani, che per soggetti più giovani e sembra essere un risultato indipendente dall'età, BMI ed esercizio fisico.

Per quanto riguarda la patofisiologia del fumo e l'osteoporosi, sono numerosi i meccanismi che sembrano essere coinvolti nell'alterazione del metabolismo osseo da parte del fumo.

Il fumo di sigarette può alterare il metabolismo degli ormoni calciotropi. Inoltre, c'è da considerare che i fumatori in generale tendono ad avere uno stile di vite poco salutare, con presumibilmente scarso apporto alimentare di calcio e vitamina D, e scarso esercizio fisico. Tutto ciò contribuisce alle alterazioni degli ormoni calciotropi ed in generale al decremento della salute ossea. Infatti, consegue uno scarso assorbimento di calcio a livello intestinale, e successivo riassorbimento osseo (Yoon et al, 2012).

Il fumo determina uno squilibrio nella produzione, metabolismo e legame dell'estradiolo, principale ormone sessuale estrogeno. Si ritiene che ci siano vari meccanismi attraverso i quali il fumo possa determinare l'alterazione della produzione e metabolismo dell'estrogeno:

- La nicotina e il suo metabolita cotinina riduce la produzione di estrogeno attraverso l'inibizione reversibile dell'enzima aromatasi (Barbieri et a, 1986).

- In entrambi i sessi, il fumo stimola il metabolismo epatico dell'estradiolo (Cassidenti et al, 1990) attraverso 2□ idrossilazione, portando alla conversione irreversibile dell'estrone a 2-metossiestrone, un metabolita inattivo. (Michnovicz et al, 1989; Michnovicz et al, 1986).

- I fumatori hanno maggior concentrazione sierica di SHBG (sex-hormone binding globulin) rispetto ai non fumatori, potenzialmente riducendo i livelli di estradiolo libero (Daniel et al, 1992; Cassidenti et al, 1990).

Il risultato di queste alterazioni metaboliche è un deficit di estrogeno, una menopausa più precoce, ed una scarsa risposta nei livelli sierici di estradiolo all'assunzione di estrogeni orali.

Un altro meccanismo che può spiegare l'associazione fumo- osteoporosi è l'alterazione che il fumo determina nel metabolismo dei glucocorticoidi (Rubin e Warner, 1970). Un eccesso di glucocorticoidi può influenzare direttamente il metabolismo dell'osso attraverso l'alterazione dell'attività degli osteoblasti ed osteoclasti. Possono anche avere un effetto indiretto attraverso l'alterazione del metabolismo degli ormoni gonadici, compromissione dell'assorbimento gastrointestinale di calcio, e difetti nel riassorbimento di calcio a livello dei tubuli renali (Weinstein et al, 1998; Oakley et al 2009).

Il fumo può avere effetti nell'osteogenesi, sui sistemi RANK-RANKL-OPG, nel metabolismo del collagene e l'angiogenesi dell'osso (Ma et al, 2010).

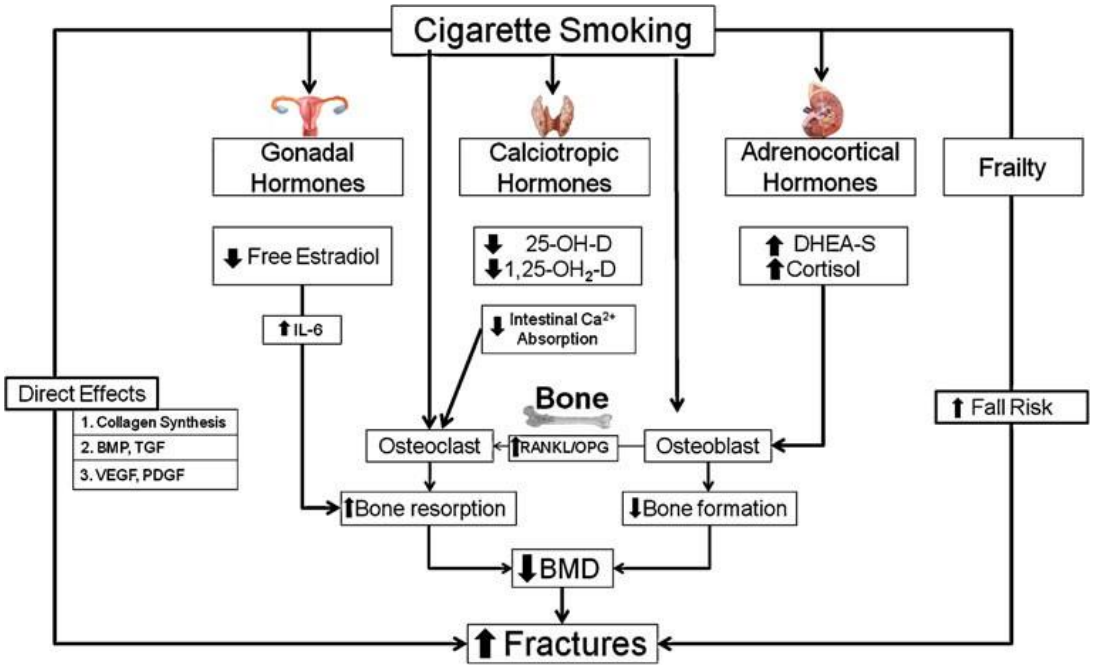


Figura 4: Schema dei principali meccanismi con cui il fumo aumenta il rischio di fratture. Fonte: Yoon et al, 2012

2.3.5 Diete non adeguatamente bilanciate

Abbiamo già descritto l'importanza di un adeguato apporto di calcio con la dieta. Anche l'apporto proteico riveste un ruolo importante nel mantenimento della salute ossea.

La quantità di proteina consigliata è tra 0,8g- 1 g/kg al giorno.

Si raccomanda un'assunzione adeguata per garantire il mantenimento della matrice ossea. Le proteine sono anche fondamentali per la formazione dell'ormone IGF-1, in grado di aumentare i livelli di calcitriolo attraverso la sua sintesi e di stimolare l'assorbimento del fosforo a livello renale (Rizzoli et al, 2014).

Studi suggeriscono che la supplementazione proteica insieme ad esercizio fisico di resistenza esita in grandi benefici per la massa muscolare e la forza, (Tarantino et al, 2017), con conseguente minor rischio di cadute.

Altri micronutrienti:

Recenti studi mostrano modesta evidenza a favore di micronutrienti, e come essi possano contribuire al rafforzamento della massa muscolare e ossea. Alcuni di essi sono beta-alanina, creatina, fluoridi, vitamina E, magnesio, vitamina K2, leucina, acidi grassi a catena corta, potassio, vitamina B6, B9 e B12, vitamina C, zinco (Iolascon et al, 2016).

2.3.6 Eccessiva assunzione di Alcol

Uno studio di Pumarino et al. 1996, ha valutato lo scheletro in maschi che hanno fatto uso continuativo di alcool e maschi che ne hanno abusato in modo intermittente. I risultati hanno dimostrato la presenza di osteopenia nel collo del femore, e non la colonna, suggerendo quindi una specificità di sede. In più, si è visto che il tipo di abuso di alcool era meno importante rispetto alla durata dell'abuso.

L'abuso alcolico cronico è stato associato in passato con malnutrizione (Lieber, 2003) e il conseguente calo di peso corporeo è un fattore di rischio noto per basso BMD (Tomlinson and Morgan, 2013).

È plausibile inoltre, che un alcolista possa soffrire di carenza di micronutrienti, calcio, vitamina D, che sono fondamentali per la salute ossea.

Nonostante l'ipomagnesiemia sia la deficienza più comune legata all'abuso di alcool, anche l'ipocalcemia con ipercalciuria, l'ipofosfatemia e l'ipokaliemia accadono frequentemente, e sono legati ai difetti a livello tubulare renale (De Marchi et al, 1993; Decaux et al, 1980; Elisaf et al, 1995). A sua volta il deficit di magnesio, è un fattore noto per la perdita ossea, risultando in ipocalcemia, secrezione di PTH compromessa, e basse concentrazioni sieriche di 1,25-

diidroxivitamina D, i quali sono tutti osservati nell'abuso cronico di alcool. (De Marchi et al, 1993).

2.3.7 Magrezza eccessiva

Sono numerosi gli studi che evidenziano una correlazione positiva tra peso corporeo e BMD, identificato attraverso DEXA. Un peso corporeo maggiore rappresenta un fattore protettivo contro le fratture.

