



# OSTEOPOROSI

**aspetti clinici, economici  
e implicazioni medico legali**

Sandro **GIANNINI**

Umberto **TARANTINO**

# OSTEOPOROSI

**aspetti clinici, economici  
e implicazioni medico legali**

Sandro **GIANNINI**

Umberto **TARANTINO**

© Copyright 2018 by Pacini Editore Srl • Pisa

*Edizione*

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

*Stampa*

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Settembre 2018

presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa

Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300 • www.pacinimedicina.it

---

## Introduzione

L'osteoporosi rappresenta oggi una vera emergenza sanitaria, essendo una patologia di prevalenza e incidenza in costante incremento. Basti considerare che la mortalità a un anno dopo frattura di femore è di circa il 25% e i soli costi diretti del trattamento della frattura da fragilità sono 4 volte superiori a quelli del tumore della mammella, 3 volte superiori a quelli dell'infarto del miocardio e 3 volte a quelli dell'ictus. In più sono da considerare i costi indiretti della gestione delle invalidità residue (costi INPS e INAIL) e i costi umani di un simile evento traumatico, che nella vita di un anziano fragile comporta un significativo cambiamento della qualità di vita a livello sociale e familiare.

Ciononostante, importanti problematiche rimangono ancora aperte, a cominciare dalla scarsa aderenza alle terapie farmacologiche e alle problematiche di appropriatezza delle prescrizioni diagnostiche e terapeutiche, anche in considerazione del fatto che la tipologia del paziente è spesso quella di un anziano fragile con polipatologia. Naturalmente il medico dovrà utilizzare come linee guida, oltre alle vere e proprie linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità emanate dalla Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi [che comprende la SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro), la SIE (Società Italiana di Endocrinologia), la SIGG (Società Italiana di Geriatria e Gerontologia), la SIOT (Società italiana di Ortopedia e Traumatologia), la SIMFER (Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa), la SIR (Società Italiana di Reumatologia) e la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)], la nota CUF n. 79 e l'algoritmo sul trattamento dell'osteoporosi predisposto dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

La valutazione del costo/beneficio degli interventi sanitari è all'ordine del giorno dell'agenda politico-sanitaria e deve essere considerata attentamente perché non siano approvate solo le esclusioni, considerato appunto che l'osteoporosi rappresenta un'emergenza sanitaria e non una patologia rara e d'elezione.

Si aggiunga che da tutto ciò sorgono problematiche medico-legali che coinvolgono direttamente gli stessi sanitari, sempre più spesso chiamati a rendere conto delle loro decisioni e del loro operato (valutazione costo/beneficio). Si ricordi inoltre che, come è noto, la responsabilità erariale incombe sul dipendente pubblico, chiamato a rispondere per un danno prodotto all'erario per dolo o colpa grave.

Proprio in quest'ottica è stato deciso di pubblicare alcune monografie sugli aspetti clinici, economico-sanitari e medico-legali dell'osteoporosi, con l'obiettivo di confrontare tutte le esperienze professionali coinvolte nella gestione del paziente anziano con osteoporosi.

*Fabio Donelli*

---

# Prevenzione dell'osteoporosi

**Sandro Giannini**

*Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università di Padova*

**Accedi al video**

<http://www.pacinimedica.it/osteoporosi-1-luglio-2018/>



## Introduzione

L'osteoporosi e le fratture correlate sono molto comuni negli anziani e rappresentano una delle più importanti cause di morbidità e mortalità. Durante il 2010 nei Paesi dell'Unione Europea sono stati rilevati 3,5 milioni di nuove fratture da fragilità e, in particolare, 620.000 fratture dell'anca, con un onere economico stimato in 37 miliardi di euro<sup>1-5</sup>. Stante il costante e progressivo aumento della popolazione anziana, una possibile previsione è quella di veder crescere, nei prossimi anni, l'incidenza delle fratture da fragilità, in particolare di quelle del femore. È quindi molto rilevante proporre un approccio di diagnosi e terapia quanto più efficace possibile.

## 1. Inquadramento diagnostico

### 1.1. Perché il paziente giunge all'attenzione medica?

La diagnosi di una possibile malattia fragilizzante dello scheletro è necessaria in soggetti che si presentino con particolari condizioni cliniche o siano portatori di specifici problemi di natura medica. La Tabella I riassume le più comuni situazioni per le quali il paziente tende a consultare il medico. Certamente l'evenienza più rilevante è l'occorrenza di fratture da fragilità. Queste vengono definite come fratture di segmenti scheletrici che si verificano in assenza di traumatismi realmente efficienti, cioè ca-

paci di evocare la "rottura" di un osso anche in un soggetto perfettamente munito di una struttura scheletrica normalmente robusta. L'esempio più tipico è quello della frattura di femore in un soggetto anziano che cade dalla posizione eretta, riportando un trauma non in grado, in condizioni di normale robustezza scheletrica, di indurre lesioni di un segmento osseo, come il femore stesso<sup>6</sup>. Un altro buon esempio è la frattura vertebrale acuta che insorge in seguito al sollevamento di un peso, anche di proporzioni relativamente modeste, o alla brusca flessione/torsione del busto. Similmente può accadere che si verifichi una frattura costale in seguito a un colpo di tosse o a un traumatismo banale, come un abbraccio anche non troppo vigoroso. È del tutto evidente che quanto sopra detto deve fare supporre la presenza di una più o meno severa fragilità del tessuto osseo. Un'altra condizione, meno specifica ma

---

### Tabella I. Perché il paziente giunge all'attenzione del medico?

---

- Presenza di fratture da fragilità e/o dolore osseo compatibile con malattia fragilizzante sistemica
  - Presenza di bassa densità ossea
  - Presenza di rilevanti fattori di rischio per malattia fragilizzante
  - Rilevanti alterazioni di laboratorio del metabolismo calcio-fosforico
-

frequente, è la presenza di dolore di segmenti ossei multipli, soprattutto se indotti dal carico e alleviati dal riposo. A questo proposito è bene ricordare che il dolore osseo va nettamente distinto da quello articolare, che indubbiamente non è un sintomo riferibile alla presenza di una patologia fragilizzante dello scheletro; è utile specificare, inoltre, che il dolore osseo propriamente detto è molto più tipico di condizioni come l'osteomalacia e del tutto infrequente nell'osteoporosi non fratturativa. Ancora, l'attenzione medica è spesso richiamata dal riscontro di bassi valori di densità ossea, evidenziati da una densitometria ossea, specie se eseguita con la metodica a raggi X (DXA). Il medico può essere allertato anche dalla presenza, nella storia clinica, di rilevanti fattori di rischio per fragilità ossea. Tipico esempio di questa condizione è il paziente che, per ragioni varie, è in terapia con glucocorticoidi per via sistemica, farmaci che notoriamente hanno conseguenze assai negative sulla robustezza del tessuto osseo e si associano a elevato rischio di fratture<sup>7</sup>. Infine, anche se più raramente, un'ulteriore ragione di allarme è la presenza di alterazioni particolari degli esami di laboratorio specifici per lo studio del metabolismo calcio-fosforico e dello scheletro, anche eseguiti senza particolari indicazioni. Qualunque sia la ragione che dà inizio al percorso diagnostico concernente lo studio di una possibile fragilità ossea, esiste un flusso preciso di azioni da intraprendere in modo consecutivo, riassunte nella Tabella II.

### 1.2. La valutazione clinica

Anamnesi ed esame obiettivo rimangono pratiche di assoluta imprescindibilità nel paziente con sospetta o accertata fragilità ossea.

Un'accurata anamnesi fornisce informazioni di sicuro interesse. È vero, infatti, che un'adeguata storia clinica consente

---

### Tabella II. Valutazione del paziente affetto o a rischio di malattia fragilizzante dello scheletro.

---

#### Valutazione clinica

- Anamnesi
- Esame obiettivo generale e specifico

---

#### Valutazione biochimica

---

#### Valutazione strumentale

---

di: 1) rilevare la presenza di condizioni morbose in grado di generare secondariamente una fragilità ossea; 2) rilevare la presenza di specifici fattori di rischio per fragilità ossea; 3) associare specifici sintomi del paziente alla presenza di fragilità ossea. È noto che l'osteoporosi ha caratteristiche di secondarietà in almeno il 30-35% delle donne e in circa il 45-50% degli uomini (Tab. III). Molte patologie endocrine si associano frequentemente a questa condizione. L'iperparatiroidismo primitivo è probabilmente la più comune. Caratterizzato da un aumento della calcemia con valori di PTH non adeguatamente soppressi e assai spesso indotto dalla presenza di un adenoma paratiroideo, è in grado di ridurre in modo consistente la robustezza scheletrica. Peraltro è associato alla presenza di nefrolitiasi in circa il 50% dei pazienti, come frequentemente rilevabile dalla storia clinica. Più raramente, ma con una prevalenza di sicuro sottostimata, la presenza di osteoporosi è causata dall'ipercortisolismo endogeno, anch'esso una condizione che può essere associata ad altre affezioni di organi e apparati e sospettata in base ai rilievi della storia clinica. Molte malattie gastro-intestinali, poi, sono capaci di indurre secondariamente l'osteoporosi, soprattutto a causa del malassorbimento che ne consegue, ma anche per il possibile emergere di uno stato infiammatorio, come succede nel corso delle malattie

---

**Tabella III. Classificazione delle osteoporosi secondarie.**

---

**Malattie endocrine**

- Iperparatiroidismo primitivo
  - Ipertiroidismo
  - S. di Cushing
  - Ipogonadismo
  - Diabete mellito
- 

**Malattie gastrointestinali**

- Morbo celiaco
  - Gastrectomia
  - M. infiammatorie croniche dell'intestino
  - Malattie epatiche
  - By-pass digiuno-ileale
  - Cirrosi epatica
- 

**Malattie neoplastiche**

- M. mielo-linfoproliferative
  - Carcinomi
- 

**Malattie reumatologiche**

- Artrite reumatoide
  - Spondilite anchilosante
  - LES (lupus eritematoso sistemico)
  - Connettiviti
- 

**Altre**

- Trapianto d'organo
  - Insufficienza renale cronica
  - Ipercalciuria idiopatica
  - Emocromatosi
  - Mastocitosi sistemica
  - Malnutrizione
- 

**Da farmaci**

- Corticosteroidi
  - Adjuvanti nella cura delle neoplasie
  - Eparina
  - Ciclosporina
  - Metotrexato
  - Tiroxina (soppressione)
  - Anticonvulsivanti
  - Altri
- 

infiammatorie croniche intestinali (MICI). Diverse patologie ematologiche, specie se maligne, si associano a osteoporosi. Il mieloma multiplo, che è frequente causa di lisi francamente neoplastiche, può anche provocare una fragilità ossea si-

stemica, pure in specifica assenza di un diretto coinvolgimento metastatico dello scheletro. Molte malattie reumatologiche sono causa di osteoporosi secondarie<sup>8</sup>. Tra queste va ricordata l'artrite reumatoide che, indipendentemente dalla necessità di un trattamento steroideo, si associa con grande frequenza a complicanze fratturative da fragilità sistemica dello scheletro. Il trapianto d'organo è probabilmente la condizione che ancora oggi più frequentemente si combina con la presenza secondaria di osteoporosi e di fratture correlate<sup>9</sup>. Si stima che circa il 50% dei soggetti sottoposti a trapianto di rene sia portatore di almeno una frattura vertebrale. Una situazione non dissimile, seppure oggi meno severa, si presenta nei trapiantati di cuore, fegato e polmone. Le cause di questa associazione sono molteplici: la frequente necessità di mantenere attiva per lunghi periodi la terapia con glucocorticoidi a scopo immunosoppressivo, l'uso di altri immunosoppressori – come la ciclosporina e il sirolimus – responsabili della comparsa di un severo disturbo del metabolismo osseo, le conseguenze scheletriche della malattia all'origine del danno terminale d'organo, che non sempre regrediscono in modo sufficiente anche dopo un trapianto di successo. Infine è utile ricordare che i soggetti sottoposti a trapianto d'organo presentano una prevalenza di franca insufficienza/carenza di vitamina D, che talvolta raggiunge il 90% dei casi. Almeno altre due condizioni patologiche in grado di produrre severa fragilità ossea richiedono di essere qui menzionate. Probabilmente, anche se spesso non intuibile nell'immediato, l'iperparatiroidismo idiopatico è la causa più frequentemente collegata a una bassa densità ossea, sia nell'uomo sia nella donna<sup>10</sup>. La mastocitosi sistemica indolente è una malattia molto più

rara, ma in grado di generare gravissima fragilità ossea, associata a fratture multiple da fragilità <sup>11</sup>. È caratterizzata da un'anormale proliferazione dei mastociti, con aspetto clonale, che si lega a un ampio spettro di manifestazioni cliniche: oltre all'osteoporosi (una delle più tipiche presentazioni di questa condizione, specialmente nell'adulto), sono ricorrenti la comparsa di lesioni cutanee diffuse, note come *urticaria pigmentosa*, e la coesistenza di fenomeni allergici, spesso molti gravi e scatenati da allergeni diversi. Piuttosto caratteristica è l'allergia a puntura di imenotteri. Un'importanza particolare riveste, poi, l'anamnesi farmacologica. Oltre al già citato rilievo di terapie a base di glucocorticoidi e altri farmaci immunosoppressori <sup>7,8</sup>, ulteriori medicinali, quali la tiroxina a dosi soppressive, alcuni anticonvulsivanti e l'eparina non frazionata si associano alla comparsa di osteoporosi. Tuttavia, negli ultimi anni è emerso come la terapia di deprivazione androgenica e/o estrogenica, in corso di neoplasie maligne ormono-sensibili, quali il carcinoma prostatico e quello mammario, sia in grado di aumentare in modo imperioso il rischio di frattura <sup>12</sup>.

