

# LA SALUTE DELLE OSSA DELLA DONNA IN MENOPAUSA





# PRESENTAZIONE

*Il 20 Ottobre 2013, Giornata Mondiale dell'Osteoporosi (World Osteoporosis Day – WOD), celebrata nel mondo dalla International Osteoporosis Foundation (IOF), F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli contribuirà come ogni anno a diffondere il messaggio di IOF in Italia.*

*La parola d'ordine 2013 è preveni la frattura con "Ossa Forti per Donne Forti".  
Le raccomandazioni sono: calcolare il rischio individuale, prevenire e aderire al trattamento.*

*Non è la prima volta che IOF affronta il problema della prevenzione, ma mai il tono era stato così calcato sulla necessità di prevenire le fratture nelle donne in menopausa, visto che una su tre subirà una frattura da osteoporosi.*

*Nella brochure 2013 vengono affrontati temi di fisiologia del metabolismo osseo, temi di patologia nei casi in cui il meccanismo si inceppi, temi di intervento in coloro che possano presentare problemi di alterazioni metaboliche di vario tipo e consigli pratici per tutti.*

*Domande comuni, quali "Sono osteoporotica?", "Potrò salvarmi?", "Quale è il mio rischio di frattura?", "Esistono farmaci efficaci?", troveranno una risposta.*

*Per parlare di prevenzione sono state scelte cinque strategie mirate per prendersi cura della salute delle ossa dopo i cinquant'anni: fare regolare esercizio fisico, garantire con la dieta un adeguato apporto di elementi preziosi per l'osso, evitare abitudini di vita scorretta e mantenere un peso ideale, identificare i fattori di rischio non modificabili e parlare con il proprio medico per farsi prescrivere la strategia indicata nel caso specifico.*

*È compito dei medici, degli operatori sanitari, delle organizzazioni scientifiche e delle società dei pazienti fornire le necessarie informazioni, ma è dovere dei Governi, delle Regioni, di coloro che possono decidere sugli investimenti, costruire un progetto che vedrà i risultati in un tempo non certo immediato, ma che possa testimoniare la lungimiranza dell'amministrazione pubblica.*

*La Fondazione F.I.R.M.O. costruisce per le donne un nuovo strumento, una Tavola Rotonda fatta di donne "forti", che generosamente hanno accettato il nostro invito, con uno slogan che legge "Le Donne Forti Fanno Forti le Ossa".  
Con queste donne ci muoveremo per far ascoltare la nostra voce in un momento di grande difficoltà del nostro mondo tutto, non possiamo più permetterci di rimandare a domani quanto potrebbe essere fatto oggi per un futuro migliore. IOF fa la sua parte. La Fondazione F.I.R.M.O. continua ad affiancare IOF in questo coraggioso progetto. Io personalmente non mi tiro indietro, mettendo a disposizione le conoscenze che la mia esperienza ha permesso di accumulare.*

*Potrò farlo con tutte le donne di buona volontà.*

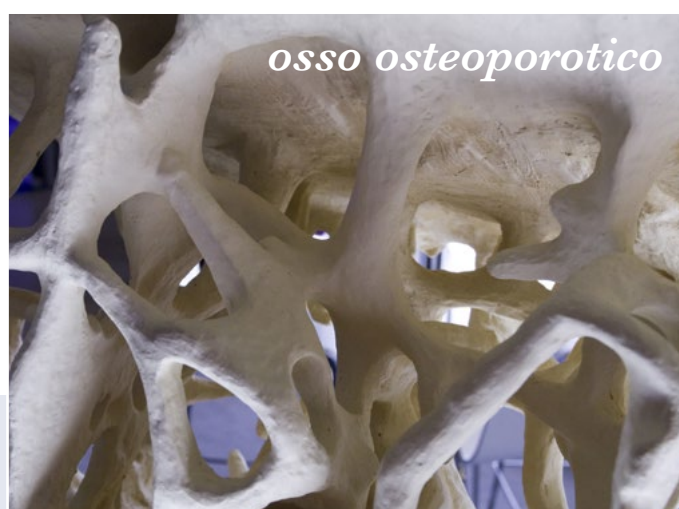


**Maria Luisa Brandi**  
Presidente di F.I.R.M.O.  
Fondazione Italiana Raffaella Becagli  
Membro del Comitato Scientifico di IOF



# TAVOLA DEI CONTENUTI

▪ Prefazione	5
▪ Perché la salute delle ossa conta	6
▪ Le donne in età postmenopausale sono a maggior rischio	11
▪ Come ridurre l'osteoporosi e il rischio di fratture	12
▪ I fattori di rischio individuali	18
▪ Agire per un futuro libero da fratture	20
▪ Importanza di aderire al trattamento	26
▪ Bibliografia	27



## CHE COS'È L'OSTEOPOROSI?

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento del rischio di frattura. Essa si verifica quando la massa ossea diminuisce più rapidamente di quanto il corpo sia in grado di sostituirla, determinando una perdita netta di resistenza dell'osso. Come risultato lo scheletro diventa fragile, cosicché anche un lieve urto o una caduta possono causare la frattura ossea, (detta frattura da fragilità).

L'osteoporosi non ha segni o sintomi fino a quando non si verifica la frattura: questo è il motivo per cui è spesso definita una "malattia silenziosa".

Colpisce tutte le ossa del corpo, ma le fratture si verificano più frequentemente nelle vertebre (rachide), nel polso e nell'anca.

Risultano altresì frequenti le fratture osteoporotiche del bacino, del braccio e della gamba. L'osteoporosi di per sé non è dolorosa, ma le fratture ossee possono causare dolore, disabilità significativa e anche la morte. Sia le fratture dell'anca che quelle della colonna vertebrale sono associate ad un rischio più elevato di morte (il 20% di coloro che subiscono una frattura dell'anca muore entro 6 mesi dopo l'evento).

### UNA MALATTIA COMUNE

Si stima che nel mondo si verifichi una frattura da osteoporosi ogni 3 secondi.

A partire dai 50 anni di età, una donna su due ed un uomo su cinque subiranno una frattura negli anni successivi. Per le donne questo rischio è più alto del rischio complessivo di tumore del seno, delle ovaie e dell'utero.

Per gli uomini, il rischio è più alto di quello del cancro della prostata. Circa il 50% delle persone con una frattura osteoporotica è destinata a subirne un'altra, e il rischio di nuove fratture cresce esponenzialmente ad ogni evento di frattura.