Alcuni studi hanno dimostrato che un minor peso corporeo si associa ad un maggior rischio di frattura a livello di femore e avambraccio. Al contrario, in donne in post menopausa un BMI maggiore si è associato ad un minor rischio di frattura del femore. Nonostante questa nota associazione, studi più recenti evidenziano che l'obesità può essere associata a maggior rischio di frattura dell'omero e della gamba, mentre contrariamente rappresenta, come già menzionato, un fattore protettivo per frattura di femore ed avambraccio. (Mpalaris et al, 2015).

3. DIAGNOSI

3.1 Anamnesi ed esame obiettivo:

L'incontro iniziale col paziente deve prevedere una anamnesi accurata che indaghi la presenza di fattori di rischio per osteoporosi. Sarà importante chiedere se c'è storia familiare di osteoporosi e/o fratture da fragilità, fratture previe, stile di vita. Indagare sulle abitudini alimentari ci permetterà di ipotizzare carenze nutrizionali che compromettono la salute ossea.

Anche l'anamnesi farmacologica è fondamentale, per identificare eventuali terapie che influenzano negativamente sul metabolismo osseo, e se svolge o meno qualche attività fisica. Nelle donne dovremmo indagare la durata della produzione ovarica di estrogeno e nell'uomo eventuali indicatori di ipogonadismo.

All'esame obbiettivo potremmo valutare la postura del paziente, cercare segni di cifosi della colonna toracica, protrusione dell'addome, abbassamento di altezza (Fig.6), che ci permettono di ipotizzare la presenza di deformità vertebrali. (Tarantino et al, 2015).



Figura 5: a sinistra postura normale; a destra: postura cifotica con addome protruso. (https://www.bauerfeind.it/it_it/approfondimenti/diagnosi-e-terapia/osteoporosi/cifosi-gobba-della-vedova/)

3.2 Esami strumentali:

- **Esame radiografico convenzionale:**

Un esame radiografico della colonna permette di identificare fratture vertebrali. Spesso sono asintomatiche e predispongono allo sviluppo di ulteriori fratture da fragilità (Lunt et al, 2003)

Dobbiamo valutare eventuali anomalie morfologiche vertebrali attraverso analisi morfometrica in proiezione laterale. Prevede l'utilizzo di un metodo semiquantitativo per misurare le altezze anteriore, media, e posteriore dei corpi vertebrali dorsali e lombari e lo possiamo fare tramite radiografia convenzionale o direttamente con DEXA.

Un decremento di una delle suddette altezza superiore al 20%, documenta la presenza di frattura. (Genant et al, 1993).

La morfometria vertebrale viene impiegata quando siamo di fronte a paziente che lamenta dolore alla schiena acuto che peggiora in ortostatismo e non migliora col passare del tempo, se il paziente ha alto rischio per frattura da fragilità. È opportuno farla anche in caso di dolore di schiena cronica senza apparente causa spiegabile, in paziente che ha storia di frattura da fragilità, così come in paziente con riduzione dell'altezza superiore a 4 cm rispetto alla sua altezza massima, oppure di 2 cm rispetto all'ultimo controllo (*Briot* et al, 2012).

- **DEXA**

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) è il metodo utilizzato per valutare il BMD o densità minerale ossea, che stima la forza ossea (Johnell e Kanis J, 2005).

La valutazione del BMD deve essere considerato come screening in donne con più di 65 anni, oppure donne più giovani che presentano uno o più fattori di rischio.

Sarà inoltre fondamentale per valutare anche la risposta alla terapia in paziente con diagnosi nota di osteoporosi (Kling et al, 2014).

Più precisamente, per quanto riguarda le donne sotto ai 65 anni, la Società Nord Americana di menopausa considera che è opportuno fare screening a donne con 50 anni o più che abbiano uno o più fattori di rischio. Tra questi troviamo:

- L'assunzione di più di due bevande alcoliche al giorno
- Artrite reumatoide
- Fumo
- Storia familiare di frattura del bacino
- Corporatura molto magra con BMI inferiore a 21 kg/m2
- Frattura pregressa dopo menopausa

L'USPSTF raccomanda lo screening per le donne tra 50 e 64 anni che abbiano un rischio di frattura uguale o maggiore a quello di una donna bianca di 65 anni con nessun ulteriore fattore di rischio. Questo equivale a un rischio di frattura a 10 anni di 9.3% per qualsiasi frattura calcolato con FRAX (Kling et al, 2014).

DEXA è un esame non invasivo di breve durata che prevede l'utilizzo di raggi x, e valuta in base alla diversa attenuazione dei fotoni che attraversano i tessuti, la composizione del corpo differenziando massa grassa, massa magra e massa ossea. L'immagine radiologica viene acquisita da un rilevatore presente nel braccio dell'apparecchiatura. Un software ci fornirà dei dati che possono essere espressi come contenuto minerale osseo (BMC) in g/cm o densità minerale ossea (BMD) in g/cm2.

Il paziente è posizionato sulla tavola scorrevole come si dimostra in figura 6 in modo che il braccio di emissione di raggi x colpisca il sito di interesse. I siti di misura si suddividono in centrali e periferici.

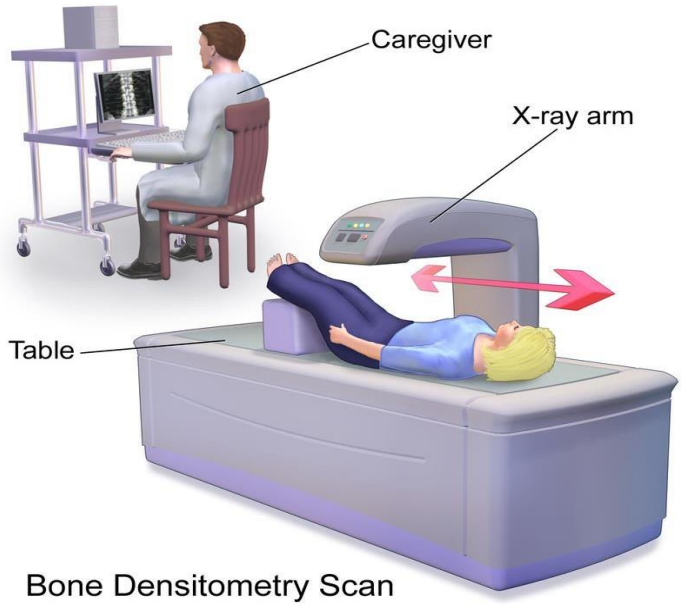


Figura 6: Macchinario DEXA. Fonte: Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014".

La colonna insieme al femore sono i siti di misura cosiddetti centrali. D'altro canto possiamo misurare il BMD a livello di avambraccio e calcagno, e sono entrambi siti detti periferici.

Questi siti di misurazioni non rappresentano l'esclusivo utilizzo di DEXA, di fatto si può fare una scansione total body per una valutazione globale di massa grassa, magra e ossea. Non rappresenta però la forma appropriata per fare diagnosi di osteoporosi (Amicosante et al, 2009).

I risultati della prova sono espressi in due punteggi (Amicosante et al, 2009):

1- **T- score:** rappresenta il BMD del soggetto rispetto alla media di BMD di una popolazione giovane sana dello stesso sesso. Viene espresso in deviazione standard (DS).

Il T-score può essere considerato:

- **Normale**: se >= -1.
  1 DS sotto la
  media
- **Osteopenia**: se < -1 e > -2,5
- **Osteoporosi**: se <= -2,5
  BMD sotto 2,5 DS sotto la media
- **Osteoporosi severa**: se BMD inferiore a 2,5 o più DS dalla media di picco di massa ossea del giovane adulto in presenza di una o più fratture per fragilità.

Esistono punteggi diversi a seconda del gruppo che viene utilizzato come riferimento, come nel caso di donne caucasiche o uomini ispanici.

2- **Z-score**: rappresenta il BMD individuale, sempre espresso in deviazione standard, in questo caso però, rispetto alla media di BMD di altri individui della stessa fascia di età, sesso e peso corporeo. Uno Z score sotto -2.0 è indicativo di osteoporosi severa. (Kling et al, 2014).

Le linee guida della Società Internazionale di Densitometria Clinica, raccomandano uso preferenziale dello Z-score, per valutare il BMD in donne dall'età di 20 anni fino alla menopausa (Kling et al, 2014).

3.3 FRAX

Si tratta di un algoritmo computerizzato sviluppato dal WHO. È complementare alla valutazione del BMD ed è stato elaborato come metodo per stimare il rischio di frattura osteoporotica maggiore a 10 anni (femore, vertebra, omero, polso) e la probabilità di frattura del femore a 10 anni (Kanis et al, 2011).