La valutazione anamnestica riesce a evidenziare non solo franchi eventi patologici in atto, ma anche la presenza di fattori di rischio tipicamente in grado di determinare osteoporosi e fratture. La Tabella IV riassume i principali. Molti causano la comparsa di fratture da fragilità indipendentemente dalla presenza di una ridotta massa ossea. È ben noto che i soggetti in età avanzata hanno un rischio di frattura molto più elevato dei soggetti più giovani con identica densità minerale ossea. Questo dato non sorprende, considerato che l'invecchiamento si associa comunemente a condizioni relativamente meno frequenti in età più giovane, come

---

**Tabella IV.** Maggiori fattori di rischio clinici per frattura nella pratica medica (da Kanis et al., 2005, mod.) <sup>13</sup>.

---

- Età\*
  - Precedenti fratture da fragilità\*
  - Uso di glucocorticoidi\*
  - Storia familiare di fratture\*
  - Fumo di sigaretta\*
  - Abuso di alcool\*
  - Basso peso corporeo\*
  - Disordini neuromuscolari\*
  - Sesso femminile
  - Menopausa precoce
  - Amenorrea
  - Ipogonadismo nell'uomo
  - Comorbidità
  - Prolungata immobilizzazione
  - Basso apporto di calcio con la dieta
  - Deficienza vitaminica D
  - Propensione alle cadute
  - Razza
  - Ipovisus
- 

\* Indipendenti dalla densità ossea.

un aumentato rischio di caduta <sup>6</sup>. Anche la storia familiare di fratture da fragilità incrementa di molto il rischio personale di incorrere in fratture, segnalando così la possibile rilevanza di fattori genetici e anche di abitudini alimentari o specifici stili di vita in relazione alla resistenza ossea. Tuttavia, è indubbio che la storia personale di precedenti fratture da trauma minimo costituisce il principale fattore di rischio per nuovi eventi fratturativi, indipendentemente, in qualche modo, dalla rilevanza della demineralizzazione rilevabile alla densitometria ossea.

Infine un'anamnesi accurata spesso consente di associare specifici sintomi del paziente a quadri specifici di fragilità ossea. Come già detto, la presenza di dolore specificatamente riferito ai segmenti ossei è più tipico delle sindromi osteomalaciche che dell'osteoporosi propriamente detta. La presenza di fragilità ossea legata a una

storia di fenomeni allergici anche severi (fino alla crisi anafilattica) può far supporre la presenza di una patologia clonale mastocitaria in grado di indurre danno osseo. Una storia di coliche renali deve certamente far supporre la possibile presenza di nefrolitiasi, che, se unita a danno osseo, è più frequentemente secondaria a iperparatiroidismo primitivo o a ipercalcemia idiopatica.

Non meno rilevante è l'esecuzione di un corretto esame obiettivo. L'esame obiettivo generale è in grado di cogliere i possibili segni di patologie secondariamente associate a osteoporosi. Ad esempio, la presenza di tremore, magrezza e/o dimagramento, gozzo ed esoftalmo potrà facilmente far sospettare una iperfunzione tiroidea, mentre irsutismo o ipertricosi, aumento dei valori di pressione arteriosa e redistribuzione dell'adipe potranno far ipotizzare un ipercortisolismo. Una epatomegalia dovrà far supporre un danno epatico e la presenza di lesioni cutanee da iperpigmentazione o di tipo eritematoso/orticarioide far sospettare una emocromatosi o una mastocitosi sistemica indolente. Non va poi dimenticato che esistono malattie fortemente fragilizzanti lo scheletro che possono associarsi a manifestazioni assai tipiche, come la presenza di sclere blu o bluastre nell'osteogenesi imperfecta. Altri aspetti indicativi non devono essere dimenticati nel quadro dell'esame obiettivo. Di grande utilità in questo senso sono, da un lato, la misurazione dell'altezza e la valutazione di un eventuale calo staturale e, dall'altro, la presenza di cifosi. Entrambe queste osservazioni, seppure di non sempre univoca interpretazione, suggeriscono fortemente la presenza di fratture vertebrali e devono prontamente indirizzare verso l'esecuzione di un radiogramma standard delle vertebre. È noto, infatti, che le fratture

vertebrali rimangono assai frequentemente misconosciute, pur se per una serie ampia di ragioni. Tra queste rientra certamente il fatto che il dolore da frattura vertebrale viene facilmente interpretato come secondario ad affezioni comuni del rachide, anche se è vero che il dolore da cedimento vertebrale possiede caratteristiche piuttosto individuabili, seppure non tipiche (Tab. V). È, infatti, a insorgenza spontanea o determinato da eventi come uno sforzo nel sollevare un peso o una brusca flessione o torsione del tronco. Altre sue caratteristiche importanti sono la localizzazione molto prossima alla vertebra fratturata, la sua possibile evocazione alla digitopressione del corpo vertebrale interessato e una irradiazione più frequentemente postero-anteriore, a cintura, anziché verso i glutei e le gambe, considerato che il coinvolgimento radicolare è del tutto infrequente in questa condizione. Abbastanza tipica è, inoltre, la riduzione del dolore con il riposo in posizione supina e la sua comparsa per movimenti anche banali nel riacquisire la

**Tabella V.** Caratteristiche cliniche della frattura vertebrale.

<b>Evento precipitante</b>	<b>%</b>
Nessuno	46
Lieve	36
Moderato	10
Severo	7
<b>Dolore</b>	
Localizzato	63
Diffuso	23
Irradiato fianchi/addome	75
Irradiato alle gambe	7
<b>Dolore alleviato in posizione</b>	
Supina	43
Seduta	37
Eretta	17

posizione seduta, nella torsione o flessione del tronco.

### 1.3. La valutazione biochimica

Le indagini di laboratorio da eseguirsi nel sospetto di osteoporosi e nella diagnosi differenziale tra le sue varie forme, nonché tra le altre patologie in grado di indurre fragilità ossea, sono, in genere, semplici. Si basano sull'esecuzione di pochi esami biochimici <sup>14</sup>, dal costo assai contenuto e facilmente eseguibili con accuratezza da qualsiasi laboratorio (Tab. VI), generalmente distinti in esami di 1° livello, da effettuare nella totalità dei pazienti con sospetta o evidente fragilità ossea, ed esami di 2° livello, da richiedere solo nel sospetto di una specifica patologia che secondariamente può indurre osteoporosi. In una cospicua percentuale dei casi, gli esami di 1° livello sono in grado di condurre a una diagnosi conclusiva del tutto affidabile. Tra essi oggi è preferibile scegliere il dosaggio della proteina C reattiva (PCR), più sensibile e specifico di quello della velocità di eritrosedimentazione (VES). Il dosaggio del paratormone e della 25-idrossi-vitamina D non sono considerati esami da eseguirsi in prima linea, per varie ragioni. Innanzitutto il loro costo è piuttosto soste-

nuto, pertanto è irragionevole pensare di applicarle queste indagini laboratoristiche alla totalità dei pazienti. Inoltre la specifica necessità del dosaggio del paratormone può essere ricondotta in modo appropriato alla presenza di valori elevati oppure, al contrario, bassi o molto bassi di calcemia. Il dosaggio solo in seconda istanza della 25-idrossi-vitamina D trova riscontro nella larghissima prevalenza dell'ipovitaminosi D che in molti Paesi, tra cui l'Italia, è stata stimata aggirarsi intorno al 70-80% della popolazione anziana <sup>14</sup>. Sembra assai più ragionevole, quindi, nel caso di una patologia ossea fragilizzante fortemente sospetta o in atto, una supplementazione con vitamina D nativa, il cui costo è molto contenuto. In conclusione il dosaggio della 25-idrossi-vitamina D è da riservarsi a casi particolari come l'iperparatiroidismo primitivo, le granulatomatosi, l'osteomalacia <sup>14</sup>, nei quali una migliore definizione diagnostica è certamente opportuna. In ogni caso, comunque, è utile eseguire il dosaggio non prima di 4-6 mesi dall'inizio della supplementazione e dosaggi ripetuti nell'arco del singolo anno sono indubbiamente inutili. Quanto agli esami di 2° livello, invece, si tratta di esami appropriati

**Tabella VI.** Esami per la diagnostica di laboratorio dell'osteoporosi.

Esami di 1° livello	Esami di 2° livello
<ul style="list-style-type: none"><li>• VES (velocità di eritrosedimentazione)</li><li>• Emocromo completo</li><li>• Protidemia frazionata</li><li>• Calcemia</li><li>• Fosforemia</li><li>• Fosfatasi alcalina totale</li><li>• Creatininemia</li><li>• Calciuria delle 24 h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Calcio ionizzato</li><li>• TSH (tireotropina)</li><li>• Paratormone sierico</li><li>• 25-OH-vitamina D sierica</li><li>• Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametazone</li><li>• Testosterone totale nei maschi</li><li>• Immunofissazione sierica e/o urinaria</li><li>• Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)</li><li>• Esami per patologie specifiche (ad esempio: ferritina e saturazione della transferrina, triptasi ecc.)</li></ul>

quando si sospetta la presenza di uno specifico disturbo primitivo secondariamente associato a malattia ossea o quando la definizione diagnostica rimane incerta anche dopo l'esecuzione degli esami di 1° livello e la severità di malattia suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti.

La determinazione laboratoristica dei cosiddetti marcatori di rimodellamento scheletrico non trova spazio nella comune diagnostica biochimica dell'osteoporosi. Questi indicatori (fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina e propeptide del collagene di tipo I sierici per la neoformazione scheletrica e Cross-link del piridinio sierici e desossipiridinolina urinaria per il riassorbimento osseo sono i più comunemente adoperati) non hanno adeguata sensibilità e specificità nella diagnosi di osteoporosi. In casi opportunamente selezionati possono essere utili nel monitoraggio degli effetti di alcuni farmaci, nella diagnostica dell'osteoporosi da cause specifiche (ad esempio la fosfatasi alcalina ossea in presenza di patologia epatica) o di malattie scheletriche diverse dall'osteoporosi (come la fosfatasi alcalina ossea nel morbo di Paget dell'osso, nell'osteomalacia e nell'ipofosfatasia).

#### 1.4. La valutazione strumentale

Anche la valutazione strumentale dell'osteoporosi e delle malattie fragilizzanti dello scheletro nel loro complesso è, in genere, semplice. Si basa sull'esecuzione di differenti possibili indagini (Tab. VII). Tuttavia, nella larga maggioranza dei casi, l'esame radiografico standard di uno o più segmenti scheletrici e la DXA sono gli unici presidi indispensabili.

L'esame radiografico standard dello scheletro rimane un presidio irrinunciabile nella diagnostica dell'osteoporosi. Ancora oggi è certamente il metodo più utilizzato per porre diagnosi di frattura di qualunque segmento osseo potenzialmente interes-

---

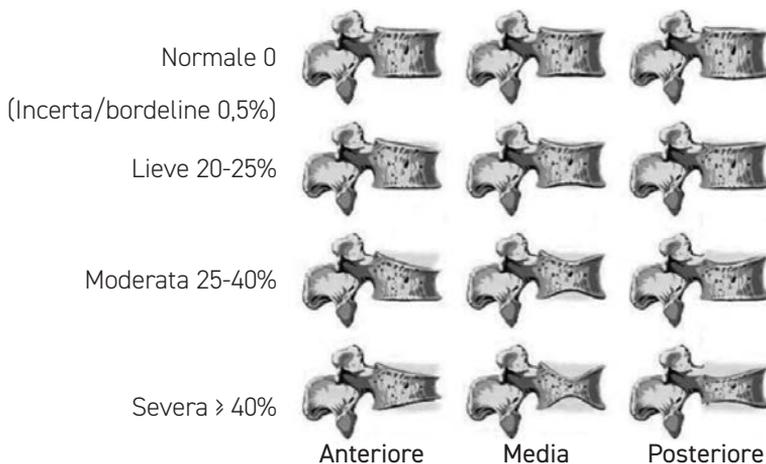
#### Tabella VII. Work-up di diagnostica strumentale nel sospetto di malattia ossea fragilizzante.