### UN PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA IN CRESCITA

Il rischio di frattura aumenta esponenzialmente con l'età, non solo a causa della diminuzione della densità minerale ossea, ma anche per il tasso maggiore di cadute tra gli anziani. Gli anziani rappresentano il segmento di popolazione in più rapida crescita. Così come aumenta la speranza di vita per la maggioranza della popolazione mondiale, i costi finanziari e umani associati a fratture osteoporotiche aumenteranno drammaticamente a meno che non si agisca con la prevenzione.

# PREFAZIONE

## QUESTIONI DI SALUTE DELLE OSSA PER LE DONNE E LE LORO FAMIGLIE

In tutto il mondo le donne in menopausa si trovano ad affrontare un onere sempre maggiore di responsabilità; si prendono cura dei giovani e degli anziani, sono un supporto economico per le famiglie mentre si preparano ad andare in pensione e contribuiscono al benessere delle comunità in cui vivono. Un altro, più insidioso, onere affligge madri e nonne, sorelle e zie, mogli e partner. Un onere che ad oggi sta diventando sempre più diffuso, in ogni continente, e riguarda centinaia di milioni di donne anziane. L'onere in questione è l'osteoporosi, la più comune malattia ossea. L'osteoporosi può letteralmente frantumare la vita delle donne.

Una donna su tre di età superiore ai 50 anni subirà una frattura causata da osteoporosi. Ogni lettore conoscerà una familiare o un'amica che ha subito una frattura osteoporotica: una sorella di 55 anni che scivolando sul ghiaccio si è rotta un polso, una madre di 65 anni - la cui statura si è ridotta - che ha subito un crollo vertebrale mentre sollevava una scatola di libri, o una nonna di 78 anni, che inciampando sul filo del telefono di notte si è rotta l'anca. Tutta la vita di queste donne sarà seriamente compromessa da tali eventi.

Poiché l'osteoporosi è così diffusa, ogni donna deve sapere che la salute delle ossa conta davvero molto. Questo report descrive le azioni principali che le donne possono compiere, sia prima sia dopo la menopausa, per ridurre al minimo il rischio di subire fratture debilitanti e dolorose. Le donne in menopausa rappresentano la spina dorsale delle famiglie di tutto il mondo; mantenere in salute il proprio scheletro consentirà loro di continuare a farlo.

## LA SALUTE DELLE OSSA È IMPORTANTE PER I PROFESSIONISTI ED I SISTEMI SANITARI

Nel corso dei prossimi due decenni



## Bess Dawson-Hughes

Professoressa di Medicina, Tufts University  
Direttrice del Laboratorio sul Metabolismo Osseo presso il Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Boston, MA, USA



## Ghada El-Hajj Fuleihan

Professoressa di Medicina, Direttrice del Programma Metabolismo del Calcio e Osteoporosi, Centro di collaborazione OMS per le Malattie Metaboliche dell'Osso presso l'American University of Beirut (AUB) Medical Center, Beirut, Lebanon



## Patricia Clark

Professoressa di Epidemiologia Clinica presso la Facoltà di Medicina della Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Capo dell'Unità di Epidemiologia Clinica, Hospital Infanti de México

circa mezzo miliardo di persone raggiungerà l'età pensionabile. In seguito a tale cambiamento demografico, le richieste a carico dei nostri sistemi sanitari e dei professionisti che ne fanno parte, aumenteranno in una scala senza precedenti. Fondamentalmente i medici di tutto il mondo sanno che le fratture osteoporotiche sono tra gli esiti più facilmente evitabili di tutte le malattie croniche.

Esperti di osteoporosi, geriatri, chirurghi ortopedici e altre specialità concordano sul fatto che un approccio sistematico alla prevenzione della frattura deve essere attuato su scala globale. Tutte le principali organizzazioni professionali sostengono che quando le donne in menopausa subiscono una frattura osteoporotica, occorre sempre rispondere alla prima frattura per evitare la seconda e le successive fratture. Con l'avvento dei test per calcolare il rischio di frattura, i medici ora hanno gli strumenti per andare oltre, e identificare sistematicamente quegli individui che non hanno ancora subito fratture, ma il cui rischio di averne nel prossimo futuro è notevolmente aumentato. La salute delle ossa è importante per gli

operatori sanitari perché essi hanno la competenza, e il desiderio, di prevenire le fratture nei loro pazienti.

## LA SALUTE DELLE OSSA È IMPORTANTE PER I POLITICI E I LORO GOVERNI

Con l'invecchiamento della popolazione, i politici si trovano ad affrontare una schiacciante serie di priorità che sono in competizione per le limitate risorse sanitarie. La questione chiave che i responsabili politici devono riconoscere è che l'osteoporosi è una condizione in cui la migliore cura si traduce in risultati migliori e costi notevolmente ridotti. Esiste un gran numero di prove che dimostra come laddove sono applicate correttamente le procedure che si basano sulle evidenze scientifiche e sono in opera i criteri di rimborso e le strategie di attuazione, l'incidenza delle fratture si riduce e si evitano i costi legati alla loro cura. La salute delle ossa deve stare a cuore dei politici, perché in caso contrario, i costi delle cure per le fratture continueranno inesorabilmente a crescere, e a consumare i budget destinati a far fronte allo tsunami di necessità dovuto al pensionamento dei baby boomer.

# PERCHÉ LA SALUTE DELLE OSSA CONTA

## LE DONNE SONO LA SPINA DORSALE DELLE FAMIGLIE IN TUTTO IL MONDO

In ogni Paese e cultura, le donne svolgono un ruolo fondamentale nell'ambito della principale istituzione sociale, la famiglia. Con l'invecchiamento della popolazione mondiale, le richieste a carico delle donne, in particolare le più anziane, sono destinate ad aumentare.

L'espressione 'generazione a sandwich' si è diffusa nel linguaggio comune per descrivere quelle persone che si prendono cura dei loro genitori anziani, mentre sostengono i propri figli. Infatti, l'espressione 'club della generazione sandwich' è stata coniata per descrivere coloro che svolgono un ruolo di sostegno ai genitori anziani, ai figli e ai nipoti nello stesso tempo. Un

crescente numero di dati testimonia la prevalenza e l'impatto delle cure fornite dalle donne anziane in molti Paesi in diverse circostanze:

### ▪ **Australia**

Un quarto delle donne di età compresa tra 45 e 64 anni assistono i familiari, di cui il 7% sono *caregiver primari*<sup>1</sup>.

### ▪ **Brasile**

Da uno studio brasiliano sugli effetti della cura sulla qualità della vita degli assistenti familiari<sup>2</sup> emerge che le donne rappresentano il 78% degli assistenti familiari di pazienti anziani in emodialisi e dialisi peritoneale.

### ▪ **Canada**

Tra i 1,7 milioni di adulti canadesi

di età compresa tra 45 e 64 anni che prestano assistenza informale agli anziani, le donne dedicano il doppio del tempo rispetto agli uomini per attività assistenziale<sup>3</sup>.