Tiene conto dei fattori di rischio e (non necessariamente) del BMD del femore.

I fattori di rischio che rientrano nell'algoritmo FRAX sono:

- Età
- BMI
- BMD del collo femorale
- Sesso
- Fratture pregresse
- Fratture dei genitori
- Fumo
- Alcool
- Glucocorticoidi
- Artrite reumatoide
- Osteoporosi secondaria

FRAX risulta in alcuni paesi un metodo che aumenta le opportunità di trattamento per paziente che hanno elevato rischio di frattura, non ostante non abbiano una diagnosi di osteoporosi sulle basi dell'esame DEXA.

Altri paesi invece utilizzano FRAX per discriminare quali soggetti sono candidati alla valutazione densitometrica (Abrahamsen, 2011)

Tra gli svantaggi che presenta FRAX è il fatto che non tiene in considerazione altri numerosi fattori di rischio, questo può rappresentare una limitazioni importante nella valutazione del rischio di frattura di soggetti con quadri clinici complessi

Un'altra limitazione è l'incapacità di utilizzare il BMD della colonna per stratificare il rischio di frattura vertebrale. Inoltre, sarebbe molto utile in pazienti con pregresse fratture di femore o con protesi di anca, dove il T-score non è un parametro affidabile. (Kanis et al, 2011)

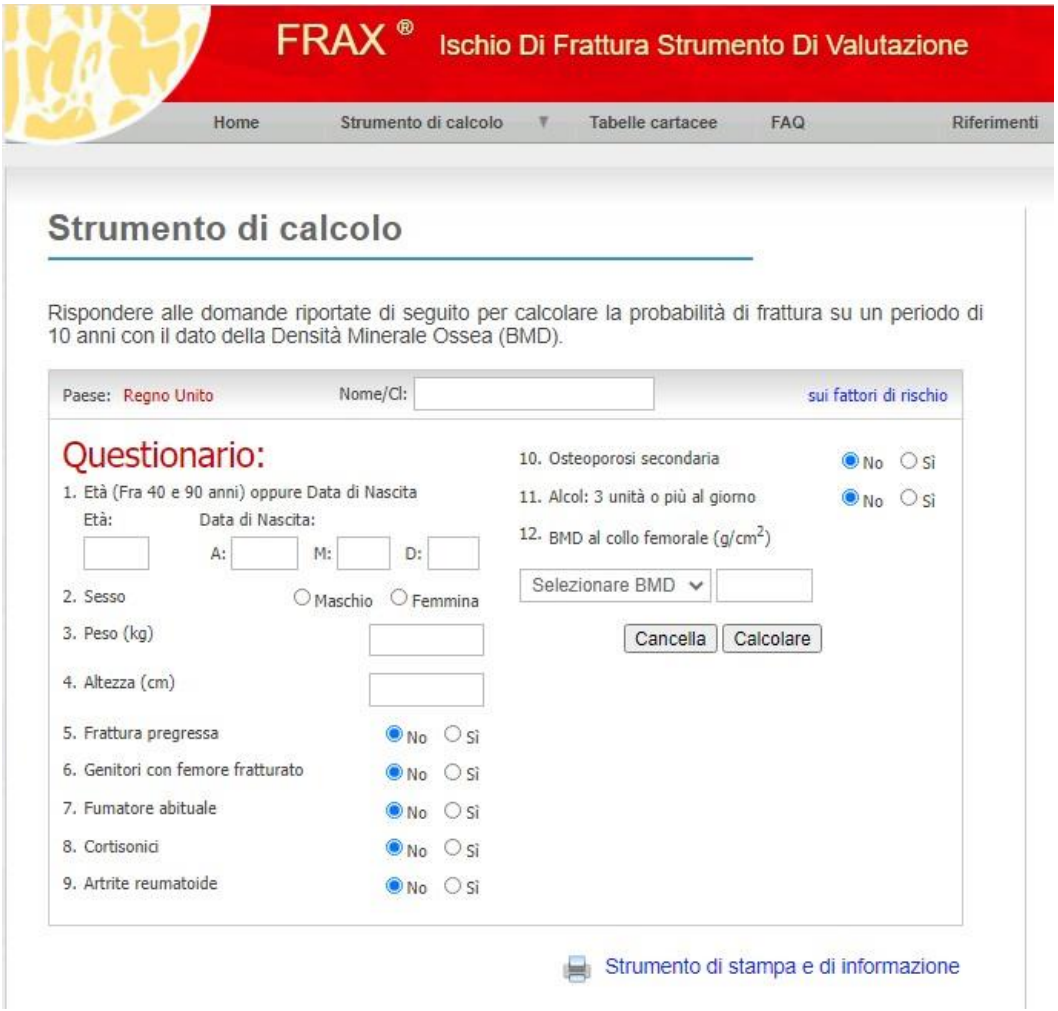


Figura 7: screenshot della pagina https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/

3.4 Esami di laboratorio

Siccome l'osteoporosi può essere l'espressione di cause secondarie, è importante prima di intraprendere una terapia per osteoporosi fare diagnosi differenziale con eventuali patologie, come il mieloma multiplo, osteomalacia, sindrome intestinali da malassorbimento, ipercalciuria idiopatica, ipogonadismo maschile, sindrome di Cushing, ecc. (Szulc e Delmas, 2008).

Gli esami di laboratorio possono consentire la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro e consentono di individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria. Inoltre sono

necessari per orientare le scelte farmacologiche e nel giudicare l'aderenza alla terapia.

Gli esami ematici si distinguono in esami di I e II livello (tabella 4)

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Protidemia frazionata
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 h
Esami di II livello
Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametazone
Testosterone totale nei maschi
Immunofissazione sierica e/o urinaria
Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)
Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e% di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

VES, velocità di eritrosedimentazione;
TSH, *thyroid stimulating hormone*.

Tabella 4: Rossini et al. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi Reumatismo. 2016; 68 (1): 1-42

È di grande utilità dosare parametri quali calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale. Questi parametri risultano nella norma nell'osteoporosi. (Rugarli, 2015)

Successivamente si può dosare il paratormone, lo stato vitaminico D e i marker di rimodellamento che si suddividono in marker di riassorbimento e quelli di neoformazione ossea: si presentano nella norma nell'osteoporosi, a differenza di ciò che si può osservare in patologie come l'osteomalacia, iperparatiroidismo o nell'osteodistrofia di paget.

I marker di neoformazione ossea sono la fosfatasi alcalina totale e ossea, l'osteocalcina, i peptidi del procollagene tipo I. Mentre i marker di riassorbimento

osseo sono l'idrossiprolina urinaria e telopeptidi C- e N- terminali del collagene tipo I (Rugarli, 2015).

Tabella 5: Esami di laboratorio e le condizioni associate ai risultati (Tarantino et al, 2015)

Esame	**Condizione associata**
Emocromo	Malignità e patologie infiammatorie
Elettroforosi delle proteine sieriche e catene leggere kappa e lambda libere	Mieloma multiplo
VES	↑ diagnosi differenziale di cause infiammatorie di deformità vertebrali
Calcio sierico	↑ iperparatiroidismo primario e altre cause di ipercalcemia ↓ iperparatiroidismo secondario, malassorbimento
Fosforo sierico	↑ insufficienza renale stadio IV ↑ iperparatiroidismo secondario renale ↓ malassorbimento
Fosfatasi alcalina	↑ osteomalacia, malattia di Paget
PTH sierico	↑ iperparatiroidismo
Creatinina sierica	↓ osteodistrofia renale
25-idrossivitamina D3	↑ intossicazione con vitamina D ↓ deficit di vitamina D; osteomalacia
Calcio urinario delle 24 h	↓ malassorbimento intestinale ↑ calcolosi urinaria
TSH	< 0.3 mU/L endogeno o da farmaco L-tiroxina è un fattore di rischio per fratture
Testosterone (uomo)	Ipogonadismo
Ab anti-transglutaminasi	Malattia celiaca

Cortisolo libero urinario	↑ ipersecrezione adrenergica
Triptasi sierica e N-metilistamina urinaria	↑ mastocitosi
Markers di riassorbimento osseo	Turnover osseo elevato, elevato rischio di frattura

4. TERAPIA

4.1 Approccio non farmacologico:

4.1.1. Nutrizione:

Assumere Calcio, e porre attenzione ai fattori che alterano il suo assorbimento o che stimolano la sua eliminazione:

Una dieta con un adeguato apporto di calcio rappresenta uno dei più importanti approcci alla prevenzione dell'osteoporosi. Come medici, è necessario educare il paziente sulla necessità di seguire una dieta bilanciata e sugli alimenti da prediligere per garantire un adeguato apporto di calcio.