---

- Radiologia convenzionale
  - Densitometria ossea a raggi X
  - Tomografia assiale computerizzata
  - Risonanza magnetica nucleare
  - Scintigrafia scheletrica
- 

sato (femore e ossa delle gambe, bacino, coste, ossa degli arti superiori, ad esempio). Svolge un ruolo assai particolare per l'identificazione e la caratterizzazione delle fratture vertebrali, che altrimenti spesso rimarrebbero non diagnosticate. La frattura vertebrale viene definita secondo il metodo semiquantitativo (SQ) di Genant come una riduzione del 20% di una delle altezze del corpo vertebrale (Fig. 1). Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave (criteri di Genant). La morfometria vertebrale è un metodo quantitativo per la diagnosi delle fratture vertebrali basato sulla misura delle altezze vertebrali. Va applicata alle immagini per stimare la gravità della frattura vertebrale in precedenza diagnosticata con il metodo SQ e valutare nel follow-up del paziente l'eventuale insorgenza di una nuova frattura vertebrale. In ogni caso la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente analisi qualitativa delle radiografie, che permette di escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi. Le immagini del rachide possono essere ottenute con la radiologia tradizionale o con la tecnica DXA, utilizzando il software per la *vertebral fracture assessment* (VFA) di cui è possibile dotare i densitometri.

Il ricorso alla risonanza magnetica nella diagnosi strumentale delle fratture ver-



**Figura 1.** Il metodo semiquantitativo di Genant.

tebrali da fragilità trova indicazione quando le fratture interessano più vertebre in quanto consente di distinguere, attraverso la presenza di alterazioni del segnale in T2 e *short TI inversion recovery* (STIR) dovute all'edema osseo, le fratture recenti da quelle vecchie e di individuare le vertebre non ancora deformate nelle quali però può essere imminente il cedimento strutturale. La tomografia assiale computerizzata (TC) permette di studiare nel dettaglio la componente ossea della vertebra fratturata, offrendo così informazioni, ad esempio, sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale midollare. In alcuni casi, quindi, risulta un'utile indagine complementare alla risonanza magnetica (RM). La massa ossea in termini di densità scheletrica (BMD) può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea (o mineralometria ossea computerizzata, MOC). Oggi l'indagine densitometrica consente di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea e rimane il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche. La refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di

BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), e il valore medio di BMD di giovani adulte sane (picco di massa ossea) (T-score). Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). Va ricordato che per l'OMS la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (T-score < -2,5 DS) è attualmente applicabile soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA. I criteri dell'OMS per la diagnosi di osteoporosi non sono applicabili a donne prima della menopausa, né a uomini prima dei 50 anni. La DXA è la tecnica di elezione per la valutazione della massa ossea, in grado di consentire la diagnosi di osteoporosi, la predizione del rischio di frattura e il monitoraggio. La BMD è correlata con il rischio di frattura: per ogni riduzione di una DS di BMD (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale la misura di un sito stima più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. Considerando che le fratture da osteoporosi clinicamente più rilevanti avvengono a livello vertebrale e femorale, i siti più frequentemente misurati sono la

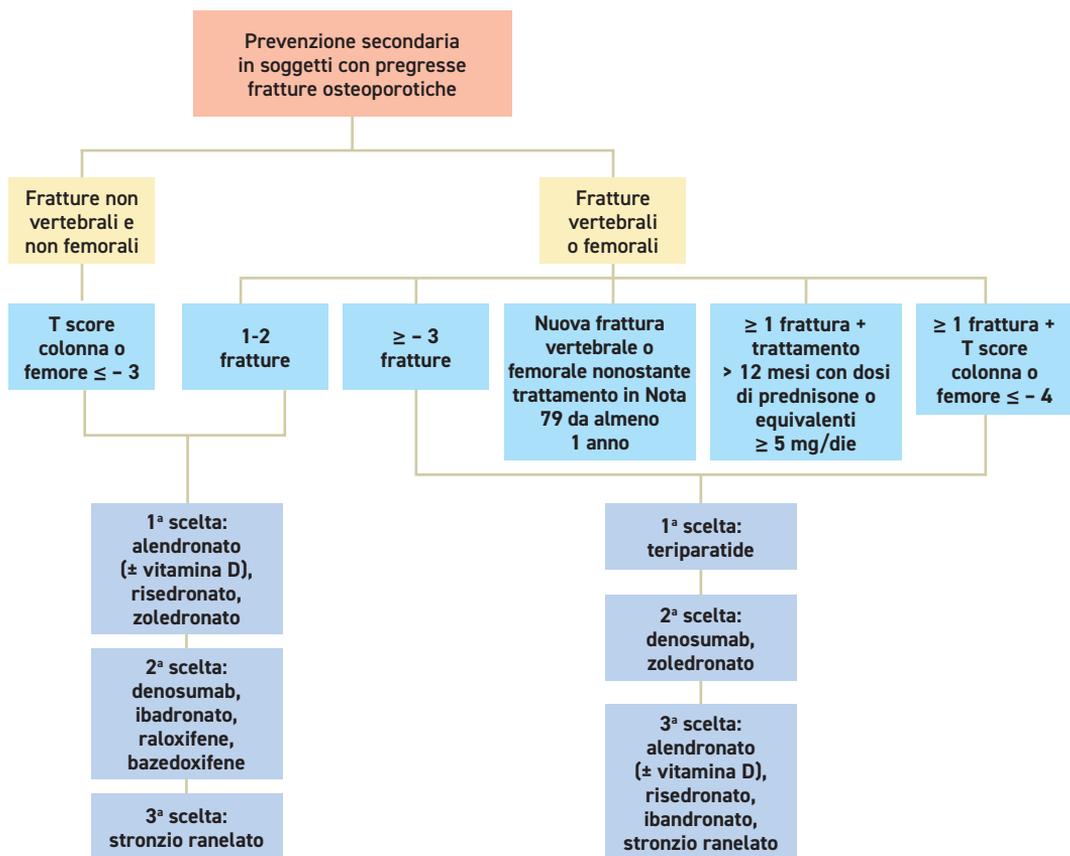
colonna lombare e il femore prossimale. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione densitometrica femorale può essere preferibile dopo questa età.

La diagnosi di osteoporosi e la stima del rischio di frattura non possono essere basate solo sulla refertazione densitometrica: è sempre necessaria anche la valutazione clinica. Infatti la valutazione integrata della densità ossea e dei più importanti fattori di rischio clinici parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD consente una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi) e l'identificazione dei soggetti in cui un trattamento farmacologico è più appropriato. Soprattutto negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati algoritmi, quali il FRAX<sup>®</sup>, il DeFRA<sup>®</sup> e molti altri <sup>14</sup>, che calcolano il rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni integrando le informazioni derivanti dalla misurazione della BMD con quelle derivanti dalla presenza dei fattori di rischio clinici. Per superare alcuni dei limiti del FRAX<sup>®</sup> è stato sviluppato in Italia il DeFRA<sup>®</sup>, un algoritmo derivato dal FRAX<sup>®</sup>, che si basa sui dati relativi al rischio di frattura della popolazione italiana e stratifica in modo più accurato alcune delle variabili già presenti nel FRAX<sup>®</sup> (ad esempio sede e numero delle pregresse fratture, comorbidità), allo scopo di migliorare la predittività del rischio di frattura.

## **2. Appropriatezza prescrittiva nelle varie categorie di pazienti. Obiettivi clinici e mantenimento della qualità di vita**

Una grande messe di studi internazionali ha prodotto evidenze estremamente robuste sull'efficacia dei farmaci oggi usati

per la terapia di questa condizione <sup>15</sup>. Sono quindi disponibili trattamenti diversi capaci di fronteggiare pressoché tutte le condizioni patologiche in grado di aumentare il rischio di fratture osteoporotiche. Non vi è dubbio, tuttavia, che l'appropriatezza prescrittiva, anche nel campo dell'osteoporosi, è un caposaldo nella gestione terapeutica dei pazienti. In assenza di validi criteri in questo senso, in particolare basati sull'adeguata valutazione del rischio di frattura del paziente, si rischia di impiegare farmaci molto efficaci in soggetti che ne hanno scarsa necessità o, al contrario, di mancare la terapia in coloro che ne hanno assoluto bisogno. Se trattiamo pazienti a basso rischio dobbiamo trattarne migliaia per prevenire una frattura osteoporotica: questo *number needed to treat* (NNT) equivale pressoché al *number needed to harm* (NNH), cioè alla probabilità di avere un grave effetto collaterale in seguito al trattamento. Per un rischio di frattura osteoporotica più elevato, invece, il NNT è dell'ordine di decine, molto più basso del NNH correlato ai farmaci attualmente disponibili, e con un costo inferiore a quello della frattura. Per rischi di frattura particolarmente elevati il NNT diventa così ridotto da consentire anche l'uso di farmaci più costosi, purché più efficaci. È proprio a questi concetti di rapporto costo-beneficio e sicurezza della terapia che si ispira la Nota 79 AIFA, che attualmente regola il criterio di accesso alla terapia dell'osteoporosi in Italia per i farmaci prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, contemporaneamente, costituisce una guida di solida appropriatezza prescrittiva (Figg. 2, 3). Orienta nella scelta dei farmaci, anche con un *grading* in 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> linea di preferenza, sulla base di criteri di efficacia, sicurezza e costo della terapia e pone come obiettivo il trattamento dei soggetti in cui è realmente necessaria la prevenzione



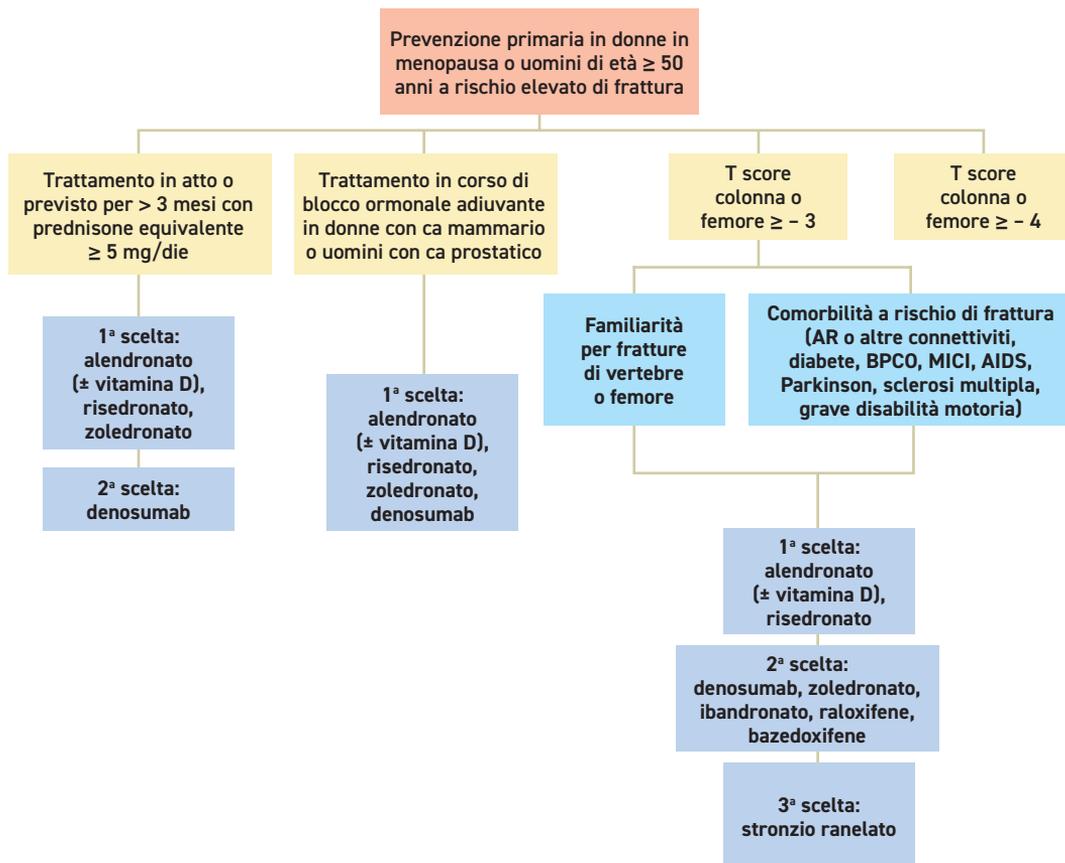
**Figura 2.** La Nota 79 AIFA in prevenzione secondaria.

ne delle fratture da fragilità. In sintesi, la Nota 79 AIFA riassume la necessità di basarsi di due concetti di grande importanza: 1) l'identificazione in modo appropriato dei soggetti a rischio di frattura; 2) la gradualità di intervento basata su efficacia, sicurezza e costo dei farmaci (Figg. 2, 3).

In merito all'appropriatezza prescrittiva, la Nota 79 consiglia come trattamento di prima scelta quello con farmaci che hanno dimostrato una capacità specifica di proteggere nei confronti di un ampio spettro di tipologie di frattura, e cioè fratture vertebrali e non-vertebrali, di femore e non-femorali. Nello specifico questi farmaci sono alendronato, risedronato, zoledronato e denosumab. In questo senso

non sorprende che i criteri di accesso alla terapia su base SSN siano profondamente cambiati (Figg. 2, 3).