### ▪ **Corea**

Uno studio svolto a Kwangju, in Corea del Sud, ha mostrato come a causa della scarsità dei servizi di cura e delle strutture fornite dalle istituzioni, il 62% degli assistenti domestici erano donne<sup>4</sup>.

### ▪ **Messico**

È stato documentato che le donne svolgono il ruolo principale in molte situazioni assistenziali, comprese le cure per i bambini con paralisi cerebrale<sup>5</sup>, pazienti geriatrici<sup>6</sup> e oncologici<sup>7</sup>.





- **Spagna**

Il 70% delle donne spagnole di età superiore ai 65 anni bada ai propri nipoti e il 22% di loro lo fa ogni giorno<sup>8</sup>.

- **Taiwan**

La norma culturale in Taiwan è quello di occuparsi in famiglia di disabili o malati<sup>9</sup>. Uno studio su chi fornisce assistenza di persone con malattia di Alzheimer o ictus a Taiwan ha riferito che il 75% erano donne mediamente di 52 anni<sup>10</sup>.

- **Regno Unito**

Circa il 25% delle donne di 50-59 anni in Gran Bretagna offrono assistenza non retribuita<sup>11</sup>.

- **USA**

Negli Stati Uniti, il 75% di chi

fornisce assistenza sono donne<sup>12</sup>. Il 43% di queste hanno compiuto 50 anni di età e il 61% degli assistenti familiari sono donne<sup>13</sup>.

### L'IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ

L'osteoporosi è la più comune malattia dello scheletro e si manifesta sotto forma di fratture da fragilità, note anche come fratture da trauma minimo.

Le fratture da fragilità in genere si verificano in seguito a una caduta dalla posizione eretta e sono molto comuni; colpiscono una donna su 3 sopra i 50 anni di età<sup>15, 16</sup>, così come un uomo su 5<sup>17</sup>.

A livello mondiale, nel 2000, ci sono stati circa 9 milioni di nuove fratture

da fragilità, di cui 1,6 milioni a livello dell'anca, 1,7 milioni al polso, 0,7 milioni a livello dell'omero e 1,4 milioni sono state fratture vertebrali sintomatiche<sup>18</sup>. Nel complesso, il 61% delle fratture si è verificato nelle donne, incluso il 70% delle fratture dell'anca.

Negli ultimi anni la Fondazione Internazionale Osteoporosi (IOF) ha condotto una serie di verifiche regionali per valutare l'impatto attuale dell'osteoporosi – e quello futuro – sui soggetti anziani e sui sistemi sanitari di tutto il mondo.

Questi dati, oltre a importanti studi condotti in Nord America, rivelano il peso immenso e sempre crescente di osteoporosi e fratture in tutte le regioni del mondo.

Per capire meglio le sfide per la salute e il benessere delle donne in Messico, è importante riconoscere che la famiglia è considerato il valore più importante nella cultura messicana, e che la donna è l'elemento unificante fondamentale all'interno della famiglia. All'interno della famiglia, le donne svolgono il ruolo più significativo in quanto mediatrici di socializzazione e assistenza.<sup>14</sup>

**Nord America** Come recentemente sottolineato dalla Campagna 2Million2Many della Alleanza Nazionale Statunitense per la Salute delle Ossa<sup>26</sup>, una valutazione dell'incidenza e dei costi dell'osteoporosi per il periodo 2005-2025 ha concluso che ogni anno negli Stati Uniti si verificano 2 milioni di fratture da fragilità<sup>27</sup>. La proporzione di fratture nei siti scheletrici: vertebre (27%), polso (19%), anca (14%), bacino (7%) e altri (33%). Mentre le fratture dell'anca sono solo un settimo del totale delle fratture, hanno rappresentato il 72% dei costi totali. Studi più recenti riportano che l'incidenza, aggiustata per età, delle fratture dell'anca negli Stati Uniti è in calo dalla metà degli 1990<sup>28, 29</sup>. Nonostante questo dato positivo, il numero totale di fratture dell'anca continua a presentare un enorme onere per gli anziani americani e per i sistemi di assistenza sanitaria degli Stati Uniti, soprattutto Medicare. Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci per l'osteoporosi coincide con l'inizio di un calo dei tassi di frattura dell'anca, i livelli di utilizzo - in particolare nei pazienti ad alto rischio - non possono rendere pienamente conto della riduzione osservata. Un fenomeno simile è stato osservato in Canada<sup>30</sup>, dove circa 30.000 canadesi si fratturano il femore ogni anno<sup>31</sup>. Gli autori di questi studi concludono che il problema resta di enorme portata ed è necessario migliorare gli sforzi per prevenire le fratture.

**America Latina**<sup>25</sup> Uno dei risultati più sorprendenti della recente revisione IOF per l'America Latina è stato il drammatico invecchiamento della popolazione nei 14 Paesi valutati. Attualmente la percentuale della popolazione dai 50 anni di età in su è tra il 13% e il 29%. Queste cifre sono destinate ad aumentare tra il 28% e il 49% nel 2050. L'aumento stimato del 280% nei soggetti di 70 anni di età e oltre finirà per alimentare un enorme aumento della prevalenza di osteoporosi e di incidenza di fratture da fragilità. In Messico, il numero di fratture dell'anca è previsto in aumento da quasi 30.000 nel 2005 a più di 155.000 entro il 2050. Analogamente in Argentina l'attuale incidenza di frattura dell'anca di 34.000 casi per anno è destinato a triplicare entro il 2050. Nel 2006 in Messico i costi diretti per l'assistenza medica urgente di fratture all'anca ha raggiunto quasi i 100 milioni di dollari; entro il 2025 questi costi aumenteranno fino a raggiungere una somma stimata tra i 213 e i 466 milioni di dollari, mentre entro il 2050, secondo le diverse proiezioni, salirà a una cifra oscillante tra i 550 milioni e i 4,1 miliardi di dollari.

Nel corso dei prossimi 20 anni  
celebreranno il loro 65° comp  
assoluta l'incidenza di fratt  
e costosa in Occidente e rapp  
per il finanziamento dei sistem

**Medio Oriente e Africa**<sup>21</sup> Entro il 2050, per la percentuale di popolazione di questa regione che avrà più di 50 anni, è previsto un aumento dal 25% al 40%. Come diretta conseguenza, l'aumento previsto nell'incidenza di fratture dell'anca è tra i più alti al mondo. La Turchia fornisce un utile esempio: entro il 2050 la percentuale di popolazione di questa regione che avrà un'età superiore ai 50 anni è stimata in aumento tra il 25 e il 40%. Come conseguenza l'aumento previsto nell'incidenza di fratture dell'anca è tra i più alti del mondo. La Turchia fornisce un utile esempio: nel 2010 tra i turchi di età superiore ai 50 anni si sono verificati 24.000 casi di frattura all'anca e si prevede un aumento del 50% entro la fine del decennio in corso.