Questa tabella mostra alcuni alimenti ricchi di calcio. Nonostante i latticini mostrano un contenuto di calcio maggiore rispetto agli altri alimenti, dobbiamo sempre tener conto che ci sono svariati fattori che influenzano l'assorbimento del calcio.

	Porzione	Fonte	Contenuto di Calcio in mg per 100 g di alimento
Latticini	250 g	250 g	120
	150 g	Yogurt	130
Frutta e verdure	200 g	Spinaci	117
Pesce	150 g	Spigola	95
Frutta secca	40 g	Nocciole	225
Altro	1 litro	Acqua minerale	150

Tabella 6. Fonte: 2020 Lecturio GmbH: Osteoporosis: Calcium Metabolism and Absorption (www.Lecturio.com)

Come vediamo nella tabella 6, il latte non è l'unica fonte di calcio, perciò si devono educare i pazienti sulle diverse fonti, con l'obiettivo di avere una dieta varia e nutritiva. Sardine, crostacei e molluschi, cicoria, cavoli, broccoli, indivia, bieta, semi di sesamo, aringa, soia, fichi, asparagi, farina di segale, mandorle, avena, amaranto in chicchi: sono alimenti che contengono buone fonti di **calcio**, insieme alle acque calciche, e che possono essere introdotti nell'alimentazione per soddisfare il fabbisogno di questo nutriente (Pastore, 2015).

Il bilancio di calcio, il quale viene mantenuto grazie all'equilibrio tra assunzione ed escrezione di calcio, è controllato dai seguenti ormoni:

- PTH: ormone paratiroideo

- Calcitriolo: ovvero la forma attiva della vitamina D (1, 25-diidroxicolefalciferolo; 1,25-(OH)2-D3)
- Calcitonina

Il **calcitriolo** stimola l'assorbimento di calcio attraverso un aumento del riassorbimento intestinale dello stesso. Il calcio viene incorporato nelle ossa grazie alla **calcitonina**, la quale ha un azione inibitoria sugli osteoclasti.

Contrariamente, invece il **PTH** estrae calcio dalle ossa attivando gli osteoclasti. Con l'avanzare dell'età, l'attività degli osteoclasti diventa predominante, risultando in un aumento del bilancio di calcio.

D'altra parte abbiamo che il deficit di vitamina D può essere determinato da una scarsa esposizione alla luce del sole. Questo ha come conseguenza, come sopraccitato, una riduzione del calcitriolo con scarso riassorbimento di calcio a livello intestinale ed escrezione di calcio a livello renale, comportando un bilancio negativo di calcio.

Indipendentemente dalla regolazione ormonale, alcuni alimenti, possono modificare in senso positivo o negativo l'assorbimento (DocMedicus Vitalstoff-Lexikon).

Fattori inibenti il riassorbimento di calcio:

- Acido oxalico presente nel rabarbaro, spinaci, cacao.
- Acido fitico nella crusca dei cereali
- Acido fosforico nella carne processata, formaggio spalmabile, bevande gassate
  Una proporzione dietetica ottimale calcio-fosfato è 1:1.0-1.2.
- Acido tannico nel caffè, tè nero
- Zuccheri, ed alcuni sostituti come il sorbitolo.
- Acidi grassi saturi di catena lunga, come l'acido stearico contenuto nel grasso animale e vegetale.

L’assorbimento invece è favorito dai seguenti fattori:

- Dosi singole di calcio distribuite lungo la giornata
- 1,25-diidroxicolecalciferolo (1,25-(OH)2-D3), il quale stimola la sintesi intracellulare di calbindine. Queste ultime si legano agli ioni calcio Ca2+ consentendone l'assorbimento.
- Carboidrati di assorbimento semplice come il lattosio
- Acido lattico
- Amminoacidi
- Fosfopeptidi della caseina

Escrezione di calcio:

Viene eliminato dall’organismo con le urine e le feci, ed in misura minore col sudore.

I reni sono importanti per l’omeostasi del calcio. L’eliminazione renale in condizioni fisiologiche equivale a meno di 4 mg/ kg di peso corporeo al giorno. L’escrezione di calcio renale risulta dalla filtrazione glomerulare e il riassorbimento tubulare, che sono passive nella parte prossimale e attiva distalmente. Questo riassorbimento viene controllato dal PTH, 1,25-(OH)-D3 e la calcitonina.

Fattori che promuovono escrezione di calcio renale:

- Una eccessiva assunzione di calcio, ad esempio da supplementi
- Caffeina, presente nel caffe, tè verde e nero.
- Sodio: 30-40mg di calcio per 2g di sodio alimentare si perdono nelle urine
- Eccesso di proteine
- Fosfati
- Alcool
- Acidosi cronica

Trattamento dell'ipovitaminosi D

La tabella 7 mostra alcuni schemi di trattamento dell'ipovitaminosi.

Se la carenza è definita dal riscontro di livelli di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml, per conseguire valori sicuramente superiori a 30 ng/ml, si dovrà somministrare agli adulti, nell'arco di alcune settimane, una dose cumulativa compresa tra 600.000 e 900.00 UI, in relazione al valore iniziale di 25(OH)D. (Adami et al, 2011).

Valore basale di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

Tabella 7: Dose terapeutica cumulativa e dose giornaliera di mantenimento (Adami et al, 2011)

In pazienti anziani con ipovitaminosi D severa (< 10 ng/ml) lo schema di supplementazione raccomandato è (Bischoff-Ferrari et al, 2005):

- Colecalciferolo (vitamina D3): 50,000 IU alla settimana per 8 settimane. Oppure 6000 IU/die
- Seguito da una terapia di mantenimento con 1500-2000 IU/die

Come alternativa si potrebbe fare uso di calcifediolo, preferito in caso di difetto della 25-idrossilazione, obesità, malassorbimento, e quando è necessario correggere velocemente l'ipovitaminosi per iniziare un trattamento anti-frattura (Cianferotti et al, 2015).

4.1.2. Attività fisica

Numerosi studi sottolineano l'importanza dell'esercizio fisico nella prevenzione dell'osteoporosi. Purtroppo, esiste controversia riguardo il tipo di esercizio fisico e il tempo che più efficacemente si associa a maggiori benefici (Gomez-Cabello et al, 2012).

Come già menzionato, l'esercizio fisico durante la pubertà e l'adolescenza correla con un picco di massa ossea più ottimo essendo di beneficio per il BMD e la forza, come suggerito dallo studio di Weaver et al, nel 2016. Quest'ultimo più precisamente studiava l'esercizio dinamico di resistenza e i salti, svolti con frequenza pari a tre volte alla settimana.

Per quanto riguarda le donne in post-menopausa studi come quello di Howe et al (2011), hanno suggerito che programmi combinati che includano l'uso di pesi e gli allenamenti a resistenza progressiva hanno un effetto positivo statisticamente significativo sulla densità ossea a livello della colonna.

Anche la revisione sistematica di Zehnacker et al (2007), suggerisce per le donne in post menopausa che ci sono più dati a favore degli esercizi di resistenza, allenamento con carico progressivo e quello ad alta intensità svolto per due o tre giorni alla settimana, per ottenere risultati più favorevoli per la densità ossea.

Tutti gli studi menzionati concordano sul fatto che camminare non è un metodo efficace per la prevenzione dell'osteoporosi. Così come per l'assunzione di calcio che deve essere costante ed adeguata durante tutta la vita di un individuo, anche l'esercizio fisico lo deve essere. Di fatto, nonostante i benefici che si possono ottenere ad esempio in giovane età, se viene successivamente vissuta una vita sedentaria, vengono anche tolte le protezioni del rischio di frattura.

La Fondazione Nazionale di Osteoporosi (NOF) raccomanda fortemente esercizi con sollevamento di pesi, e quelli che fortificano la muscolatura, affermando che possono contribuire in modo importante al miglioramento della performance, funzionalità, massa ossea, equilibrio, tutti fattori che diminuiscono il rischio di caduta (Cosman et al, 2014).

I benefici dell'esercizio fisico si riflettono anche nel rafforzamento dei muscoli e miglioramento dell'equilibrio. Come suggerito dalle Linee Guida NICE del 2013, l'esercizio fisico, infatti, diminuisce il rischio di caduta, e di conseguenza rappresenta un fattore protettivo per le fratture (Cameron et al, 2012).