Alla luce di quanto detto si può facilmente comprendere come la presenza di precedenti fratture di vertebre e femore, che costituiscono il maggiore determinante di rischio per nuove fratture, sia considerata il criterio di accesso principe alla terapia in regime di rimborso SSN (Fig. 2). Inoltre, piuttosto che il concetto di "severità" delle fratture vertebrali (*grading* secondo Genant), non sempre di facile identificazione e impiego nella pratica clinica, viene assunto il criterio del numero di precedenti fratture, che condiziona in modo massivo il rischio di nuove fratture. Robuste novità



**Figura 3.** La Nota 79 AIFA in prevenzione primaria.

riguardano, invece, nuovi criteri di accesso ora disponibili. Oggi è pienamente riconosciuta l'importanza della pregressa frattura in sede non vertebrale e non femorale come rilevante fattore di rischio per frattura, poiché è ben documentato in letteratura come le fratture di polso, omero o costali si associno ad aumentato rischio di nuove fratture. In presenza di questo dato anamnestico, quindi, purché concomitante con una massa ossea, la prevenzione secondaria viene attualmente garantita. La Nota 79, inoltre, assicura il trattamento in prevenzione primaria (Fig. 3), cioè anche in assenza di precedenti fratture da fragilità, in donne in menopausa (di qualunque età) e negli uomini di età > 50 anni, purché

a elevato rischio. In questi soggetti, indiscusso e confermato rimane il criterio di accessibilità in previsione di o in trattamento con glucocorticoidi. Una consistente novità, invece, riguarda la possibilità di accesso alla Nota di soggetti a rischio di frattura perché in blocco ormonale adiuvante, come, ad esempio, pazienti in trattamento di deprivazione androgenica per carcinoma prostatico o in terapia con inibitori dell'aromatasi per carcinoma al seno. Sono ormai ben consolidate, infatti, le evidenze di aumento del rischio di frattura osteoporotica in pazienti neoplastici in trattamento di blocco ormonale. Un'altra importante novità è la previsione di accesso alla terapia, in prevenzione primaria,

per i pazienti a rischio di frattura per la presenza di comorbidità aggiuntive rispetto a quelle reumatiche (artriti e altre connettiviti). È stato, infatti, documentato un significativo aumento del rischio di frattura in presenza di BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), malattie infiammatorie intestinali croniche, diabete (tipo 1 e 2), AIDS, sclerosi multipla, morbo di Parkinson e altre condizioni di disabilità motoria. Una documentata e significativa condizione osteoporotica, associata a una di queste comorbidità, come a familiarità per fratture di vertebre o femore, giustifica un trattamento a carico del SSN.

Un limite della precedente Nota era anche la mancata classificazione dei farmaci in linee di trattamento, francamente possibile alla luce dei concetti di efficacia, sicurezza e costo/beneficio e già presente nella maggioranza dei Paesi di area UE. La nuova nota fornisce, pertanto, chiare indicazioni in merito, essenzialmente sulla base di 3 principi: 1) le evidenze di efficacia; 2) il costo, corretto per l'efficacia per frattura prevenuta; 3) l'esperienza in termini di safety. In base a quanto sopra risulta chiaro come per alendronato, risedronato e zoledronato un ruolo di 1<sup>a</sup> linea (o scelta) sia del tutto coerente. Secondo gli stessi principi, tuttavia, la nuova Nota 79 giustifica il ricorso in 1<sup>a</sup> linea a un trattamento anabolizzante e certamente più costoso, come teriparatide in pazienti a elevato rischio di frattura, per la presenza di fratture multiple o singole fratture di femore o di vertebre, se associate a trattamento steroideo o a grave compromissione della massa ossea. Nonostante la classificazione in farmaci di 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> linea, la nuova Nota 79 garantisce al medico la possibilità di passare da una linea a un'altra, in presenza di giustificate motivazioni cliniche, a tutela del paziente e del giudizio clinico del medico.

Un punto di tutto rilievo è quello che spetta al ruolo della vitamina D. Viene infatti ribadito che la correzione dell'ipovitaminosi D è indispensabile, da un lato, per ridurre il rischio di frattura in soggetti molti anziani e in quelli istituzionalizzati in particolare e, dall'altro, per garantire la migliore efficacia possibile dei farmaci specificatamente inclusi nel regime della nota stessa.

È indubbio che un trattamento adeguato riduca il rischio di frattura <sup>15</sup>. I ritorni di tale efficacia sono oggi ben conosciuti. La frattura di femore, infatti, si associa a un poderoso aumento della mortalità, che solo nel 1° anno dall'episodio si aggira intorno al 20% nel sesso femminile ed è anche maggiore nei maschi <sup>16</sup>. Inoltre la qualità di vita dei soggetti che sopravvivono è ampiamente compromessa: oltre un quarto di questi perde in modo definitivo l'autosufficienza ed è assai frequente il ricorso a una definitiva istituzionalizzazione. È anche ben noto che le fratture vertebrali si associano ad aumento della mortalità. Causano, inoltre, dolore acuto e cronico al rachide, cifosi, diminuzione dei volumi respiratori, costipazione e severa depressione. Anche questo tipo di frattura riduce o abolisce l'autosufficienza dei pazienti. Infine è necessario ribadire che l'avvento di una frattura costituisce il più importante fattore di rischio per nuove fratture, con una probabilità che questo evento si riveifichi in aumento anche di 2-4 volte.

## Conclusioni

L'osteoporosi e le fratture a essa correlate costituiscono oggi una delle maggiori sfide e necessità nell'ambito della medicina. Negli ultimi anni, incredibili progressi sono stati compiuti in termini di epidemiologia, fisiopatologia, diagnosi e terapia di questa condizione. Pertanto oggi è possibile un approccio adeguato a questa malattia, che ne consente in modo semplice il riconosci-

mento e rende possibili cure di assoluta efficacia.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Michaelsson K, Nordstrom P, Nordstrom A, et al. *Impact of hip fracture on mortality: a cohort study in hip fracture discordant identical twins.* J Bone Miner Res 2014;29:424-31.
- <sup>2</sup> Frost SA, Nguyen ND, Center JR, et al. *Excess mortality attributable to hip-fracture: a relative survival analysis.* Bone 2013;56:23-9.
- <sup>3</sup> Klop C, Welsing PM, Cooper C, et al. *Mortality in British hip fracture patients, 2000-2010: a population-based retrospective cohort study.* Bone 2014;66:171-7.
- <sup>4</sup> Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. *Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA).* Arch Osteoporos 2013;8:136.
- <sup>5</sup> Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. *IOF EURPo, Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports.* Arch Osteoporos 2013;8:137.
- <sup>6</sup> Karlsson MK, Magnusson H, von Schewelov T, et al. *Prevention of falls in the elderly: a review.* Osteoporos Int 2013;24:747-62.
- <sup>7</sup> Hsu E, Nanes M, et al. *Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017;24:411-7.
- <sup>8</sup> Dubrovsky AM, Lim MJ, Lane NE, et al. *Osteoporosis in rheumatic diseases: anti-rheumatic drugs and the skeleton.* Calcif Tissue Int 2018;102:607-18.
- <sup>9</sup> Early C, Stuckey L, Tischer S, et al. *Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanisms and available treatment options.* Osteoporos Int 2016;27:1425-40.
- <sup>10</sup> Giannini S, Nobile M, Sella S, et al. *Bone disease in primary hypercalciuria.* Crit Rev Clin Lab Sci 2005;42:229-48.
- <sup>11</sup> Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, et al. *Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis.* Osteoporos Int 2016;27:2411-2.
- <sup>12</sup> Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. *Emerging drugs for the management of cancer treatment induced bone loss.* Expert Opin Emerg Drugs 2010;15:323-42.
- <sup>13</sup> Kanis JA, Borgstrom F, De Leat C, et al. *Assessment of fracture risk.* Osteoporos Int 2005;16:581-9.
- <sup>14</sup> Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Linee guida per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi.* Reumatismo 2016;68:1-42.
- <sup>15</sup> Ensrud KE, Crandall CJ. *Osteoporosis.* Ann Intern Med 2017;1:ITC17-32.
- <sup>16</sup> Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, et al. *Quality of life after hip fracture in the elderly: a systematic literature review.* Injury 2016;47:1369-82.

---

# Ruolo dell'ortopedico nella gestione delle fratture da fragilità

**Umberto Tarantino, Monica Celi, Maurizio Feola, Elena Gasbarra**

*Università di Roma "Tor Vergata", Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Cattedra di Malattie Apparato Locomotore*

**Accedi al video**

<http://www.pacinimedica.it/osteoporosi-1-luglio-2018/>



## 1. Introduzione

I dati epidemiologici recenti confermano che l'Italia è ancora tra i Paesi nel mondo con la percentuale di soggetti over 65 più alta, circa il 22,3% della popolazione <sup>1</sup>. Le proiezioni della transizione demografica ci mostrano come nei prossimi anni i dati non saranno altrettanto incoraggianti e che il numero degli soggetti over 65 nel 2050 sarà circa 18.000.000, il 33,7% della popolazione <sup>2</sup>. Con l'invecchiamento l'incidenza delle comorbidità presenti aumenta in maniera importante; circa l'80% della popolazione ultrasessantacinquenne presenta almeno una comorbidità. Il dato è maggiormente presente nelle donne (83%) rispetto agli uomini (76%) ed è ancora più importante se si considera che quasi il 60% della popolazione over 65 presenta addirittura 2 o più comorbidità. Le patologie più frequenti riguardano l'apparato cardiovascolare, l'apparato respiratorio e il sistema muscolo-scheletrico, di cui l'artrosi e osteoporosi sono quelle a più alta incidenza. Tuttavia bisogna considerare che anche l'ipertensione, l'insufficienza renale e il diabete, seppur in maniera indiretta, vanno ad agire sul tessuto muscolo-scheletrico compromettendone la qualità. Riguardo a questi dati, oggi si sta

sempre più definendo il quadro di "frailty syndrome" che caratterizza una condizione di policomorbidità che colpisce il soggetto anziano e che progressivamente compromette le funzioni vitali determinandone un graduale declino dei sistemi fisiologici e una diminuzione delle capacità intrinseche. Tra i tessuti che per primi sono interessati dal processo d'invecchiamento e dalle policomorbidità vi sono il muscolo e l'osso che interagiscono continuamente tra loro, autoregolando il metabolismo e la loro omeostasi. Il cross-talk tra osso e muscolo è mediato sia attraverso la produzione di molecole biologicamente attive, sia mediante fattori negativi <sup>3</sup>.

Con l'invecchiamento l'organismo perde la propria capacità di ripresa dopo un trauma minore; in particolare si è visto che in una condizione di sarcopenia e di osteoporosi più facilmente si perdono l'autonomia e l'indipendenza, con un aumento del tempo impiegato per la ripresa funzionale <sup>4,5</sup>. Tuttavia se il tessuto muscolare e osseo presentano un buon trofismo, il recupero dopo un trauma può essere raggiunto completamente e in tempi più rapidi <sup>6</sup>.

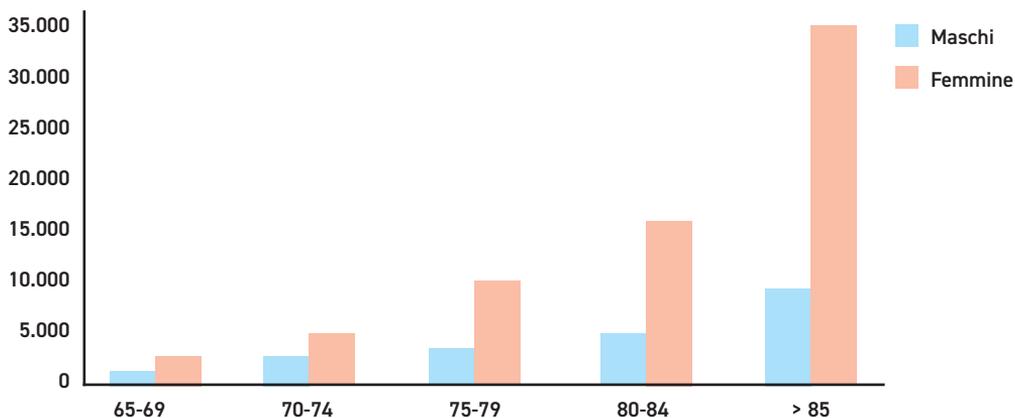
In Italia circa 5 milioni di persone sono affette da osteoporosi, di cui l'80% è rappresentato da donne in post-menopausa. Le

stime prevedono che nel 2050, a seguito dell'aumento dell'aspettativa di vita, tale patologia interesserà oltre 7 milioni di persone. Oltre alle donne di età > 50 anni, colpite un caso su 3, a esserne affetti sono anche gli uomini, che sono osteoporotici in un caso su 8. L'osteoporosi è una patologia che, di per sé, non causa disabilità o morte, ma aumenta il rischio di incorrere in una frattura in seguito anche a traumi a bassa energia. I siti scheletrici generalmente riconosciuti come sede di fratture da fragilità sono quelli a maggiore contenuto di osso trabecolare, come le vertebre, il femore prossimale, il radio distale, l'omero prossimale e la caviglia. Ogni anno in Italia il numero di ricoverati per frattura da fragilità è di circa 145.000 individui; solo nel 2009 sono state registrate, nella popolazione a rischio per osteoporosi (donne over-45 e uomini over-65), 93.200 fratture di femore prossimale, 13.800 di radio distale, 13.600 di omero prossimale, 11.600 di caviglia e 13.000 di vertebre <sup>7,8</sup>. Questi risultati, ricavati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), sono attendibili principalmente per le fratture di collo del femore, le uniche alle quali fa seguito il ricovero ospedaliero nella quasi totalità dei casi. I dati riguardanti le fratture da fragilità in altri siti scheletrici non sono invece altrettanto affidabili in quanto, non essendo sempre richiesta l'ospedalizzazione per intervento chirurgico, la loro reale incidenza è generalmente sottostimata. Infatti, le fratture che non necessitano di ricovero ospedaliero, vengono dimesse direttamente dal Pronto Soccorso e sfuggono ai dati SDO, determinando quindi un'importante sottostima. Tarantino et al. hanno dimostrato che il numero delle fratture che non vengono ricoverate ammonta quasi al 50% <sup>9</sup>. Se si escludono le fratture di femore prossimale, il cui esito è invece il ricovero nel 98% dei casi, emerge che solo il 30%

delle altre fratture viene effettivamente ricoverato. Considerando questi dati, si stima che nel 2015 siano avvenute complessivamente circa 206.000 fratture da fragilità. Tale numero tuttavia risulta essere ulteriormente sottostimato, in quanto non tiene conto che il 70% delle fratture vertebrali sono asintomatiche. L'analisi epidemiologica dei vari siti di frattura dimostra che tra le fratture non femorali quelle di omero sono le più numerose dopo gli 80 anni, mentre le fratture di polso sono più frequenti nei sessantacinquenni. Relativamente alle fratture di femore prossimale, la fascia di età più a rischio è quella dei grandi anziani: circa il 75% infatti interessano i soggetti over 80 e circa il 40% del totale sono over 85 (Fig. 1).