**Unione Europea**<sup>19</sup> Questo report mostra l'epidemiologia delle fratture nei 27 Paesi dell'Unione Europea. Il numero di nuove fratture nell'UE nel corso del 2010 è stato di 3,5 milioni, di cui circa 610.000 a carico dell'anca, 520.000 a livello vertebrale, 560.000 dell'avambraccio e 1,8 milioni di altre fratture. Due terzi di tutte le fratture si sono verificati nelle donne. Il costo dell'osteoporosi, compreso l'intervento farmacologico, nella UE nel 2010 è stato stimato pari a 37 miliardi di Euro. La diffusione dei trattamenti individuali differisce tra le regioni d'Europa. In generale, l'Europa meridionale mostra una maggiore diffusione di farmaci per l'osteoporosi. Vi è una marcata differenza nella possibilità di disporre della densitometria ossea, nel suo costo e nella fornitura del suo servizio nella UE e la maggioranza dei paesi dispongono di risorse insufficienti ad attuare le linee guida.

*...i, 450 milioni di persone  
...leanno. A causa di questo, in  
...ura dell'anca rimarrà alta  
...presenterà una grave minaccia  
...ni sanitari in Oriente.<sup>32</sup>*

**Europa orientale e Asia centrale**<sup>20</sup> Quattordici milioni di russi sono attualmente affetti da osteoporosi. Entro il 2050, il 56% della popolazione avrà più di 50 anni di età, cosicché il peso della malattia aumenterà in modo significativo nei prossimi decenni. Il numero di fratture dell'anca nella Federazione russa dovrebbe aumentare del 23% entro il 2030, raggiungendo i 144.000 casi l'anno. Vi è una forte carenza di ospedalizzazione post-frattura, con solo il 13% dei pazienti con frattura dell'anca sottoposti a intervento chirurgico. Di conseguenza, in molte città russe, la mortalità post-frattura dell'anca nel primo anno dopo la frattura raggiunge circa il 50%.

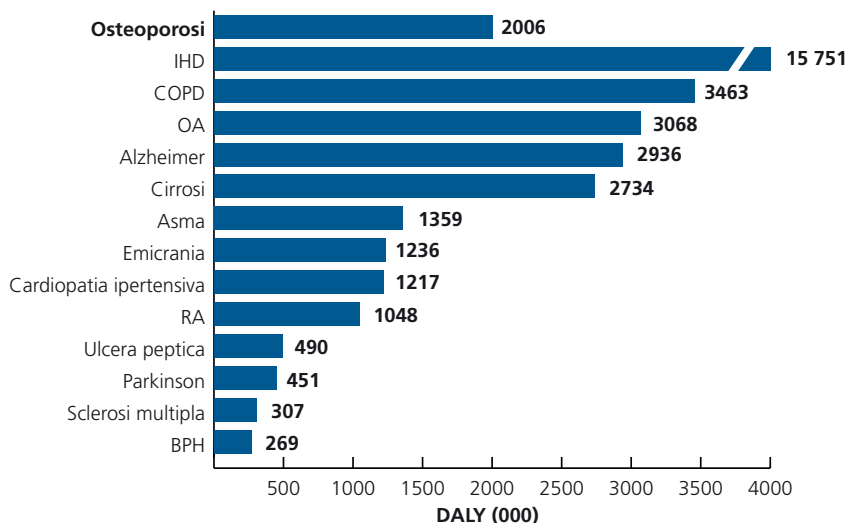
**Asia**<sup>22</sup> Nel 1995 il 5,3% della popolazione asiatica aveva 65 anni e oltre; entro il 2025 è previsto che tale percentuale sarà del 9,3%, con un aumento del 75% in una popolazione di alcuni miliardi di persone. Nel 2009 in Cina c'erano 167 milioni di persone di età superiore ai 60 anni, che saliranno a 480 milioni nel 2025<sup>23</sup>. In Cina si verificano ogni anno quasi 700.000 fratture dell'anca. Un dato allarmante è che a Pechino tra il 2002 e il 2006 il tasso di frattura dell'anca tra gli ultracinquantenni è aumentato del 58% nelle donne e del 49% negli uomini<sup>24</sup>. L'urbanizzazione e i cambiamenti nello stile di vita sono ritenuti i motivi principali di un cambiamento così rapido. In India 36 milioni di persone hanno già l'osteoporosi. Nel 2050 più del 50% di tutte le fratture osteoporotiche si verificherà in Asia. In termini di costi, le proiezioni per la Cina illustrano l'onere finanziario che si profila in tutta la regione. Nel 2006 per la cura delle fratture dell'anca in Cina sono stati spesi 1,6 miliardi di dollari, cifra che è destinata ad aumentare a 12,5 miliardi di dollari nel 2020 e a 265 miliardi nel 2050.

## L'IMPATTO DELLE FRATTURE SULLA QUALITÀ DELLA VITA

Le fratture da fragilità costituiscono un tributo terribile che affligge la qualità della vita delle donne in menopausa di tutto il mondo. L'onere globale dell'osteoporosi può essere quantificato dall'indice anni di vita corretto per la disabilità (DALY)<sup>33</sup>, che è ampiamente usato per misurare l'impatto di una malattia sulla qualità della vita del malato<sup>34</sup>. Nel 2000, i DALY perduti che erano attribuibili a fratture da fragilità ossea erano 5.8 milioni di euro. Questo rappresenta lo 0,83% del carico globale di malattie non trasmissibili<sup>18</sup>. Le fratture da fragilità rappresentano la perdita di 2 milioni di DALY in Europa ogni anno. In questo contesto, la *figura 1* mostra il numero di DALY in Europa nel 2002 per l'osteoporosi rispetto ad altre importanti malattie. Con l'eccezione del cancro ai polmoni, le fratture causate da osteoporosi sono correlate a un numero di morti e morbidità combinate maggiore di qualsiasi tipo di cancro.

In tutto il mondo, i risultati delle verifiche ideali IOF per quanto riguarda l'impatto delle fratture da fragilità sulla qualità della vita nelle donne anziane sono sorprendenti. Questo è particolarmente vero per fratture dell'anca e della colonna vertebrale. In Russia il fatto che l'87% dei pazienti con frattura dell'anca non vengano

**FIGURA 1** Impatto delle malattie stimati come anni di vita corretti per disabilità (DALY), nel 2002 in Europa<sup>18</sup>.



sottoposti ad intervento chirurgico ha conseguenze terribili per chi sopravvive<sup>20</sup>: il 33% rimane infermo, il 42% ha attività molto limitate, solo il 15% riesce a deambulare e solo il 9% ritorna a svolgere le attività quotidiane che svolgeva prima dell'evento.