4.2. Approccio farmacologico

Si ritiene che il trattamento farmacologico deva essere iniziato in soggetti maggiori di 50 anni se hanno frattura femorale o vertebrale, incluse le fratture da fragilità, chi ha un T-score inferiore a -2.5 del collo femorale o colonna (escluse cause secondarie), oppure osteopenia e FRAX di almeno 3% per frattura del femore o almeno 20% per frattura osteoporotica maggiore (Tarantino et al, 2017).

4.2.1. **Bifosfonati**: rappresenta la terapia di prima linea per l'osteoporosi.

Sono analoghi del pirofosfato inorganico e inibiscono il riassorbimento di osso. Sono in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso un meccanismo di azione dipendente dalla presenza o meno di un gruppo amminico. I bifosfonati sono in grado di ridurre il turnover osseo in modo dose dipendente con incremento proporzionale nella densità ossea e diminuzione del rischio di frattura.

Sono controindicati in pazienti con ipocalcemia, patologie gastrointestinali, in caso di gravidanza o allattamento, ed insufficienza renale (creatinina sierica sopra 200 μmol/l o clearence della creatinina sotto 30 ml/min). (Tarantino et al, 2017).

I bifosfonati in commercio in Europa sono (Tarantino et al, 2017):

- Etidronato
- Clodronato
- Alendronato
- Risedronato
- Ibandronato
- Zoledronato (acido zoledronico).

La terapia a lungo termine con bifosfonati può avere effetti avversi come l'osteonecrosi della mandibola, e le fratture atipiche. Perciò e consigliato rivalutare la necessità di trattamento ed in base al rischio di frattura prendere una decisione. Per alendronato, risedronato, o ibandronato il rischio di frattura viene rivalutato dopo 5 anni di terapia; mentre per l'acido zoledronico dopo 3 anni.

La cessazione di farmaci come alendronato, ibandronato e risedronato è associata con diminuzione del BMD ed aumento del turnover osseo dopo 2-3 anni per alendronato e dopo 1-2 anni per ibandronato e risedronato.

Per quanto riguarda invece l'acido zoledronico, la sospensione della terapia permette comunque un beneficio residuo per il BMD di almeno 3 anni. Generalmente suddetto farmaco viene (Tarantino et al, 2017).

- **Alendronato**:

Deve essere assunto la mattina almeno 30 minuti prima del primo pasto, e prima dell'assunzione di altri farmaci, compresi i supplementi come il calcio.

70 mg 1 volta alla settimana per os.

Attenzione alla somministrazione di inibitori di pompa protonica, la combinazione può determinare una diminuzione dell'efficacia di alendronato.

- **Risendronato:**

35 mg 1 volta alla settimana per os, o 75 mg due giorni al mese.

- **Ibandronato**

150 mg/mese per os.

Oppure 3 mg i.v./3 mesi.

- **Zoledronato (acido zoledronico)**

5 mg/i.v./anno L'infusione endovenosa dura 15 minuti come minimo.

Alcuni effetti collaterali dell'acido zoledronico includono reazioni di fase acuta, sintomi gastrointestinali e fibrillazione atriale.

4.2.2. Denosumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare RANKL, una citochina che interagisce con il recettore RANK sulla membrana dei pre-osteoclasti e degli osteoclasti maturi. Affetta quindi il reclutamento, maturazione, e sopravvivenza degli osteoclasti. La somministrazione sottocutanea è seguita da una riduzione del riassorbimento osseo e, di conseguenza, una riduzione dell'attività neoformativa; è quindi un farmaco anti-riassorbimento, come i bisfosfonati. A differenza di questi ultimi, quando denosumab viene sospeso, si annullano gli effetti del farmaco immediatamente. Per questo è consigliata una rivalutazione in pazienti che si mantengono a rischio di frattura, in modo di somministrare un trattamento alternativo se reputato necessario.

Denosumab ha un effetto positivo su tutte le strutture scheletriche, con maggior attività farmacologica nell'osso corticale. Inoltre, la terapia cronica comporta una continua crescita densitometrica, a differenza di altri farmaci anti-riassorbimento, che hanno un plateau del BMD già dopo 3-4 anni di terapia, soprattutto a livello corticale.

Alcuni effetti avversi sono le infezioni della cute come la cellulite, e l'ipocalcemia (Tarantino et al, 2017).

4.2.3. SERMs (*Delmas et al, 2003)*

Sono modulatori selettivi dei recettori per l'estrogeno, con effetto agonista su osso e fegato, ed antagonista su tratto genitourinario e mammella.

Raloxifene: è un modulatore del recettore per l'estrogeno che inibisce il riassorbimento osseo. È approvato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi in donne in età post menopausale. Il dosaggio è di 60 mg al giorno.

Bazedoxifene: con un dosaggio pari a 20 mg/giorno previene la perdita di massa ossea sia in donne normali che con osteopenia, mentre in donne con osteoporosi diminuisce il rischio di frattura vertebrali in modo significativo.

Sono controindicati in donne che hanno la volontà e potenziale di avere figli, in donne con storia di tromboembolismo venoso o sanguinamento uterino non spiegabile, in caso di insufficienza epatica e renale, oppure in presenza di sintomi di climaterio (Tarantino, 2015).

4.2.4. Teriparatide

È il frammento attivo dell'ormone paratiroideo. Questo farmaco presenta una finestra anabolica di 1 anno in cui si manifestano gli effetti più marcati sulla formazione di osso.

Viene somministrato per via sottocutanea con dosaggio di 20 μg al giorno per massimo 24 mesi.

L'effetto sul BMD trabecolare è significativamente maggiore rispetto a quello dei bifosfonati.

Teriparatide può essere utilizzato in donne con osteoporosi in postmenopausa, ma anche su paziente con osteoporosi secondaria ad utilizzo di glucocorticoidi quando si ha elevato rischio di frattura

È controindicato in pazienti con ipercalcemia, iperparatiroidismo, difetti renali severi, radiazione allo scheletro in passato e in caso di patologie maligne che interessano le ossa. Alcuni effetti avversi sono cefalea, nausea, vertigine, ed ipotensione ortostatica. (Tarantino et al, 2015).

4.2.5. Stronzio ranelato

Si tratta di una molecola che contiene due atomi di stronzio legati all'acido ranelino. È associata a diminuzione del rischio di frattura vertebrale e femore in donne con osteoporosi in postmenopausa. È al momento riservato a casi di osteoporosi severe quando le altre opzioni terapeutiche non sono fattibili. Questo è legato ai dati sugli importanti effetti avversi con cui è stato associato questo farmaco, come nel caso infarto al miocardio. è perciò controindicato in caso di pazienti con storia di patologia cardiaca ischemica, arteriopatia periferica, o patologia cerebrovascolare ed ipertensione non controllata.

È controindicato in pazienti con pregresso o attuale tromboembolismo venoso o coloro che sono temporaneamente immobilizzati. (Tarantino etal, 2015).

5. Health literacy: il ruolo dell'educazione del paziente nelle malattie croniche

Il concetto di health literacy è stato concettualizzato più volte. Si potrebbe definire come l'utilizzo delle abilità da parte di un paziente, per ottenere, comprendere e fare utilizzo di informazione in tema si salute per trarre così un beneficio su quella propria (IOM, 2004).

Recentemente, le basi della health literacy sono state rivisitate per incorporare gli operatori sanitari, riconoscendo infatti che loro giocano un ruolo fondamentale nella condivisione di informazione sulla salute (Rudd, 2010).

L'abilità di un paziente di essere un vero partecipe agli approcci alla sua salute viene compromessa quando esso è incapace di comprendere la sua diagnosi e trattamento (Gazmararian *et al*, 2003).

Gli anziani tendono ad avere livelli più bassi di health literacy, e questo ha creato preoccupazione su come le lacune nella conoscenza e comprensione della propria patologia, compromettano la presa di decisioni, l'auto-gestione e l'aderenza al trattamento. Per ciò, per trarre migliori risultati in ambito sanitario e sociale è importante la valutazione del health literacy nell'ambito della gestione delle patologie croniche. Altre categorie di pazienti che presentano basso health literacy sono quelli appartenenti a livelli socio-economici inferiori, e quelli appartenenti a minoranze (Berkman et al, 2011). Dunque, esiste una disparità educativa che contribuisce a disuguaglianza in termini di salute dentro la popolazione.

La Health literacy dona alle persone le capacità per migliorare la propria salute (Berkman *et al*, 2011).

Queste capacità non dipendono però esclusivamente dall'individuo, ma anche dalla capacità da parte di medici ed altri operatori sanitari di fornire in modo efficace ed appropriato informazione (Coleman *et al*, 2011) sulle patologie croniche che frequentemente colpiscono la nostra società.