Per evidenziare la discrepanza tra i dati epidemiologici derivati dall'analisi delle SDO e il numero reale delle fratture da fragilità, sono stati valutati gli accessi a tutti i Pronto Soccorso della Regione Lazio <sup>10</sup>, regione il cui quadro epidemiologico, con il 19,8% di over-65, e la sua posizione geografica centrale, rispecchia sostanzialmente la situazione nazionale. Nell'anno 2010 nel Lazio sono state registrate circa 22.000 fratture da fragilità, di cui 6180 fratture di femore, 7900 di polso, 4260 di omero, 1880 di caviglia e 1580 fratture vertebrali. Di queste solo il 47,3% (10.400) è esitato in un ricovero in un reparto di degenza: la percentuale maggiore ovviamente riguarda le fratture di femore, che prevedono un ricovero nel 97,8% dei casi, mentre la percentuale scende al 16,7% per le fratture di polso, per le quali è preferito un trattamento conservativo.

Alla problematica della sottostima si aggiunge il fatto che spesso il medico del Pronto Soccorso si occupa della sola frattura da fragilità, senza tener conto della condizione osteoporotica sottostante. Tutto ciò fa sì che l'osteoporosi rimanga una



Femore	2015		72%		Totale	
	65-69	70-75	75-79	80-84		> 85
Maschi	1.334	1.910	3.403	5.205	9.644	21.496
Femmine	3.061	5.039	9.821	15.898	32.563	66.382
Totale	4.395	6.949	13.224	21.103	42.207	87.878

#### Il 72% delle fratture di femore avviene nei soggetti over 80

**Figura 1.** Numero di fratture di femore prossimale nell'anno 2015 diviso per sesso e fasce di età. Fonte: Ministero della Salute, Direzione Generale del Sistema Informativo Coordinamento e Sviluppo NSIS.

patologia sottodiagnosticata e sottotrattata. La maggior parte dei pazienti con frattura da fragilità, infatti, non riceve un trattamento specifico per l'osteoporosi; come dimostrato in uno studio del 2008 su un campione di oltre 1600 pazienti di età > 50 anni ricoverati per una frattura da fragilità (nel 50% frattura di femore) solo nel 15% dei casi erano stati prescritti farmaci per l'osteoporosi<sup>11</sup>. Ciò è particolarmente rilevante se si considera che il rischio di una successiva frattura è aumentato nei pazienti con pregresse fratture. Ad esempio, una delle fratture più sottovalutate, quella di polso, predispone a un elevato rischio di rifrattura: una metanalisi del 2005<sup>12</sup> ha dimostrato che, dopo una frattura di polso, il rischio di incorrere in un'altra frattura di polso è aumentato di 3,3 volte, risultan-

do inferiore solo al rischio di subire una nuova frattura vertebrale dopo la prima (rischio relativo = 4,4). Se si considerano, inoltre, tutti i soggetti con frattura da fragilità, nel 25% dei pazienti sono già presenti fratture vertebrali, spesso misconosciute, la cui prevalenza sale a oltre il 50% nel caso di soggetti con fratture femorali<sup>13</sup>. In uno studio condotto su oltre 45.000 fratture in Danimarca si è visto che per una donna dopo una frattura di collo del femore il rischio di subire una successiva frattura di femore a 10 anni è del 40%<sup>14</sup>. Tale rischio sale all'80% se si considerano tutte le sedi di frattura.

Al rischio di rifrattura si aggiungono altre conseguenze a lungo termine causate da una frattura da fragilità, come il dolore, la disabilità cronica e anche la morte prema-

tura. In particolare, le fratture di femore determinano gravi conseguenze in termini di costi sociali: la mortalità nel periodo immediatamente successivo alla frattura è del 5% e raggiunge il 20% entro un anno dall'evento; il 30% dei pazienti rimane affetto da una invalidità permanente; il 40% perde la capacità di camminare autonomamente; l'80% è incapace di svolgere da solo almeno un'attività della vita quotidiana<sup>15</sup>. A questi "costi sociali" si aggiungono anche i costi economici per il Sistema Sanitario Nazionale: il costo unitario di una frattura, secondo una stima del 2002, si aggira intorno a 2500 € per le fratture di polso, 4000 € per quelle di omero e 13.500 € per il femore. A tali spese concorrono i costi dell'ospedalizzazione, con e senza chirurgia, dei centri di riabilitazione, dei farmaci ecc. Si determina, inoltre, una perdita di produttività sia per i pazienti che ancora svolgono un'attività lavorativa, sia per chi presta loro assistenza. A tali costi, diretti e indiretti, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, si devono poi aggiungere le spese a carico del privato per le prestazioni assistenziali non rimborsate, quali le spese di riabilitazione<sup>16</sup>, il cosiddetto "out of pocket". Quanto esposto rende evidente la necessità di un protocollo diagnostico-terapeutico basato sull'evidenza, che consenta di definire correttamente il percorso da adottare da parte dell'ortopedico nelle fratture da fragilità, per ridurre il rischio di rifrattura.

## **2. Ruolo dell'ortopedico nella gestione delle fratture da fragilità**

Nell'approccio verso il paziente in cui si sospetta l'esistenza di una condizione di osteoporosi o per il quale sia già nota l'esistenza di un quadro osteoporotico, tutto il personale sanitario che prende in cura il paziente non si può esimere dall'eseguire una valutazione globale seguendo un iter diagnostico-terapeutico ben definito.

Oggi l'esame strumentale cardine per fare diagnosi di osteoporosi è la DEXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*): metodica "gold standard" secondo la OMS, supportata dalla maggiore evidenza per la diagnosi di osteoporosi; valori di T-score < -2,5 sono indicativi di una condizione di osteoporosi. Si parla invece di osteoporosi severa quando associata a una BMD (densità minerale ossea) indicativa di osteoporosi vi è la presenza di una o più fratture da fragilità. La DEXA del femore e della colonna lombare è altamente raccomandata in caso di pazienti con fratture non-vertebrali non femorali. Tuttavia valori di BMD normali o indicativi di osteopenia si riscontrano in un'elevata percentuale di pazienti che hanno subito una frattura da fragilità; da diversi studi è emerso che valori di BMD osteoporotici si riscontrano solo nel 55-60% delle fratture da fragilità, mentre nel restante 40% dei casi si ha una condizione di osteopenia o di BMD normale. La presenza di fratture da fragilità in anamnesi rappresenta un fattore di rischio per una nuova frattura indipendentemente dalla BMD<sup>17</sup>. Quindi un esame DEXA negativo non esclude in maniera definitiva la diagnosi di osteoporosi e non può escludere il ricorso a un trattamento farmacologico.

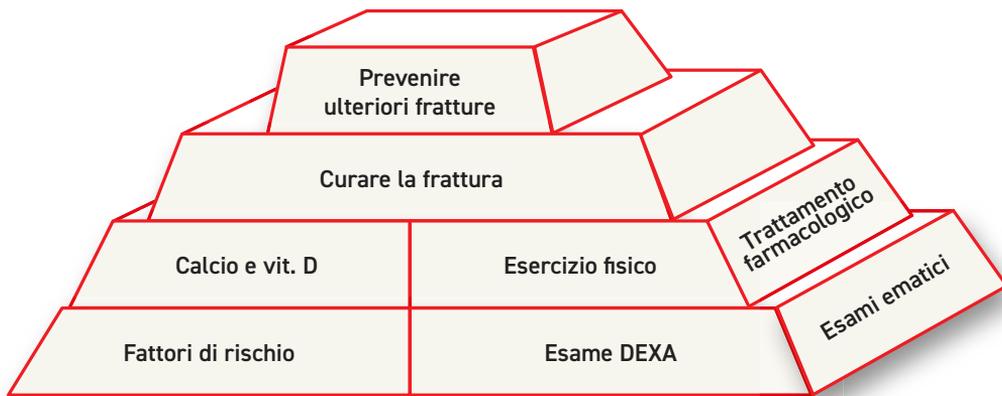
Pertanto è opportuno intraprendere un iter diagnostico terapeutico nei pazienti con frattura che consenta di identificare la vera fragilità ossea sottostante. Di primaria importanza è un corretto inquadramento anamnestico, rivolto a indagare la presenza di tutti i possibili fattori di rischio che hanno causato l'evento fratturativo. Tale percorso deve prevedere in primis un'anamnesi accurata con l'individuazione del meccanismo traumatico che ha determinato la frattura. Spesso cadute accidentali in ambiente domestico o addirittura semplici movimenti incongrui possono essere causa di eventi fratturativi. La valutazione

anamnestica si deve inoltre soffermare sull'eventuale familiarità per fratture, presenza di pregresse fratture da fragilità e fattori di rischio, compresi quelli per caduta. Una fase successiva prevede l'esecuzione degli esami ematochimici, tra i quali quelli di primo livello permettono di avere informazioni generiche sullo stato di salute del paziente e sulla regolazione di calcio e fosfato, mentre quelli di secondo livello, invece sono utili per comprendere l'eziologia dell'osteoporosi, qualora si sospetti una forma secondaria. La normalità degli esami di primo livello esclude nel 90% dei casi la presenza di un'osteoporosi secondaria. Gli esami strumentali rappresentano un'altra valida risorsa che il medico deve utilizzare per il miglior inquadramento diagnostico del paziente: la radiografia del rachide dorso-lombare in proiezione laterale, da eseguire nei pazienti con frattura del collo femorale durante il ricovero o da prescrivere alla dimissione, che rappresenta un accertamento necessario per individuare eventuali fratture vertebrali prevalenti. L'ortopedico ha il compito di prescrivere al paziente misure preventive per ridurre il rischio di rifrattura intervenendo sui fattori di rischio modificabili (attività fisica, alimentazione, fattori comportamentali e ambientali). La prescrizione di una adeguata terapia non farmacologica con il solo supplemento di calcio e vitamina D migliora da sola la BMD e contestualmente riduce il rischio di caduta<sup>18</sup>. Inoltre sia la vitamina D sia il calcio incrementano l'efficacia dei farmaci antiosteoporotici se correttamente prescritti e assunti dal paziente. Il trattamento antiosteoporotico farmacologico ha come obiettivo principale quello di ridurre il rischio di fratture da fragilità, migliorando la qualità dell'osso e al contempo riducendo il rischio di cadute. Diversi sono i farmaci a disposizione per la terapia dell'osteoporosi e possono essere suddivisi in due grandi

categorie: gli "antiriassorbitivi", che inibiscono il riassorbimento osseo rallentando o arrestando l'intero processo di rimodellamento, e gli "anabolici", che stimolano la neoformazione ossea. Tuttavia l'efficacia di questi non può prescindere da una corretta aderenza alla terapia. La continuità dell'assunzione, la compliance e la durata del trattamento, la persistenza, sono elementi essenziali affinché il farmaco completi la sua funzione antifratturativa. L'ortopedico deve tener conto del problema della scarsa aderenza al trattamento, per cui per ogni paziente va selezionato il farmaco più appropriato sia in termini di efficacia che di semplicità di utilizzo (Fig. 2).