Allo stesso modo, in Kazakistan e Georgia, rispettivamente meno del 50% e 25% di coloro che subiscono una frattura femorale sono sottoposti a intervento chirurgico. La verifica svolta in Medio Oriente e Africa<sup>21</sup> ha riportato che la mortalità dopo la frattura dell'anca può essere 2-3 volte superiore

in questa regione che nelle popolazioni occidentali. In America Latina il 38% delle donne di età superiore a 80 anni aveva una frattura vertebrale<sup>25</sup>. Dato che una donna su 5 con una frattura vertebrale ne subirà un'altra entro dodici mesi<sup>35</sup>, l'attuazione delle misure di prevenzione dovrebbe essere una priorità per le autorità sanitarie locali<sup>36</sup>.

A livello mondiale, l'osteoporosi sta compromettendo significativamente la qualità della vita di innumerevoli donne in menopausa.

La menopausa si verifica comunemente

SENZA UN TRATTAMENTO ORTOPEDICO ADEGUATO, I PAZIENTI CON FRATTURA DELL'ANCA SONO INEVITABILMENTE COSTRETTI A LETTO E INCAPACI DI CAMMINARE. QUESTA PAZIENTE RUSSA HA SUBITO UNA FRATTURA DEL FEMORE (ANCA) DIVERSI ANNI FA. NON HA RICEVUTO UN TRATTAMENTO CHIRURGICO, NÉ ALTRI TIPI DI TRATTAMENTO. ATTUALMENTE, A DIVERSI ANNI DI DISTANZA, QUESTA DONNA NON È IN GRADO DI CAMMINARE. DUE VOLTE AL GIORNO, TUTTI I GIORNI, IL MARITO LA PORTA FINO IN CITTÀ CON IL CARRETTO. IN QUESTO MODO ALMENO È IN GRADO DI USCIRE DI CASA E DI MANTENERE UN POCO DI RAPPORTI SOCIALI.





# LE DONNE IN ETÀ POSTMENOPAUSALE SONO A MAGGIOR RISCHIO

tra i 50 e i 53 anni nelle donne provenienti da Europa e Nord America, e all'età di 42 anni in popolazioni dell'America Latina e dell'Asia<sup>37</sup>. Le donne in postmenopausa sono ad alto rischio di sviluppare osteoporosi e di subire fratture a causa della rapida perdita di massa ossea che si verifica con l'insorgenza della menopausa<sup>38-40</sup>. Come illustrato in *figura 2*, nelle donne la massa ossea raggiunge un picco a metà del terzo decennio, successivamente resta relativamente stabile fino all'inizio della menopausa, cui segue un periodo di rapida riduzione della massa ossea.

Nel corso della vita gli estrogeni svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del processo di turnover osseo. Ogni giorno il nostro scheletro subisce un processo di formazione e riassorbimento, un gruppo di cellule - gli osteoblasti - formano nuovo osso, mentre altre - gli osteoclasti - riassorbono l'osso vecchio. Questo processo continuo assicura il mantenimento dell'integrità strutturale dello scheletro. Dopo i 25 anni di vita, nella maggior parte delle donne, la formazione e il riassorbimento sono ben bilanciate, così che l'osso si rinnova senza danneggiare la massa minerale totale. Tuttavia, quando avviene il calo di estrogeni al cessare

delle mestruazioni, l'equilibrio si perde e il riassorbimento osseo supera la formazione ossea. Tale squilibrio è particolarmente evidente nell'osso trabecolare come illustrato in *figura 3*. Oltre alla carenza di estrogeni, il ridotto assorbimento intestinale di calcio, l'aumento delle perdite di calcio, urinarie e la perdita di androgeni, ormoni protettivi delle ossa, prodotti dalle ovaie, hanno anche un effetto negativo sulle salute delle ossa<sup>41-43</sup>. La perdita di massa ossea indotta dalla menopausa è più grave nel caso in cui vi sia una sospensione improvvisa della funzione ovarica, sia essa dovuta a un intervento chirurgico o all'uso della terapia con aromatasi in pazienti oncologici<sup>44-47</sup>.

L'incidenza di fratture da fragilità nelle diverse fasce di età illustrata in *figura 3*, è correlata a due fattori: la perdita ossea dopo la menopausa e la crescente propensione a subire cadute quando le donne superano i 70 anni<sup>48</sup>.

Il tipo e la sede tipica delle fratture da osteoporosi dipendono dalla più precoce e più intensa perdita di osso nei siti scheletrici composti maggiormente da osso trabecolare, cioè avambraccio distale e colonna vertebrale, seguiti dall'anca. Questa è una conseguenza della più ampia superficie ossea e del

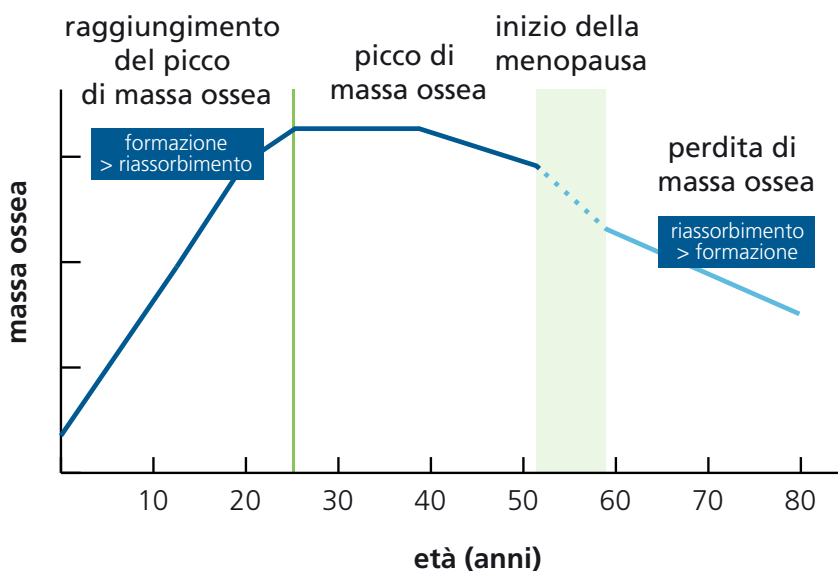
più elevato tasso di rimodellamento dell'osso trabecolare.