Le malattie croniche rappresentano la causa principale di mortalità a livello globale (WHO, 2013). Rappresentano una sfida a lungo termine per i pazienti, medici e sistema sanitario (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

Sono patologie che spesso hanno un lungo periodo asintomatico e che necessitano di una terapia a lungo termine. L'auto-gestione, è un fattore fondamentale del trattamento e prevenzione di una patologia, e dipende in gran parte dalle abilità dei medici di insegnare, e dei pazienti di imparare abilità di autogestione efficaci. (Canadian Council on Learning, 2007; Harris *et al*, 2010).

Studi evidenziano che le deficienze in health literacy sono associate a peggiori risultati in termini di salute e più elevati costi sanitari per gli individui e i sistemi (Sudore *et al*, 2006; Berkman *et al.*, 2011).

Contrariamente, il health literacy è stato associato con riduzioni di fattori di rischio per patologie croniche (CPHA, 2006; Taggart *et al.*, 2012), un più alto percepito stato di salute (OECD, 2013) e diminuzioni dei tassi di ospedalizzazioni (Cho *et al.*, 2008).

Un modello di health literacy proposto da Nutbeam lo suddivide in tre tipi: health literacy funzionale, comunicativo e critico:

Quello funzionale si riferisce a capacità basiche di leggere e scrivere, per ottenere, comprendere e fare uso di informazioni che ad esempio possono riguardare fattori di rischio, prescrizioni di medicinali o su come utilizzare il servizio sanitario.

Per health literacy comunicativa si intendono le capacità avanzate che permettono ad una persona di estrarre informazione da mezzi diversi e applicarle per modificare determinate circostanze.

La health literacy critica si riferisce ad abilità avanzate per analizzare in modo critico e riflettere sulle informazioni o consigli ricevuti con l'obbiettivo di trarne beneficio esercitando un maggior controllo sugli eventi e situazioni quotidiani (Nutbeam et al, 2000).

6. Health literacy in tema di osteoporosi: studio osservazionale in un campione di pazienti afferenti all'esame di densitometria ossea computerizzata

6.1. Materiali e metodi

Il presente studio prevedeva l'osservazione dei pazienti afferenti al Servizio Osteoporosi (Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord- Fano) per essere sottoposti alla valutazione DEXA.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale mediante somministrazione di un questionario elaborato ad hoc per indagare le conoscenze in tema di osteoporosi dei soggetti afferenti al servizio di densitometria ossea computerizzata del nostro Ambulatorio.

I soggetti afferivano all'esame tramite prescrizione del medico di medicina generale.

Ogni soggetto ha fornito il proprio consenso informato scritto alla partecipazione allo studio.

Prima dell'esecuzione dell'esame il medico esecutore della MOC proponeva al soggetto di compilare il questionario.

Successivamente all'acquisizione del consenso informato da parte dei pazienti volontari, abbiamo consegnato a loro la versione Italiana del questionario FOOQ.

Il questionario:

Il questionario era composto da tre parti.

Ogni paziente ha compilato il questionario costituito da tre parti. Era fondamentale raccogliere dati socio-demografici, quali l'età, il sesso, il titolo di studio e il lavoro che svolgevano al momento. Dunque le prime domande hanno riguardato le informazioni sopraccitate.

La seconda parte del questionario era indirizzata ad indagare sulla consapevolezza o meno di essere affetti da osteoporosi oppure se l'esame DEXA al quale si sarebbe sottoposto era stato prescritto come primo esame.

Le domande formulate per indagare questo, sono state a) Il tuo medico ti ha comunicato che avevi l'osteoporosi? Coloro che hanno risposto in modo affermativo sono stati considerati affetti da osteoporosi. Chi invece ha risposto "no" oppure "non lo so" sono stati considerati come non affetti da osteoporosi. b) E' la prima volta che Lei si sottopone all'esame DEXA?

La terza parte era costituita dallo strumento Facts on Osteoporosis Quiz (FOOQ), validato in lingua inglese (Ailinger et al, 2003).

Il questionario FOOQ comprende ventun domande ed affermazioni sull'osteoporosi a cui ogni paziente ha avuto la possibilità di rispondere: Vero, Falso, oppure, Non lo so.

Le domande riguardavo l'assunzione di calcio, il picco di massa ossea, l'attività fisica, i fattori di rischio quali alcol, sedentarietà, fumo, così come la menopausa e

la sua precoce comparsa, la terapia ormonale sostitutiva e la familiarità per osteoporosi.

Ogni domanda o affermazione che era risposta correttamente da parte del paziente sommava un punto, per cui i pazienti che hanno ottenuto un maggior numero di risposte giuste hanno avuto un punteggio totale maggiore, che equivale ad una conoscenza migliore sul tema di osteoporosi.

Per l'utilizzo in lingua italiana abbiamo condotto uno studio pilota per la validazione linguistica.

Grazie alla traduzione da parte di due medici (B.G e E.E) con una eccellente conoscenza dell'Inglese siamo riusciti ad ottenere una traduzione all'Italiano del questionario originale.

La traduzione rispettava le linee guida somministrate dall'ISPOR *Task Force for Translation and Cultural Adaptation* (Wild, 2005).

La fase pilota ha interessato venticinque pazienti. In questa fase abbiamo riscontrato delle problematiche legate alla comprensione di alcune affermazione nel questionario. Si è successivamente elaborata una versione finale la quale è stata revisionata da un professore di Italiano e da un giornalista. L'obbiettivo era infatti, quello di rendere le domande accessibili a tutti i pazienti indipendentemente dal loro livello educativo.

Per essere certi che la versione Italiana rispettasse i concetti del questionario originale l'abbiamo ritradotto all'Inglese.

Il questionario finale è stato distribuito ai paziente che si sono rivolti al Servizio Osteoporosi presso l'Ospedale Marche Nord di Fano, nel periodo da Aprile a Giugno del 2019. È stato compilato dai pazienti prima di essere sottoposti all'esame DEXA.

Una volta svolto ogni esame DEXA, abbiamo proceduto alla registrazione per ogni paziente dei dati di densitometria ottenuti: T-score del collo del femore e bacino, e il T-score della colonna lombare, coi rispettivi BMD. Abbiamo registrato la probabilità di frattura a dieci anni stimata dall'algoritmo FRAX© per frattura del femore e altre fratture. Inoltre, tra i dati raccolti abbiamo anche l'età di menopausa, altezza, peso e BMI.

Stima delle dimensioni del campione

I soggetti che abbiamo coinvolto nello studio rappresentano il 30% dei soggetti che si recano ogni anno al Servizio Osteoporosi che dispone anche dell'esame DEXA.

Supponendo che i pazienti con osteoporosi hanno maggior conoscenza sulla patologia rispetto a coloro che non ne soffrono, è stato necessario avere 44 pazienti che sapessero di avere l'osteoporosi, e 44 d'altra parte che non sapessero se avevano o meno l'osteoporosi. Questo con la finalità di identificare un punto di differenza nel punteggio del questionario di ventun domande, con potenza 0.80 e alfa 0.5.
Il nostro campione è quindi adeguato per discriminare una differenza di almeno un punto nel punteggio totale ottenuto nel questionario.

La dimensione del campione è stata calcolata con PS Power and sample size program® http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize#References) (Dupont e Plummer, 1990).

Analisi statistica

Abbiamo svolto un'analisi descrittiva basata sulla consapevolezza di soffrire di osteoporosi.
Frequenze, percentuale, media, e deviazione standard sono state calcolate quando ritenuto appropriato. Abbiamo svolto un'analisi di correlazione tra il punteggio totale ottenuto al questionario e caratteristiche del paziente quali l'età, anni di educazione, età di menopausa, BMI, densità minerale ossea (femore e colonna lombare) e probabilità di frattura in 10 anni stimata con l'algoritmo FRAX©.
Un modello di regressione lineare è stato sviluppato per identificare fattori associati con il punteggio totale I-FOOQ.

Variabili con un valore p nell'analisi di correlazione maggiori di 0.250 sono state incluse nel modello di regressione. Tutte le variabili incluse nel modello sono state esaminate per collinearità (tolleranza e VIF sono state calcolate). L'Analisi è stato svolto con SPSS versione 25 (Chicago, Illinois).

6.2.Risultati

Abbiamo reclutato 138 pazienti (tasso di risposta 93.3%). Le caratteristiche del campione vengono mostrate in tabella 8. L'età media è stata 65.9±10.5 anni, 95.6% donne, BMI medio 25.7 kg/m2. Il rischio medio FRAX© entro 10 anni è stato 10% per qualsiasi frattura e circa 4% entro 10 anni per frattura del collo del femore. Non ci sono state differenze nel punteggio totale ottenuto col questionario I-FOOQ tra i soggetti che sanno di soffrire di osteoporosi e gli altri (12.2±3.4 e 12±3.5, rispettivamente, p = 0.772 (appendice).