### 3. Complicazioni e rischi correlati all'intervento chirurgico

Il numero delle fratture da fragilità è certamente più alto nei soggetti anziani a causa dei cambiamenti fisiopatologici che interessano i vari tessuti a seguito dell'invecchiamento. La *frailty syndrome*, che colpisce prevalentemente i soggetti over 80, causa una progressiva compromissione delle varie funzioni vitali con un aumentato rischio di incorrere in fratture e soprattutto con una riduzione delle capacità di ripresa e guarigione dell'osso. Le comorbilità presenti nel soggetto anziano determinano in differenti modi effetti negativi sul tessuto osseo; tra tutte si è visto che certamente una carenza di vitamina D è la condizione più frequente e più importante. Questo ormone infatti svolge un ruolo importantissimo sull'osso, favorendo l'assorbimento di calcio a livello intestinale e la sua fissazione sull'osso. Tuttavia gli effetti importantissimi della vitamina D si riscontrano soprattutto sul tessuto muscolare. Pazienti con bassi livelli di vitamina D presentano una condizione di atrofia muscolare con un aumento di fibre atrofiche di tipo A<sup>19-21</sup>.



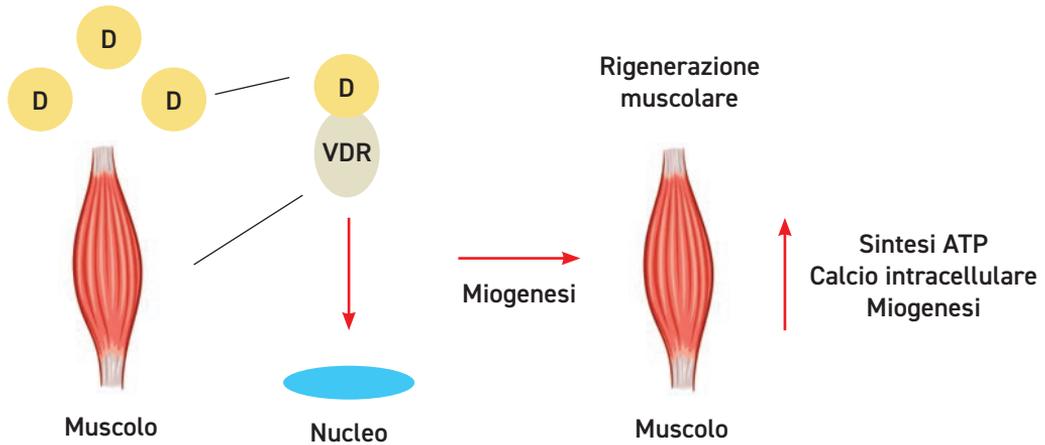
**Figura 2.** La piramide della prevenzione da adottare da parte dell'ortopedico per la riduzione del rischio frattutivo.

In particolare si è visto che con l'aumentare dell'età si registra una riduzione dell'espressione su base genetica del recettore nucleare della vitamina D (*Vitamin D Receptor*, VDR)<sup>22</sup>, con inevitabili effetti dell'attivazione di questo ormone. Riducendo l'attivazione del VDR a livello nucleare si induce l'aumento dell'atrofia a carico delle fibre di tipo II e, più in generale, uno stato di fragilità sia muscolare che ossea<sup>23</sup>.

Oltre all'età, quindi, vi sono fattori sia di natura ambientale che genetica, che concorrono a incrementare l'incidenza dell'osteoporosi. In particolare diversi studi hanno dimostrato che i geni giustificano circa il 10% delle osteoporosi (Fig. 3).

Tra i fattori ambientali si è visto che sia l'attività fisica che l'alimentazione possono determinare un importante aumento della massa ossea e della massa muscolare con evidenti effetti sulla riduzione del rischio di frattura e di caduta. I cibi che più contribuiscono alla formazione di un *bone stock* che possa garantire un adeguato sostegno osseo sono il latte e i formaggi ricchi di calcio. Molti altri cibi presenti nella dieta mediterranea come l'olio, il pesce, le verdure e gli ortaggi contribuiscono in misura diversa all'incremento della massa

ossea. La malnutrizione, invece, estremamente frequente nei soggetti anziani, determina una riduzione della massa ossea con valori di T-score inferiori rispetto a soggetti correttamente nutriti<sup>24</sup>. Una riduzione dell'intake proteico e delle vitamine B6 e B12 con la dieta comporta anche un *impaired fracture healing*, aumentando il rischio di complicanze come ritardi di consolidazione e pseudoartrosi. I metalli pesanti rappresentano un ulteriore fattore ambientale in grado di determinare effetti negativi sull'osso. Uno studio condotto su pazienti osteoporotici e artrosici ha mostrato come un accumulo di metalli pesanti, come piombo, cadmio e cromo, determina un aumentato rischio di osteoporosi, in quanto si posizionano a livello delle trabecole ossee con una riduzione del volume dell'osso e dello spessore trabecolare<sup>25</sup>. Le patologie cardiovascolari sono le comorbidità più frequenti nei soggetti anziani. L'ipertensione, che si registra in circa il 45% degli over 65, può aumentare l'attività riassorbitiva a livello osseo, in quanto alte concentrazioni di angiotensina II attivano gli osteoclasti e rallentano la differenziazione degli osteoblasti<sup>26</sup>. Una condizione di fragilità ossea si può facilmente riscon-



**Figura 3.** Ruolo del recettore della vitamina D (VDR) nella rigenerazione muscolare.

trare nei soggetti affetti da insufficienza renale. Le alterazioni del metabolismo del fosforo, calcio e vitamina D secondarie alle alterazioni della funzionalità del rene comportano un deficit della mineralizzazione e conseguente riduzione della resistenza ossea<sup>27</sup>. Il diabete è una patologia frequente nel 7% dei maschi over 65 e in quasi il 18% delle donne. Livelli alti di glicemia sono la causa di riduzione della sintesi del collagene, con effetti negativi sulla mineralizzazione dell'osso<sup>28</sup>. Gli effetti principali si osservano tuttavia sull'osso corticale che perde la propria competenza; tale elemento è determinante in quanto l'esame densitometrico, che misura prevalentemente la densità dell'osso trabecolare, non riflette la vera fragilità ossea. Rubin et al.<sup>29</sup> hanno dimostrato che a parità di BMD il rischio di avere una frattura da fragilità è più alto nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2.

Le comorbilità riscontrate nel soggetto anziano determinano in differenti modalità delle alterazioni architetturali dell'osso sia a livello dell'osso trabecolare che a livello dell'osso corticale. Le trabecole diventano sempre più sottili, aumenta lo spazio tra di esse e se ne reduce il numero. L'architettura si impoverisce fino a causare una serie

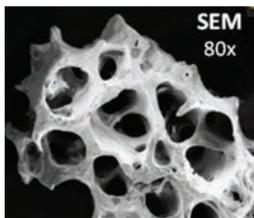
di microcrack che comportano una perdita di resistenza dell'osso. Recenti studi hanno dimostrato che la parte di osso maggiormente coinvolta in questo fenomeno è proprio l'osso corticale. Esso subisce un processo di spongiosizzazione, con assottigliamento progressivo. Uno studio condotto su pazienti con frattura del radio distale ha documentato mediante esame microTC una perdita importante dell'osso corticale, maggiore rispetto all'osso trabecolare<sup>30,31</sup>. Oltre alle già citate alterazioni che avvengono a livello del tessuto osseo, il paziente fragile presenta anche una condizione di sarcopenia. Infatti, il tessuto osseo e quello muscolare sono fortemente interconnessi e il processo di invecchiamento che interessa uno dei due tessuti compromette quasi necessariamente il buon trofismo dell'altro. La condivisione del microambiente in cui i due tessuti svolgono la loro azione ne garantisce una stretta interdipendenza da un punto di vista biomeccanico e strutturale: infatti osso e muscolo<sup>32</sup> si muovono in maniera sincrona, sia secondo l'informazione genetica che leggono e condividono, sia per gli stimoli ambientali che ricevono, costituendo un'unica entità, la "muscle bone unit". Parallelamente al de-

clino della BMD e dell'integrità funzionale del tessuto scheletrico, la massa muscolare decresce del 40% dai 20 ai 70 anni, mentre dopo i 60 anni il deterioramento si fa più consistente con una perdita di massa muscolare pari all'1,4-2,5%/anno e una perdita di forza muscolare pari al 3%/anno<sup>33</sup>. Si assiste progressivamente a una complessa serie di alterazioni fisiopatologiche che conducono a una disorganizzazione macroarchitetturale e microarchitetturale del tessuto muscolare in toto e delle sue sottopopolazioni di miofibre (tipo I contrazione lenta, tipo IIA contrazione intermedia, tipo IIB contrazione rapida). Dopo i 60 anni inizia a manifestarsi un aumento dell'atrofia muscolare (che può raggiungere il 30%) principalmente a carico degli arti inferiori: sembra che l'inattività fisica, il ridotto intake proteico, l'aumentato stress ossidativo e l'alterato metabolismo lipidico e lipoproteico propri dell'età senile possano fornire un contributo determinante nella genesi della sarcopenia, mentre l'azione degli ormoni sessuali sul trofismo muscolare rimane a oggi controversa. Inoltre, è noto che tra i 50 e gli 80 anni si verifica una diminuzione del 40% della *cross sectional area* delle fibre muscolari, preferenzialmente a carico delle fibre di tipo II, accompagnata dalla riduzione del 50% del numero delle fibre e delle unità motorie<sup>34</sup>. Le evidenze, pertanto, avvalorano l'esistenza di un massiccio processo di perdita neuronale a cui si assiste nella sarcopenia, caratterizzato dal rimodellamento della giunzione neuromuscolare e dalla diminuzione del numero di assoni mielinizzati e di motoneuroni attivi, con un conseguente crollo della forza di contrazione muscolare. In aggiunta, è noto come il grado di atrofia delle fibre muscolari sia fortemente dipendente dal livello di attività fisica abitualmente svolto dal soggetto e come il picco di performance fisica raggiunga livelli < 50% negli anziani

con più di 80 anni. A livello ultrastrutturale, la sarcopenia è caratterizzata da profonde alterazioni del turnover cellulare, come l'aumento dello stress ossidativo, la vacuolizzazione cellulare e le distorsioni a carico dei mitocondri che progressivamente diventano disfunzionali e impediscono lo svolgimento dei corretti processi di respirazione cellulare. A livello ultrastrutturale le cellule satelliti (che nel giovane garantiscono una buona riparazione del tessuto muscolare danneggiato) nel soggetto anziano si riducono notevolmente: infatti, esse rappresentano il 15% del pool delle cellule muscolari alla nascita, il 4,17% nell'adulto, mentre ammontano solo all'1,44% negli anziani (over 70). Nella sarcopenia queste cellule, oltre a essere inferiori nel numero, perdono la loro capacità rigenerativa e la loro corretta funzionalità, riducendo la responsabilità delle fibre muscolari agli stimoli endocrini e paracrini. A questo complesso quadro di invecchiamento muscolare partecipa anche la riduzione delle proprietà biomeccaniche delle miofibre. Nel soggetto anziano, il patrimonio muscolare si impoverisce in termini di potenza, forza e resistenza: è noto che la potenza muscolare diminuisce soprattutto a carico degli arti inferiori, inibendo la funzionalità quotidiana di base dei soggetti sarcopenici e aumentando il rischio di cadute e disabilità. L'osso possiede la capacità di adattare la sua struttura in relazione al carico che riceve e il lavoro muscolare (laddove sia efficiente) costituisce lo stimolo fondamentale per il rimodellamento su base meccanica delle strutture scheletriche: nel soggetto sarcopenico il tessuto muscolare, non più in grado di stimolare biomeccanicamente l'osso, fallisce nel tentativo di indirizzare il metabolismo scheletrico verso la neoapposizione di matrice<sup>35</sup>, favorendo altresì il riassorbimento tipico dell'osteoporosi (Fig. 4).

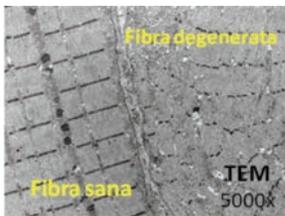
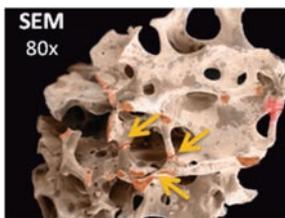
I fattori che conducono alla fragilità ossea

**Osso e muscolo sano**  
Esercizio fisico  
BMD e vitamina D



Le forze applicate da un muscolo "sano" conservano la massa ossea

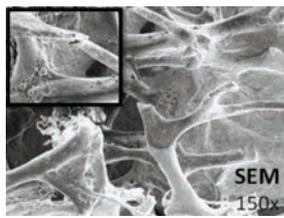
**Osteopenia e sarcopenia**  
Ridotto esercizio fisico  
Squilibri ormonali



↓ Forza muscolare induce un iniziale ↓ BMD

**Osteopenia e sarcopenia severa**

Ipomobilità  
Infiammazione  
(↑IL-1, IL-, miostatina, rank-L)



↓ Massa muscolare nell'anziano "disuse pattern" alla base dell'osteoporosi senile

**Figura 4.** Schema della progressiva alterazione dell'equilibrio muscolo-scheletrico in aging.

sono i medesimi che influenzano negativamente le fasi del *fracture healing*. Tale processo è caratterizzato da una serie di eventi che portano alla guarigione dell'osso che, terminata la fase del modellamento, riprende le medesime caratteristiche antecedenti al trauma fratturativo. La formazione dell'ematoma e del callo fibroso, ma soprattutto la fase dell'ossificazione endostale possono essere alterati dallo stato infiammatorio cronico generato da tutti gli elementi che contraddistinguono la fragilità. Il calo degli estrogeni e l'infiammazione generata dalle comorbidità compromettono inoltre la fase del *remodelling*, con una netta riduzione della capacità di formare un callo osseo valido. La possibilità di incorrere in una complicanza, come la pseudoartrosi, un vizio di consolidazione o una infezione, è pertanto più alta nel paziente fragile.