L'aumento del rischio di frattura con l'età nelle donne è riportato nella *tabella 1*. Questa dimostra che la stragrande maggioranza delle fratture si verificano tra le donne di età superiore ai 65 anni e sottolinea come una frattura da fragilità sia un predittore del futuro rischio di una nuova frattura<sup>50</sup>: **frattura genera frattura**.

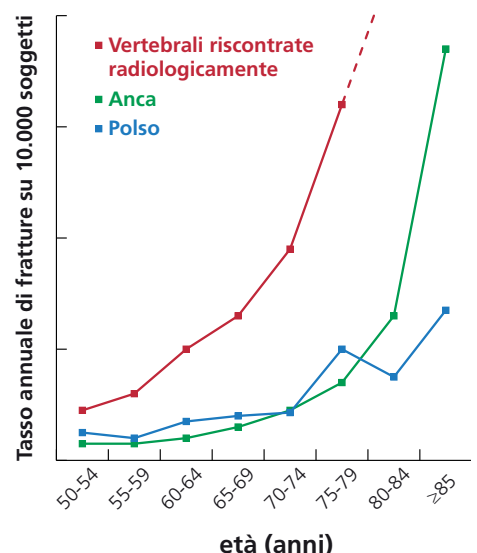
**TABELLA 1** Rischio a cinque anni dalla prima e dalle successive fratture nelle donne in qualsiasi sito<sup>50</sup> scheletrico.

Età (anni)	Prima frattura (%)	Successive fratture (%)
50-54	1.9	2.8
55-59	2.7	4.2
60-64	4.1	8.9
65-69	6.2	13.5
70-74	9.1	17.6
75-79	13	23.5
80-84	17.1	28.4
85-89	27.9	40.2
90 +	49.1	61.6

**FIGURA 2** La massa ossea diminuisce rapidamente con l'inizio della menopausa<sup>38-40</sup>.



**FIGURA 3** Ossea normale rispetto all'osso osteoporotico<sup>49</sup>.





# COME RIDURRE L'OSTEOPOROSI E IL RISCHIO DI FRATTURE

Un crescente numero di prove può servire da guida per le donne ed i loro operatori sanitari su come ridurre il rischio. Mentre il picco di massa ossea è fortemente determinato dall'assetto genetico, dopo i 65 anni di età la genetica gioca un ruolo secondario nella riduzione della massa ossea<sup>51</sup>. Per il mezzo miliardo di persone che festeggeranno il loro 65° compleanno entro le prossime due decadi<sup>52</sup>, questo dato mette in luce l'importanza delle seguenti misure di stile di vita per mantenere uno scheletro sano. Il rischio individuale di sviluppare osteoporosi e fratture da fragilità è determinato da una serie di fattori, alcuni dei quali modificabili (es. esercizio fisico, alimentazione e fumo), altri non modificabili (quali storia familiare, età alla menopausa e presenza di malattie come l'artrite reumatoide). Analizziamo per primi i fattori di rischio modificabili.

## ESERCIZIO FISICO

Gli studi hanno dimostrato che gli individui con uno stile di vita sedentario hanno maggiori probabilità di subire una frattura dell'anca rispetto a quelli che sono più attivi. Ad esempio, le donne che siedono per

più di nove ore al giorno hanno un rischio di frattura dell'anca più elevato del 43% rispetto a quelli che passano meno di sei ore al giorno in posizione seduta<sup>53</sup>.

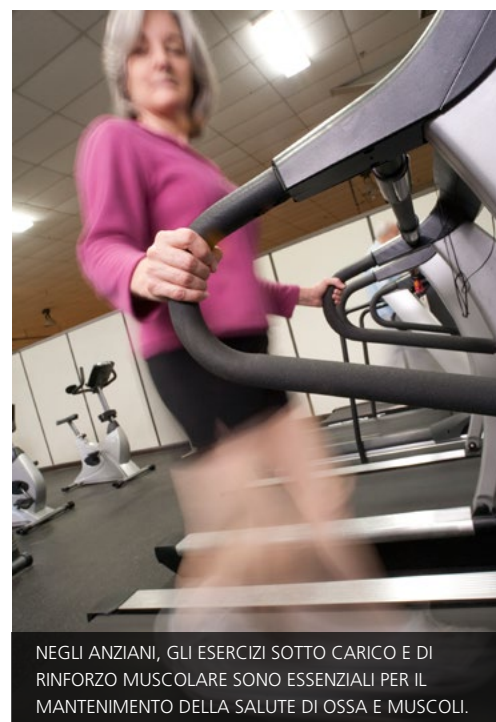
Studi clinici controllati hanno dimostrato che l'esercizio determina aumenti piccoli ma statisticamente significativi della densità minerale ossea (BMD), dell'ordine dell'1-2%<sup>54-55</sup>. La strategia contro l'osteoporosi seguita in Australia e recentemente pubblicata con il titolo *'Costruzione di ossa sane per tutta la vita'* ha raggiunto le seguenti conclusioni sul ruolo dell'attività fisica per gli anziani e le persone con ridotta massa ossea<sup>56</sup>:

- L'effetto positivo dell'esercizio fisico sulle ossa nelle persone anziane dipende sia dal tipo che dall'intensità dell'esercizio<sup>57-59</sup>.
- In generale, l'allenamento di resistenza diventa più vantaggioso con l'avanzare dell'età.
- Per chi ha subito fratture da fragilità, sono indicati programmi di esercizio per migliorare il recupero funzionale<sup>60</sup>, prevenire nuove dannose cadute<sup>61</sup>

e migliorare la qualità della vita<sup>62</sup>.

Il vantaggio principale dell'esercizio sembra essere la riduzione del rischio di caduta. Il gruppo di Bischoff-Ferrari ha confrontato la fisioterapia (FT) "estesa" con la fisioterapia standard per i pazienti anziani fratturati di femore<sup>63</sup>. Il gruppo con FT "estesa" ha svolto 60 minuti di FT al giorno durante la fase acuta del ricovero (mentre il gruppo con FT standard ne ha svolti la metà) con l'obiettivo di sostenere i pazienti ad aderire, dopo la dimissione dall'ospedale, ad un programma di esercizi a casa di 30 minuti al giorno. Il tasso di cadute per il gruppo con FT estesa è stato inferiore del 25% rispetto al gruppo standard. Un risultato simile è stato segnalato in precedenza da Campbell e colleghi per le donne dagli 80 anni in su residenti in comunità in Nuova Zelanda<sup>64</sup>. Dopo un anno, nel gruppo con FT estesa il tasso di cadute domestiche era la metà di quella del gruppo con FT standard.

I programmi di esercizio devono essere strettamente impostati su misura per l'individuo a seconda che abbia l'osteoporosi, che sia molto incline a cadere o che sia fragile.