Il tasso più basso di risposte corrette è stato osservato per le seguenti informazioni: meno del 1% dei pazienti sapeva che camminare non ha un gran effetto sulle ossa; solo 24.7% sapeva che le donne con basso peso corporeo hanno più osteoporosi rispetto a quelle più robuste; 34% sapeva che dopo la menopausa, le donne che non sono sotto terapia con estrogeni hanno bisogno di circa 1200 mg di calcio (5

bicchieri di latte) al giorno; 39.8% sapevano che sostituire gli ormoni dopo la menopausa può rallentare la perdita ossea; 31.2% pensavano che bambini tra 9 e 17 anni ottengono sufficiente calcio da un bicchiere di latte giornaliero per prevenire l'osteoporosi.

Le domande che hanno ricevuto più risposte incorrette, dimostrando la scarsa conoscenza, sono state quelle sull'assunzione di calcio.

Abbiamo analizzato le differenze nelle risposte in due categorie diverse di argomenti: 1) basso BMI e 2) menopausa precoce. Nel primo caso, non ci sono state differenze di risposta per le domande su BMI ($p=0.639$); nel secondo caso, le donne che hanno riportato di aver avuto una menopausa precoce hanno risposto meglio rispetto ad altri su questa frase (corretta nel 85% dei casi per le donne con menopausa precoce, e nel 63% dei casi per le donne senza menopausa precoce).

Tabella 8: Caratteristiche del campione, secondo la consapevolezza di soffrire di osteoporosi

	Campione totale n=138	**Soffrono di osteoporosi N=69**	**Non soffrono di osteoporosi/non lo sanno N=69**	**P**
Età, anni (media±SD)	65.9±10.5	68.7±10.28	63.2±10.2	0.002
Sesso femminile (n, %)	132 (95.6)	68 (100)	64 (90.1)	0.013
Educazione,anni (media±SD)	10.2±4.25	9.5±4.5	10.9±3.9	0.110
Menopausa,età (mean±SD)	48.9±4.2	48.7±4.2	49.2±4.6	0.652
Body Mass Index (media±SD)	25.1±4.3	24.7±4.5	25.4±4.02	0.439
Primo esame DXA (n, %)	22 (16.9)	3 (4.6)	19 (43.2)	<0.001
BMD totale anca (media±SD)	0.781±0.12	0.735±0.09	0.832±0.12	<0.001
BMD collo del femore (media±SD)	0.632±0.16	0.587±0.196	0.68±0.11	<0.001
BMD Colonna lombare (media±SD)	0.790+0.15	0.767+0.13	0.874±0.15	<0.001
FRAX© %, (media±SD)	10.2±7.5	12.4±8.4	7.75±5.5	0.001
FRAX©-hip %, (media±SD)	3.8±5.1	5.06±6.1	2.46±3.38	0.008
I-FOOQ score (media±SD)	12.1±3.5	12.2±3.4	12±3.5	0.772

BMD: bone mass density

Il punteggio totale I-FOOQ non è stato associato a nessuna variabile nell'analisi di correlazione. Gli anni di educazione (p=0.798), la conoscenza sull'osteoporosi (p=0.412); età di menopausa (p=0.810); T score femore (p=0.270); BMD totale del femore (p=0.278); FRAX (p=0.574), FRAX femore (p=0.954), BMI (p=0.537) sono state esclusi dall'analisi della regressione.

BMD del collo del femore (p=0.095); T score della Colonna lombare (p=0.182); BMD della Colonna lombare (p=0.192); primo esame DEXA (p=0.136) sono stati considerati nel modello di regressione lineare per valutare fattori associati allo score I-FOOQ, il che significa una migliore conoscenza sull'osteoporosi. Anche l'età è stata inclusa nel modello (p=0.798).

Il suddetto modello di regressione lineare ha dimostrato che nessuna delle caratteristiche dei pazienti si associavano alla conoscenza (R2 0.041) (Tabella 8).

Tabella 9: Modello di regressione lineare per identificare i fattori associati ad alto punteggio I-FOOQ.

	Beta	OR	Intervallo di confidenza
Primo esame DEXA	1,133	,123	-,758-3,024
BMD collo femorale	-1,818	-,087	-6,563-2,927
BMD Colonna lombare	-1,523	-,066	-6,577-3,532
Età (anni)	0,007	,021	-,064- 0.077

BMD: Bone Mineral Density

DEXA dual-energy x-ray absorptiometry

6.3 Discussione

Il nostro studio ha valutato la conoscenza dei pazienti che si sono sottoposti al DEXA come riferito dai medici di medicina generale, e che quindi hanno avuto l'opportunità di essere informati sull'osteoporosi. Non ostante questo, il nostro studio mostra che c'è una scarsa conoscenza sull'osteoporosi, a prescindere dal fatto che si soffra o no di osteoporosi. Il ruolo della dieta e la menopausa, la storia clinica, personale e familiare, sono gli argomenti meno conosciuti. Imprevedibilmente, un maggior rischio di frattura non corrisponde ad un migliore conoscenza.

L'osteoporosi si può prevenire adottando determinate abitudini ed è suscettibile a significativo miglioramento dopo cambiamenti nello stile di vita. Educare i pazienti sul comportamento appropriato per un'ottima salute ossea è raccomandato dalle linee guida sull'osteoporosi [Kanis et al 2020; Rossini et al, 2016].

Khosla e Shane hanno indicato l'importanza di incrementare la conoscenza del paziente, evidenziando la carenza di studi in questo campo (Khosla e Shane, 2016).

Come atteso, i pazienti che sanno di soffrire di osteoporosi hanno densità ossea e T score bassi ed hanno un rischio più alto di frattura da fragilità, sia globale che in sede femorale. Un'assunzione inadeguata di calcio è uno dei motivi principali per l'inefficacia dei farmaci contro l'osteoporosi. Nonostante questo, soltanto 33.8% (n=47) dei nostri campioni sanno qual è la dosi giornaliera raccomandata di calcio.

I pazienti che sanno di soffrire di osteoporosi dovrebbero ricevere, insieme alla diagnosi, l'informazione sugli approcci non farmacologici all'osteoporosi. I nostri risultati mostrano che questo di fatto non avviene.

L'analisi di correlazione tra le caratteristiche dei pazienti ed il punteggio ottenuto mostra che non ci sono differenze significative anche per pazienti che hanno un maggior rischio di frattura.

La scarsa conoscenza dei pazienti sull'osteoporosi è associata a scarso utilizzo di indagini per diagnosticarla, così come al mancato trattamento.

Uno studio di Roh et al., ha mostrato che gli individui con scarsa conoscenza sull'osteoporosi e quelli con un bassa classe socioeconomica, inclusi quelli che erano single e avevano un reddito annuale minore, sono meno indagati e trattati per l'osteoporosi (Roh et al , 2019). Il problema della conoscenza dei pazienti è molto rilevante, è stato dimostrato che i pazienti ben informati sulla propria patologia hanno maggior aderenza al trattamento farmacologico (Roh et al, 2017).

Limiti dello studio

Questo studio presenta alcune limitazioni. La prima, è il fatto che è monocentrico, e i risultati potrebbero essere legati all'organizzazione sanitaria locale. Tuttavia, I nostri risultati sono in linea con altri studi precedenti. La seconda limitazione è rappresentata dalle modeste dimensioni del campione, anche se hanno consentito di identificare differenze di almeno un punto con lo strumento che abbiamo utilizzato. Infine, gli uomini sono sottorappresentati nel nostro studio ed i nostri risultati non sono generalizzabili al genere maschile.

7. CONCLUSIONE

I risultati ottenuti dal nostro studio ci portano ad affermare che i pazienti che si sono recati al Servizio Osteoporosi dell'Ospedale di Fano Marche Nord per essere sottoposti ad esame DEXA sono scarsamente informati sull'osteoporosi. Questi risultati sono indipendenti dalle caratteristiche sociodemografiche dei pazienti, dalla presenza o meno di diagnosi di malattia, oppure se si erano sottoposti in passato all'esame DEXA.

Il nostro campione era costituito da soggetti in cui l'esame DEXA era stato prescritto dal curante, per cui hanno avuto almeno una opportunità di discutere con il proprio medico il tema dell'osteoporosi.