#### 4. Trattamento delle fratture da fragilità

Nella gestione complessiva del paziente con frattura da fragilità l'ortopedico deve porre particolare attenzione alla *poor bone quality* nell'atto chirurgico. È necessario infatti che l'operatore sia attento a rispettare prima di tutto l'osso, che risulta particolarmente fragile, e poi la vascolarizzazione, che svolge un ruolo irrinunciabile nel regolare i processi riparativi. L'ortopedico si trova quindi a dover garantire una sintesi il più possibile stabile, affrontando tuttavia una qualità dell'osso che spesso compromette sia l'atto operatorio che il *bone healing*. Infatti in un osso osteoporotico si registra un minor grado di mineralizzazione del callo osseo con una minor resistenza alle forze di tensione e compressione; tutto ciò comporta una ridotta resistenza biomeccanica che può condurre



**Figura 5.** Strumenti dell'ortopedico per il trattamento chirurgico della fragilità ossea.

a una perdita della riduzione della frattura. Inoltre tale perdita di competenza dell'osso determina una riduzione della tenuta dei mezzi di sintesi e un aumentato rischio di complicanze come pseudoartrosi, ritardo di consolidazione o mobilizzazione dei mezzi di sintesi (Fig. 5).

La chirurgia ortopedica deve porsi come obiettivo una mobilizzazione precoce del paziente anziano, adattandosi a questa condizione di fragilità attraverso l'uso di adeguati mezzi di sintesi. Il rispetto dei tessuti molli rappresenta una condizione essenziale per favorire l'*healing* della frattura, preservando una valida vascolarizzazione del sito di frattura. Per questo l'utilizzo di una fissazione a cielo chiuso come chiodi endomidollari, fili di Kirschner, chiodi elastici, quando possibili, sono maggiormente raccomandabili nelle fratture dell'estremo prossimale dell'omero, dell'estremo distale del radio e in alcune casi di fratture malleolari. Anche nelle fratture in cui sia necessaria una riduzione a cielo aperto con sintesi interna, l'uso di placche con viti a stabilità angolare permette una maggiore tenuta con riduzione del rischio di mobilizzazione dei mezzi di sintesi. I mezzi di sintesi sono caratterizzati da moduli elastici differenti rispetto a quello dell'osso e, pertanto, influ-

iscono sulle sue proprietà biomeccaniche. Nella sintesi mediante placca e viti a livello delle ossa lunghe, la stabilità della frattura si ottiene mediante il contatto tra la placca e la corticale ossea, legato alla tenuta delle viti, che nell'osso fragile è così scarsa da determinare facilmente il loro *cut-out* e la mobilizzazione della placca. Ne consegue una perdita della stabilità, con compromissione dei processi di guarigione. L'utilizzo di placche a stabilità angolare può ridurre il ruolo della tenuta delle viti nell'osso. Il principio del chiodo endomidollare è diverso, poiché consente una lieve deformazione del sistema osso-impianto senza che la stabilità ne risulti alterata. Nella fissazione esterna le *fiches* non si comportano come viti e la resistenza all'estrazione non è più un problema di primaria importanza. In questo caso il sistema osso-impianto è intrinsecamente stabile, e un certo grado di instabilità può persino favorire il *bone healing*. Tuttavia, la perdita della riduzione della frattura, il rischio di infezione e l'ingombro del fissatore esterno ne limitano l'utilizzo negli anziani. Gli aspetti della chirurgia che devono essere presi in considerazione sono molteplici. Molto importante è sicuramente l'esecuzione di un trattamento chirurgico in un tempo d'attesa compreso tra 24 e 72

ore dall'evento fratturativo, in modo da ridurre notevolmente i rischi di complicanze sia nell'immediato postoperatorio, sia nel follow-up successivo. La scelta di una via d'accesso mininvasiva permette di rispettare i tessuti molli riducendo al minimo le perdite di sangue e garantendo il necessario apporto ematico per l'*healing* della frattura. Il mezzo di sintesi da impiantare dovrà avere caratteristiche tali da garantire una tenuta soddisfacente e una distribuzione dei carichi sulla superficie più ampia possibile. A causa della maggiore frequenza di re-interventi dopo sintesi chirurgica di fratture da fragilità, si è cercato un approccio globale che consentisse di migliorare i processi di guarigione. Oltre allo sviluppo di impianti nuovi e più adatti all'osso osteoporotico, si è valutato anche l'utilizzo di sostituti ossei per migliorarne la stabilità. Le strategie per migliorare la sintesi nelle fratture osteoporotiche includono materiali con capacità osteoinduttiva e osteoconduttiva, cemento o materiali riassorbibili (fosfato di calcio, idrossiapatite) per aumentare la presa di viti e mezzi di sintesi. L'efficacia dell'idrossiapatite nel migliorare la stabilità dei fissatori esterni, riducendo anche il rischio di complicanze, è stata dimostrata in studi clinici su fratture di polso e di femore. Altri studi hanno dimostrato la capacità del cemento di aumentare la resistenza al *pull-out* delle viti. I cementi acrilici e quelli a base di fosfato di calcio aumentano la stabilità primaria degli impianti nell'osso osteoporotico, anche se i pochi studi randomizzati controllati non hanno fornito indicazioni precise sulle fratture che possono maggiormente beneficiare del loro utilizzo. Nei pazienti che mantengono una certa agilità sembrano più comuni le fratture del radio distale, che vengono considerate tipiche del soggetto osteoporotico attivo. Queste fratture nell'osso osteoporotico, sono caratterizzate da una frammentazione tale

da compromettere la stabilità della frattura dopo la riduzione incruenta. Tuttavia, la sintesi chirurgica è spesso ancora più problematica, a causa della scarsa tenuta offerta dall'osso osteoporotico. In soggetti con riflessi meno efficienti, più facilmente si verificano fratture scomposte e pluriframmentarie della regione trocanterica in seguito a cadute su un fianco. Durante la caduta, in un tentativo di difesa, una contrazione muscolare energica provoca una sollecitazione massimale sul femore prossimale e sul piccolo trocantere che va incontro a frattura. L'osso trabecolare, con i suoi ampi sinusoidi venosi, sanguina a livello dei tessuti molli con poche barriere anatomiche naturali. Il sanguinamento può essere arrestato soltanto con la riduzione e la sintesi della frattura, che deve risultare accurata e sufficientemente stabile da garantire una precoce mobilizzazione. Nel trattare le fratture da fragilità l'ortopedico si trova quindi a dover garantire una sintesi il più possibile stabile, affrontando tuttavia una qualità dell'osso che spesso compromette sia l'atto operatorio che il *bone healing*. Il chiodo endomidollare rappresenta certamente il gold standard per il trattamento delle fratture laterali del femore prossimale; questo sistema permette una riduzione a cielo chiuso della frattura, con minime lesioni dei tessuti molli, una buona stabilità rotazionale e un'ottima ripresa funzionale con concessione del carico precoce. Nelle fratture mediali del femore prossimale, si dovrebbe valutare la sostituzione protesica come prima scelta in pazienti anziani con scarsa qualità dell'osso, poiché le metodiche meno invasive sono spesso destinate a fallire. L'innovazione tecnologica, il design e i rivestimenti delle componenti protesiche consentono buoni risultati anche in pazienti con *poor bone quality*. I sostituti ossei rappresentano inoltre un ulteriore strumento a disposizione dell'ortopedico per affronta-



**Figura 6.** Elementi che caratterizzano il trattamento chirurgico ortopedico ideale nel trattamento delle fratture da fragilità.

re fratture con importanti gap ossei. Oltre all'intervento chirurgico l'ortopedico deve tenere in considerazione misure preventive e interventi terapeutici, farmacologici e non, per ridurre il rischio di frattura e, in alcuni casi, per migliorare e accelerare il processo di guarigione. Gli studi su animali hanno valutato anche l'effetto di agenti antiosteoporotici sulla guarigione delle fratture e sull'integrazione degli impianti. Le sostanze ad attività antirassorbitiva, anabolica o *dual-action*, somministrate a livello sistemico o utilizzate localmente, potrebbero agevolare, accelerare e ottimizzare i processi legati al *bonehealing* anche nell'uomo, ed è in questa direzione che la ricerca si sta muovendo. In pazienti già fratturati con scarsa qualità dell'osso, la terapia farmacologica osteotrofica costituisce un valido ausilio per migliorare la resistenza ossea, riducendo il rischio di revisione. In pazienti protesizzati per frattura femorale da fragilità, la terapia farmacologica può migliorare l'osteointegrazione, riducendo così il rischio di mobilizzazioni e di fratture periprotesi-liche. Nonostante gli sforzi compiuti dalla tecnologia per lo sviluppo di nuovi mezzi di sintesi il trattamento chirurgico delle fratture

da fragilità resta tuttora una sfida per il chirurgo ortopedico.

## 5. Obiettivi clinici e mantenimento della qualità di vita

Attualmente in letteratura internazionale studi sperimentali dimostrano chiaramente come il tessuto muscolare influenza la guarigione della frattura promuovendo la rivascularizzazione, fornendo una fonte di fattori di crescita osteogenici e come potenziale fonte di cellule staminali<sup>36</sup>. Quando il muscolo si contrae, infatti, si verificano diversi eventi che promuovono il benessere dell'organismo e, in particolare, del tessuto osseo quali ad esempio il rilascio di miochine, cioè sostanze dall'azione antinfiammatoria sistemica positiva e nello stesso tempo si riducono i livelli di *Tumor Necrosis Factor* (TNF), una molecola, ad esempio, che agisce sull'attività osteoclastica, influenzando il rimodellamento osseo in senso negativo. Inoltre, l'attività fisica svolta in maniera regolare fa aumentare la massa muscolare, prevenendo o rallentando l'osteoporosi. Diversi lavori, anche internazionali, hanno documentato un miglioramento del benessere, dell'umore, delle emozioni e della

percezione di se stessi in termini di aspetto fisico, apprezzamento del proprio corpo e autostima nei soggetti che praticano attività fisica regolare. Inoltre, sia l'attività sporadica che i programmi di allenamento riducono l'ansia, migliorano la reazione allo stress e la qualità e la durata del sonno.

È stato anche dimostrato che l'esercizio fisico migliora vari aspetti della funzionalità mentale quali la capacità di prendere decisioni, di pianificare e la memoria a breve termine. L'attività fisica sembra essere particolarmente salutare nelle persone più anziane perché può contribuire a ridurre il rischio di demenza e dell'insorgere della patologia di Alzheimer. In particolare, nei pazienti trattati per frattura di femore, l'attività fisica può agire sulla paura di ricadere che questi pazienti avvertono nell'immediato postoperatorio, nel senso di renderli più sicuri perché si va ad agire sul miglioramento dell'equilibrio e del tono muscolare. Una semplice caduta, più comunemente a casa, segna l'inizio di un complesso percorso di cure che tradizionalmente prevede, nel caso della frattura del femore, l'accesso al Pronto Soccorso, il trasferimento nel reparto di ortopedia, l'intervento chirurgico, il ritorno in reparto dopo l'uscita dalla sala operatoria, e a seguire, in base alle condizioni del paziente e ai servizi disponibili, il paziente rientra al domicilio, direttamente o dopo un periodo di riabilitazione in ambiente ospedaliero, oppure viene trasferito in una struttura. Nella gestione postoperatoria è importante il monitoraggio del paziente per un precoce riconoscimento, studio e gestione di un eventuale deterioramento delle condizioni cliniche. Le fratture possono comportare anche un aumento della morbilità. Ogni persona è un individuo unico. Pazienti diversi hanno condizioni mediche differenti e anche le reazioni a un trauma e le sue conseguenze variano tra gli individui; tutto

ciò influenza l'attribuzione a ogni singolo soggetto di uno specifico incremento del rischio morbilità e mortalità. L'immobilizzazione che si associa a una frattura, in particolare a quella del femore, espone a un maggior rischio di sviluppare polmonite, trombosi venosa profonda, ulcere da decubito, e può portare alla perdita delle prestazioni funzionali e dell'autonomia. Lo stato mentale, la mobilità e la funzionalità precedenti la frattura sono i più affidabili fattori predittivi del successo della riabilitazione e possono essere usati come strumenti di screening per valutare le necessità e le potenzialità di una riabilitazione precoce per il singolo paziente. I pazienti che vivono a casa in discrete condizioni fisiche e mentali, sono quelli più portati a beneficiare dei piani di dimissione protetta. I pazienti che invece a casa presentano condizioni fisiche e mentali precarie possono necessitare durante il ricovero di un periodo di riabilitazione più lungo, per massimizzare le loro possibilità di ritorno al domicilio. Lo stato cognitivo ha quindi una relazione con le capacità funzionali, la durata del ricovero e i risultati, intendendo con questi ultimi la capacità di camminare, di compiere le attività quotidiane e la mortalità. La pericolosità di queste fratture a cui vanno incontro soprattutto la popolazione anziana non è dovuta soltanto alla condizione di fragilità dell'osso. L'intervento chirurgico comporta alterazioni psicologiche a causa dello stress e dell'anestesia, anche se oggi viene usata quella spinale, che si vanno a sommare alla sensazione di fragilità scheletrica che il soggetto avverte dopo aver subito la frattura da trauma banale a bassa energia. Durante il ricovero per il trattamento chirurgico della frattura, essendo il più delle volte un paziente fragile, il suo equilibrio psicofisico, precario, viene ancora di più alterato anche dall'atto chirurgico. È anche importante