NEGLI ANZIANI, GLI ESERCIZI SOTTO CARICO E DI RINFORZO MUSCOLARE SONO ESSENZIALI PER IL MANTENIMENTO DELLA SALUTE DI OSSA E MUSCOLI.

# Esercizi per avere ossa forti<sup>65, 66</sup>

## PER LE DONNE SANE IN POST-MENOPAUSA CHE NON HANNO L'OSTEOPOROSI:

Oltre a mantenere le ossa sane, l'obiettivo principale dell'esercizio fisico nelle donne in post-menopausa è quello di aumentare la massa muscolare, al fine di migliorare i parametri della funzione muscolare, come l'equilibrio e la forza, che sono entrambi importanti fattori per evitare cadute e – indipendentemente dalla densità ossea – le fratture.

L'esercizio deve essere adattato alle esigenze e alle capacità del singolo individuo. Nel complesso, la maggior parte delle persone dovrebbero mirare a fare attività fisica per 30-40 minuti 3-4 volte alla settimana, con un programma di esercizi di carico e altri di resistenza. Le raccomandazioni della Fondazione Internazionale Osteoporosi e della Fondazione Nazionale Osteoporosi degli Stati Uniti sull'esercizio fisico sono disponibili rispettivamente sul sito <http://www.iofbonehealth.org/exercise-recommendations> e <http://www.nof.org/articles/238>.

### Esempi di esercizi di carico comprendono:

- Danza
- Aerobica ad alto impatto
- Escursioni
- Jogging / corsa
- Saltare la corda
- Salire le scale
- Tennis

### Esempi di esercizi di potenziamento muscolare sono:

- Sollevamento pesi
- Utilizzo di appositi elastici
- Utilizzo di macchinari con pesi
- Sollevamento del proprio peso corporeo
- Posizione eretta sulle punte dei piedi

### Esercizi di equilibrio, posturali e funzionali svolgono un ruolo importante:

- Equilibrio: esercizi che rinforzano le gambe e l'equilibrio (ad esempio il Tai Chi) possono ridurre il rischio di cadute<sup>67</sup>
- Postura: esercizi per migliorare la postura e ridurre l'incurvamento della schiena possono ridurre il rischio di fratture, in particolare a livello vertebrale<sup>68</sup>
- Esercizi funzionali: esercizi che aiutano a svolgere le attività quotidiane<sup>63</sup>

## CONSIDERAZIONI SPECIFICHE PER LE DONNE CON OSTEOPOROSI<sup>69</sup>:

Un programma di esercizi per i soggetti osteoporotici dovrebbe mirare specificamente a migliorare la postura, l'equilibrio, l'andatura, la coordinazione e la stabilizzazione del tronco e dell'anca, piuttosto che la capacità aerobica generale. Tale programma è stato sviluppato da Carter e colleghi in Canada e i partecipanti hanno sperimentato un miglioramento dell'equilibrio dinamico e della resistenza<sup>70</sup>.

### Molti esercizi sono controindicati per le persone con osteoporosi:

- Il sedersi e l'eccessiva flessione del tronco possono causare fratture vertebrali da schiacciamento
- Movimenti di torsione, come quelli che si fanno giocando a golf possono causare fratture<sup>71</sup>
- Esercizi che prevedono carichi bruschi o importanti, o ad alto impatto, dovrebbero essere evitati
- Attività quotidiane come piegarsi per raccogliere oggetti possono causare fratture vertebrali<sup>72</sup>







**TABELLA 3 Alimenti ricchi di calcio in una serie di gruppi di alimenti**

Alimento	Porzione (media)	Calcio (mg)
Latte parzialmente scremato	1 bicchiere, 200 ml	240
Yogurt magro bianco	1 vasetto, 150 g	243
Formaggio Edam	40 g	318
Cavolo riccio	95 g	143
Semi di sesamo	1 cucchiaino da tavola	80
Budino di riso, in scatola	porzione media, 200 g	176
Frittura di pesce azzurro	80 g	688
Pasta in bianco	230 g	85
Fichi, pronti da mangiare	4 frutti, 220 g	506
Tofu, soia, cotto a vapore	100 g	510

## NUTRIZIONE - CALCIO, VITAMINA D E ALTRI NUTRIENTI

### Calcio

Praticamente tutto il nostro calcio risiede nelle ossa – il 99% di 1 kg di calcio presente mediamente nel corpo di un adulto – pertanto il calcio è un importante elemento costitutivo del nostro scheletro. Il calcio nelle ossa funge anche da serbatoio per mantenere nel sangue i livelli di tale elemento, essenziale per la funzione nervosa e muscolare. Nel corso della nostra vita, il fabbisogno di calcio varia. Durante l'adolescenza, quando lo scheletro cresce rapidamente, tale fabbisogno è elevato. Poiché l'assorbimento del calcio cala con l'avanzare dell'età<sup>73</sup>, la dose necessaria negli anziani è maggiore. La *tabella 2* fornisce informazioni sulla assunzione di calcio consigliata in diversi paesi e da organizzazioni globali.

Nel corso degli ultimi anni vi è stato un significativo dibattito nella letteratura scientifica su quale sia il modo migliore per assicurarsi un apporto di calcio

adeguato a sostenere uno scheletro sano. Un messaggio chiaro derivante da questo dibattito è che la dieta dovrebbe essere la principale fonte di calcio.

La *tabella 3* evidenzia una lista di 10 alimenti ricchi di calcio in una serie di gruppi di alimenti.

Studi provenienti dall'Australia<sup>80</sup> e dagli Stati Uniti<sup>78</sup> hanno riportato un notevole divario tra la dose di calcio raccomandata e l'assunzione effettiva da parte della popolazione. Per le donne anziane negli Stati Uniti questo divario è dell'ordine di 450 mg al giorno<sup>78</sup>. A causa di questo, l'integrazione di calcio è fondamentale per assicurare agli anziani il fabbisogno di calcio. Mentre l'assunzione di calcio ai livelli raccomandati è considerata sicura, notevole attenzione nei media si è concentrata sulla sicurezza degli integratori di calcio ad alto dosaggio, alla luce di recenti analisi. È stato riportato un aumento dell'incidenza di calcoli renali nelle donne che assumono alte dosi di integratori (ma non uomini)<sup>81,82</sup>. L'opposto accade a donne<sup>81</sup> (e uomini<sup>83</sup>) che raggiungono un alto apporto di calcio attraverso la dieta alimentare.