I pazienti non sono informati sull'adeguata assunzione di calcio, su fattori di rischio come la familiarità ed in generale ignorano quali sono le strategie preventive dell'osteoporosi.

Anche ad oggi, nonostante la più agevole accessibilità all'informazione sulla salute attraverso internet, la conoscenza dei pazienti sulle patologie croniche rimane scarsa. Questo comporta che i pazienti non possiedano un vero controllo sulla propria salute. I risultati dimostrano, coerentemente a studi sulla health literacy già svolti in passato, che rimane imperativo per i medici educare più efficacemente i pazienti sia sul come prevenire l'osteoporosi, sia sulle diverse risorse comportamentali che hanno per trattare la patologia.

Garantire ai pazienti le informazioni adeguate su determinate patologie, restituisce loro il ruolo di attori principali della propria salute. Pazienti più informati saranno pazienti che aderiranno maggiormente alla terapia, e che attraverso la comprensione dell'importanza di uno stile di vita salutare potranno prevenire patologie come l'osteoporosi che spesso ha conseguenze devastanti.

La promozione della salute e l'educazione dei pazienti devono essere tra i compiti più importanti del medico, riconoscendo ciò che possiamo migliorare di noi stessi

per donare sollievo alla vita dei nostri pazienti. Come disse Irvin Yalom: "Guardate dal finestrino dell'altro. Cercate di vedere il mondo come lo vede il vostro paziente."

8. BIBLIOGRAFIA

Abrahamsen, B. FRAX in clinical practice. Nature Reviews Rheumatology. 2011; 7: 686–688.

Adami S., Romagnoli E., Carnevale V., Scillitani A., Giusti A., Rossini M., Gatti D., Nuti R., Minisola S. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo. 2011; 63 (3): 129-147.

Ailinger R.L, Lasus H., Braun M-A. Revision of the Facts on Osteoporosis Quiz. Nurs Res. 2003; 52: 198-201.

Alswat K, Adler SM. Gender differences in osteoporosis screening: retrospective analysis. Arch Osteoporos. 2012; 7: 311-3.

Amicosante AMV, Bernardini F, Cavallo A, Cerbo M, Jefferson T, Lo Scalzo A, Ratti M. Tecnologie per l'identificazione dell'osteoporosi. Agenas HTA Report. 2009; 3-9.

Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. J Clin Invest. 1986; 77: 1727–1733.

Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73(3): 555-63.

Brandi ML. Calcio, vitamina D e fratture domande e risposte. Clin Cases Miner Bone Metab. 2016; 13(2): 81-84.

Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469(7): 1891-9.

Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Bone. 2003; 33(4): 505-13.

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R, National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25: 2359–2381.

Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone. 2003; 33(4): 522-32.

Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R. Use of minerals in food - toxicological and nutritional aspects. Federal Institute for Risk Assessment. 2004; 2: 89-103.

Dupont WD, Plummer WD. Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program. Controlled Clinical Trials. 1990; 11: 116-28.

Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A. Bone mineralisation and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: The effect of early diet. J Bone Miner Res. 1999; 14(5): 810–20.

Fox, K., Cummings, S., Powell-Threets, K. et al. Family History and Risk of Osteoporotic Fracture. Osteoporos Int. 1998; 8: 557–562.

Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res 1996;11: 337–49.

Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou *A:* Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: 1611-14.

Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000;15(4): 710-20.

Heijmans M, Waverijn G, Rademakers J, Rosalie van der Vaart, Rijken M: Patient Education and Counseling. 2015; 98: 41–48.

Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, de Sire A, Moretti A, Giusti A, Malavolta N, Migliaccio S, Migliore A, Napoli N, Piscitelli P, Resmini G, Tarantino U, Gimigliano F. Are dietary supplements and nutraceuticals effective for musculoskeletal health and cognitive function? A scoping review. J Nutr Health Aging. 2016; 21:527–538.

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Aging Clin Exp Res. 2019; 31(1): 15-17.

Khosla S, Shane E. A Crisis in the Treatment of Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2016; 31: 1485–1487.

Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005; 34(4): 1015-xi.

Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A Review. Journal of Women's Health. 2014; 23(7): 563-572.

Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, Silman AJ, European Prospective Osteoporosis Study Group; Bone. 2003; 33(4): 505-13.

Massey L, Whiting S. Caffeine, urinary Calcium, Calcium Metabolism and Bone. Journal of Nutrition. 1993; 123(9): 1611-4.

Mpalaris V, Anagnostis P, Goulis D.G and Iakovou1 I. Complex association between body weight and fracture risk in postmenopausal women. 2015; 16(3): 225-233.

Pontieri G.M. Elementi di Patologia Generale 4. 2010; 2: 1027-1044.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJI. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res. 1998; 13: 763–73.

Rizzoli R, Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B. Nutrition and Bone Health in Women after the Menopause. Womens Health (Lond). 2014;10(6): 599-608.

Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie 8. 2010; 2: 1191- 1204.

Roh YH, Koh YD, Noh JH, Gong HS, Baek GH. Effect of health literacy on adherence to osteoporosis treatment among patients with distal radius fracture. Arch Osteoporos. 2017; 12: 42.

Roh YH, Lee ES, Ahn J, Kim HS, Gong HS, Baek KH, Chung HY. Factors affecting willingness to get assessed and treated for osteoporosis. Osteoporos Int. 2019; 30:1395-1401.

Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo. 2016; 68:1–39.

Rugarli, C. Medicina interna sistematica. 2015; 7: 200-215.

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis. 2011; 154: 356-364.

Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. Osteoporos Int. 2016; 27(4): 1281-1386.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: Tap A: Dietary Supplements. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. 2001; 89-90.

Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Morton DJ. Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. Osteoporos Int. 2000;11(7): 626–30.

Young MM, Nordin BEC. Effects of natural and artificial menopause on plasma and urinary calcium and phosphorus. Lancet. 1967; 2: 118–20.

Appendice: Risultati di I-FOOQ secondo la consapevolezza di soffrire di osteoporosi

	VERO		**FALSO**		**Non lo so**		**P**
	Soffrono di osteoporosi	Non soffrono/Non sanno	Soffrono di osteoporosi	Non soffrono/ non sanno	Soffrono di osteoporosi	Non soffrono/ non sanno	
L'attività fisica fa male per l'osteoporosi	2	3	64	56	3	10	0.108
La salute dell'osso migliora nelle persone che fanno sport come la corsa, il calcio, il tennis, la danza o l'aerobica	44	47	13	6	12	16	0.500
Dopo i 30 anni la massa ossea aumenta	2	8	46	42	21	19	0.059
Le donne magre soffrono di osteoporosi più di quelle più robuste	16	10	29	44	24	15	0.050
Bere alcolici fa male all'osso	42	35	7	5	20	29	0.502
La maggior parte della massa ossea si forma tra i 9 e i 17 anni	44	45	4	4	21	20	0.296
La perdita di massa ossea aumenta dopo la menopausa	62	59	4	6	3	4	0.058

Il pericolo di osteoporosi aumenta se bevi molto caffè e assumi poco calcio?	44	43	7	8	18	18	0.082
Ci sono dei metodi efficaci per prevenire l'osteoporosi?	49	48	1	2	19	19	0.444
Una donna ogni cinque avrà una frattura nella sua vita dopo i 50 anni, se non fa niente per evitarlo	43	41	6	11	20	17	0.694
Ci sono delle cure efficaci per l'osteoporosi?	54	54	0	0	15	15	0.863
Assumere poca vitamina D e poco calcio fa male alle ossa	40	38	18	19	11	12	0.314
Il fumo fa male alle ossa	40	47	7	7	22	15	0.612
Camminare ha un grande effetto sulle ossa	61	64	2	2	5	2	0.389
Dopo la menopausa, una donna che non assume terapia ormonale ha bisogno di 1500 mg di calcio al giorno?	22	25	3	6	44	38	0.779

Anche gli uomini possono ammalarsi di osteoporosi?	52	57	5	4	12	8	0.503
Se la menopausa arriva prima dei 45 anni la possibilità di avere l'osteoporosi aumenta?	43	50	10	8	16	11	0.439
La terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa rallenta la perdita ossea?	27	28	6	10	36	31	0.567
Ai ragazzi tra 7 e 19 anni basta una tazza di latte al giorno per evitare l'osteoporosi?	17	18	18	25	34	26	0.439
Il rischio di avere l'osteoporosi è più grande se in famiglia c'è già qualcuno che ne soffre?	43	38	8	12	18	19	0.503
Chi ha già avuto una frattura, ha una possibilità maggiore di averne un'altra?	45	38	9	18	15	13	0.779