non sottovalutare che l'anziano, in queste condizioni, prende coscienza della perdita di autonomia e ciò altera il suo umore provocando depressione, decadimento psicofisico con conseguente stato di impotenza e un'avversione verso le azioni quotidiane della vita, privilegiando la sedentarietà. Risulta quindi fondamentale, al fine di una ottimale ripresa, agire in maniera globale sul trattamento postoperatorio cercando, attraverso l'aiuto di figure sanitarie professionali, di far capire anche ai familiari del paziente fratturato l'importanza di riacquistare gli stessi gesti di quotidianità, in termini di qualità di vita, precedenti all'evento fratturativo, andando ad agire non solo sul miglioramento del tono muscolare e sull'equilibrio, ma anche sul tono dell'umore che è fondamentale per prevenire il rischio di una successiva frattura. Al trattamento chirurgico deve essere sempre associata una corretta prevenzione terziaria, con l'obiettivo di ridurre il rischio di rifrattura attraverso una terapia mirata, sia non farmacologica sia farmacologica. L'intervento sull'alimentazione rappresenta uno dei momenti più importanti nel trattamento non farmacologico dell'osteoporosi nel paziente con frattura da fragilità. Sappiamo che l'apporto dietetico quotidiano di calcio nella popolazione italiana è insufficiente, specie nelle donne in postmenopausa e nell'età senile. La supplementazione di calcio è determinante nel miglioramento della mineralizzazione dell'osso e nella riduzione del rischio di fratture vertebrali. La correzione dell'ipocalcemia va associata, tuttavia, a quella dell'ipovitaminosi D. Nelle donne italiane questa condizione carenziale è piuttosto diffusa ed è responsabile, soprattutto nelle anziane, di cadute e di fratture.

A tal fine è auspicabile anche la creazione di *Fracture Unit* che gestiscano il paziente anziano con frattura da fragilità, da un

punto di vista medico (medico di base, internista, geriatra), chirurgico (ortopedico) e riabilitativo (fisiatra, fisioterapista, infermiere), per attuare un programma terapeutico volto alla prevenzione secondaria della frattura da fragilità. È di fondamentale importanza seguire sempre un percorso ben determinato che porti l'ortopedico, con un approccio multimodale, che coinvolga più specialisti, non solo a curare la frattura, ma anche a pensare all'osso, e quindi prevenire, attraverso un corretto management, una successiva frattura. La gestione attuale del paziente con fratture da fragilità presenta notevoli criticità e ampi margini di miglioramento. È noto che dalla letteratura internazionale si evince che a fronte di notevoli progressi delle tecniche chirurgiche, che consentono ormai il trattamento e il recupero funzionale almeno parziale della quasi totalità delle fratture da fragilità, la gestione postchirurgica di questi pazienti è spesso inadeguata per quanto riguarda la prevenzione di nuovi eventi fratturativi. Infatti, benché la frattura da fragilità costituisca uno dei maggiori fattori di rischio per ulteriori fratture, solo una minoranza di questi pazienti viene avviata a un appropriato iter diagnostico e terapeutico dopo il trattamento chirurgico acuto della frattura. Questo fenomeno non è solo italiano ed è attualmente al centro dell'attenzione in molti sistemi sanitari occidentali. Traendo spunto dalle esperienze maturate in altri Paesi (Inghilterra, Israele, Australia) è stato qui proposto un modello organizzativo di *Fracture Unit*, con l'obiettivo di migliorare la gestione clinica integrata del paziente sottoposto a ricovero ospedaliero per frattura da fragilità. La *Fracture Unit* consente di ottimizzare in maniera collaborativa l'assetto organizzativo delle diverse professionalità potenzialmente coinvolte nella gestione del paziente ricoverato per fratture da fragilità

e non richiede investimenti strutturali né personale aggiuntivo, ma solo una diversa organizzazione operativa. L'obiettivo è definire e strutturare "a priori" un percorso multidisciplinare all'interno del quale il paziente con frattura da fragilità venga a inserirsi automaticamente al momento del contatto con la struttura sanitaria in seguito all'evento fratturativo. In tale percorso strutturato, nel quale s'inseriscono i diversi specialisti, il paziente non è più oggetto di richieste di consulenze specialistiche demandate alla discrezionalità del singolo medico di turno in reparto. Al momento della dimissione dall'ospedale il paziente è inserito in un analogo percorso strutturato, con la presa in carico da parte dei distretti sociosanitari (in particolare per la riabilitazione e la fornitura di ausili e protesi o semplici protettori dell'anca) e dei medici di medicina generale, ai quali compete necessariamente la rivalutazione continua del paziente e il monitoraggio della "compliance" alle terapie e ai successivi controlli specialistici prestabiliti al momento della dimissione ospedaliera. Pertanto la *Fracture Unit* è un sistema di rete nel quale i diversi operatori adottano protocolli condivisi, gestiti da un coordinatore, collettore di informazioni. L'aspetto educativo del paziente e dei familiari è parte integrante del modello operativo. I modelli di *Fracture Unit* hanno dimostrato un effetto positivo e misurabile in termini di riduzione delle complicanze postfratturative, mortalità, durata del ricovero e necessità di ulteriori ospedalizzazioni: l'incidenza di complicanze maggiori si riduce del 21-45%, la riammissione in ospedale a 6 mesi del 20% e la mortalità del 3%. La prescrizione sistematica di appropriate terapie in pazienti che sono per definizione a elevato rischio consente inoltre una riduzione delle nuove fratture da fragilità.

## 6. Conclusioni

Come evidenziato dai dati epidemiologici l'impatto sociale e sanitario delle fratture da fragilità è destinato ad aumentare, anche a causa dell'invecchiamento della popolazione. Tutto ciò pone l'ortopedico di fronte alla necessità di aggiornarsi continuamente sul tema della fragilità ossea, per evitare di incorrere in un *underdiagnosis* e un *undertreatment* che sono la vera causa dell'alto rischio di rifrattura. La recente pubblicazione delle linee guida<sup>37</sup> sull'osteoporosi vuole essere una risposta della comunità ortopedica italiana al bisogno di una definizione di un percorso diagnostico terapeutico che ci aiuti ad affrontare il problema della fragilità. La collaborazione multidisciplinare che vede coinvolti tutti gli specialisti che si occupano del muscolo e dell'osso è oggi l'unica risposta che consente una valutazione globale del paziente fragile e un trattamento che riduca il rischio di complicanze e rifrattura. Il proseguimento di studi che facciano maggiore chiarezza sui meccanismi fisiopatologici che conducono alla frattura deve rappresentare l'obiettivo primario delle società scientifiche che oggi trattano le patologie del metabolismo osseo.

## Bibliografia

- 1 Dati Istat 2017. [demo.istat.it/pop2017/index.html](http://demo.istat.it/pop2017/index.html).
- 2 Dati Istat 2017. Rapporto "Il futuro demografico del Paese".
- 3 Scimeca M, Piccirilli E, Mastrangeli F, et al. *Bone morphogenetic proteins and myostatin pathways: key mediator of human sarcopenia*. J Transl Med 2017;15:34.
- 4 Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, et al. *Exercise and bone mass in adults*. Sports Med 2009;39:439-68.
- 5 Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
- 6 Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. *Elderly men and women benefit equally from prolonged resistance-type exercise training*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013;68:769-79.
- 7 Ministero della Salute. Direzione Generale del Siste-

- <sup>7</sup> Ministero della Salute. Direzione Generale del Sistema Informativo-Coordinamento e Sviluppo NSIS.
- <sup>8</sup> Tarantino U, Piscitelli P, Feola M, et al. *Decreasing trend of hip fractures incidence in Italy between 2007 and 2014: epidemiological changes due to population aging*. Arch Osteoporos 2018;13:23.
- <sup>9</sup> Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. *The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study*. Arthritis Res Ther 2010;12:R226.
- <sup>10</sup> Tarantino U. *Epidemiologia delle fratture da fragilità nel Lazio: approccio globale e nostra esperienza*. Archivio di Ortopedia e Reumatologia. December 2011;122:10-2.
- <sup>11</sup> Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, et al. *The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture*. Osteoporos Int 2008;19:79-86.
- <sup>12</sup> Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. *Assessment of fracture risk*. Osteoporos Int 2005;16:581-9.
- <sup>13</sup> Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. *Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture*. JAMA 2001;285:320-3.
- <sup>14</sup> Hansen, Petersen KD, Eriksen SA, et al. *Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective*. Osteoporos Int 2015;26:513-9.
- <sup>15</sup> Gjertsen JE, Vinje T, Lie SA, et al. *Patient satisfaction, pain, and quality of life 4 months after displaced femoral neck fractures: a comparison of 663 fractures treated with internal fixation and 906 with bipolar hemiarthroplasty reported to the Norwegian Hip Fracture Register*. Acta Orthop 2008;79:594-601.
- <sup>16</sup> Piscitelli P, Guida G, Iolascon G, et al. *Incidence and costs of hip fractures vs acute myocardial infarction in the Italian population: a 4 years survey*. Osteoporos Int 2007;18:211-9.
- <sup>17</sup> Siris ES. *Enhanced prediction of osteoporotic fracture risk combining vertebral fracture status and bone mineral density*. European Musculoskeletal Review 2007. [www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles\\_pdfs/siris.pdf](http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles_pdfs/siris.pdf).
- <sup>18</sup> Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. *Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2009;339:b3692.
- <sup>19</sup> Tarantino U, Baldi J, Scimeca M, et al. *The role of sarcopenia with and without fracture*. Injury 2016;47(Suppl 4):S3-10.
- <sup>20</sup> Di Pietro G, Capuani S, Manenti G, et al. *Bone marrow lipid profiles from peripheral skeleton as potential biomarkers for osteoporosis: a 1H-MR spectroscopy study*. Acad Radiol 2016;23:273-83.
- <sup>21</sup> Tarantino U, Scimeca M, Piccirilli E, et al. *Sarcopenia: a histological and immunohistochemical study on age-related muscle impairment*. Aging Clin Exp Res 2015;27(Suppl 1):S51-60.
- <sup>22</sup> Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al. *Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age*. J Bone Miner Res 2004;19:265-9.
- <sup>23</sup> Scimeca M, Centofanti F, Celi M, et al. *Vitamin D receptor in muscle atrophy of elderly patient: a key element of osteoporosis-sarcopenia connection*. Aging Disease 2018;6:1-13.
- <sup>24</sup> Savanelli MC, Barrea L, Macchia PE, et al. *Preliminary results demonstrating the impact of Mediterranean diet on bone health*. J Transl Med 2017;15:81.
- <sup>25</sup> Scimeca M, Feola M, Romano L, et al. *Heavy metals accumulation affects bone microarchitecture in osteoporotic patients*. Environ Toxicol 2017;32:1333-42.
- <sup>26</sup> Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. *Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study*. Osteoporos Int 2014;25:97-103.
- <sup>27</sup> Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al. *Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers*. Kidney Int 2003;64:2272-9.
- <sup>28</sup> Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, et al. *Type 2 diabetes and bone*. J Bone Miner Res 2012;27:2231-7.
- <sup>29</sup> Rubin MR. *Skeletal fragility in diabetes*. Ann NY Acad Sci 2017;1402:18-30.
- <sup>30</sup> Tarantino U, Rao C, Tempesta V, et al. *Hip fractures in the elderly: the role of cortical bone*. Injury 2016;47(Suppl 4):S107-11.
- <sup>31</sup> Seeman E. *Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013;68:1218-25.
- <sup>32</sup> Di Girolamo DJ, Kiel DP, Esser KA. *Bone and skeletal muscle: neighbors with close ties*. J Bone Miner Res 2013;28:1509-18.
- <sup>33</sup> Tarantino U, Baldi J, Celi M, et al. *Osteoporosis and sarcopenia: the connections*. Aging Clin Exp Res 2013;25(Suppl 1):S93-5.
- <sup>34</sup> Terracciano C, Celi M, Lecce D, et al. *Differential features of muscle fiber atrophy in osteoporosis and osteoarthritis*. Osteoporos Int 2013;24:1095-100.
- <sup>35</sup> Quaderni del Ministero della Salute. *Appropriatezza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi, vol. 4*. Roma: Istituto Poligrafico dello Stato 2010.
- <sup>36</sup> Liu R, Schindeler A, Little DG. *The potential role of muscle in bone repair*. J Musculoskelet Neuronal Interact 2010;10:71-6.
- <sup>37</sup> Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. *Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology*. J Orthop Traumatol 2017;18(Suppl 1):3-36.