L'attuale dibattito sulla sicurezza degli integratori di calcio ad alto dosaggio è focalizzata sul rapporto rischio-beneficio in termini di possibili malattie cardiovascolari. Nel 2008, Bolland e colleghi hanno riferito che il trattamento di donne sane in post-menopausa con un supplemento di 1.000 mg di calcio raddoppia il rischio di infarto del miocardio (attacco cardiaco), rispetto alle donne trattate con placebo<sup>84</sup>. Altri studi hanno riportato risultati contraddittori, tuttavia, nessuno ha trovato un'associazione tra aumento del rischio di malattie cardiovascolari e l'apporto di calcio con la dieta<sup>85-88</sup>. La recente strategia adottata da Australia Osteoporosi ha estesamente valutato la questione ed ha concluso<sup>56</sup>:

*Supplementi di calcio oppure calcio e vitamina D possono essere di beneficio per la salute generale, nonché ridurre il rischio di fratture nelle persone che non possono assumere abbastanza calcio attraverso la dieta<sup>89</sup>.*

*Tuttavia, la dieta resta la fonte principale di calcio e la supplementazione deve essere limitata a 500-600 mg di calcio al giorno. »*



**TABELLA 2 Dose giornaliera di calcio raccomandata nei diversi Paesi**

Nazione	Fascia di età	Calcio (mg)	Organizzazione
Australia	51-70 anni	1300 (RDI)	National Health and Medical Research Council <sup>74</sup>
	> 70 anni	1300 (RDI)	
Canada	≥ 50 anni	1200	Osteoporosis Canada <sup>75</sup>
Corea	≥ 50 anni	700	Korean Nutrition Society <sup>76</sup>
U.K.	≥ 50 anni	700	Dipartimento Sanità <sup>77</sup>
U.S.A.	51-70 anni	1200 (DRI)	Istituto di Medicina <sup>78</sup>
	≥ 71 anni	1200 (DRI)	
OMS / FAO	donne in menopausa	1300	OMS/FAO 2002 <sup>79</sup>

**RDI** Assunzione consigliata con la dieta • **DRI** Consumo alimentare di riferimento

## Vitamina D

La vitamina D viene sintetizzata principalmente dalla pelle dopo l'esposizione al sole e gioca un ruolo cruciale nello sviluppo, funzione e mantenimento del tessuto osseo e muscolare<sup>90</sup>. La vitamina D può contribuire a ridurre il rischio di frattura mediante i seguenti meccanismi:

- **Omeostasi del calcio e densità minerale ossea**  
la 1,25-idrossivitamina D (la forma attiva della vitamina D) e l'ormone paratiroideo (PTH) sono i due ormoni più importanti per la regolazione dei livelli di calcio nel corpo (vedi figura 4). I livelli sierici di 25-idrossivitamina D sono inversamente proporzionali ai livelli sierici di PTH e positivamente associati con la BMD<sup>91-93</sup>.
- **Prestazione muscolare**  
I dati del Third National Health

and Nutrition Survey (NHANES III) negli Stati Uniti hanno riportato una correlazione tra il rendimento muscolare degli arti inferiori e i livelli di 25-idrossivitamina D<sup>94</sup>.

- **Equilibrio**  
Durante lo studio clinico, l'equilibrio è stato misurato nei termini del grado di oscillazione provato da soggetti posti in piedi su una piattaforma di forza. L'oscillazione del corpo è stata ridotta fino al 28% negli anziani che avevano ricevuto vitamina D oltre al calcio, rispetto a quelli trattati con il solo calcio<sup>95,96</sup>.
- **Rischio di caduta**  
la somministrazione di vitamina D alla dose di 700-1.000 UI al giorno si è associata nelle meta-analisi ad una riduzione dell'incidenza di cadute di circa un quinto<sup>97,98</sup>
- Un numero considerevole di

studi randomizzati e controllati hanno valutato l'effetto della supplementazione di vitamina D sui tassi di fratture nelle donne e negli uomini anziani. È generalmente accettato che la vitamina D riduca il rischio di frattura<sup>78,99</sup>, ma attualmente non vi è consenso sul livello sierico di 25-idrossivitamina D necessario per un risultato ottimale. Per la popolazione generale è considerato ottimale un livello di 50 nmol / L<sup>78</sup>, mentre molte linee guida cliniche raccomandano un livello di 75 nmol / L<sup>90,99</sup>.

Il deficit di vitamina D nella popolazione è un motivo di preoccupazione in tutto il mondo. Nel 2009, un gruppo di lavoro IOF ha pubblicato un'analisi dello status vitaminico D globale e dei determinanti della ipovitaminosi D<sup>100</sup>. Definendo insufficiente un livello di 25-idrossivitamina D <75 nmol / L (30 ng / ml), l'insufficienza è risultata

**FIGURA 4 Il ruolo della vitamina D per la salute delle ossa**



molto diffusa in tutte e sei le regioni studiate (Asia, Europa, Medio Oriente e Africa, America Latina, Nord America e Oceania). Inoltre la carenza di vitamina D - che si ha quando questa è <25 nmol / L (10 ng / ml) - è più comune in Medio Oriente e in Asia meridionale.

Nel 2010, la IOF ha pubblicato una presa di posizione sulla quantità raccomandata di vitamina D per adulti anziani<sup>90</sup>. Il fabbisogno medio stimato di vitamina D per gli anziani per ottenere un livello serico di 25-idrossivitamina D di 75 nmol / L (30 ng / ml) è compreso tra 20 e 25 mg al giorno (800 a 1.000 UI al giorno). Tuttavia sarebbero necessari dosaggi considerevolmente più elevati per essere sicuri che quasi tutti gli adulti più anziani raggiungano il livello ottimale. Nei soggetti ad alto rischio si raccomanda la misurazione dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D. La dose di vitamina D necessaria potrebbe essere calcolata basandosi sul fatto che ogni 2,5 mcg (100 UI) al giorno aggiunto aumenterà i livelli sierici di 25-idrossivitamina D di circa 2,5 nmol / L (1 ng / ml) 101. Sono raccomandati nuovi test dopo tre mesi di supplementazione per le persone ad alto rischio, per verificare se sono stati raggiunti i livelli ottimali.

## Proteine

La composizione corporea cambia dopo la mezza età, con un aumento della massa grassa e una diminuzione della massa magra (cioè dei muscoli). Un fattore che può modificare questo processo di sarcopenizzazione è l'assunzione di proteine nella dieta. L'Health Study ABC negli Stati Uniti ha valutato la composizione corporea, le condizioni di salute legati al peso e le limitazioni funzionali incidenti in soggetti anziani<sup>102</sup>. Tra i partecipanti, quelli nel quintile con la più alta assunzione di proteine hanno perso il 40% in meno di massa magra e massa ossea non appendicolare rispetto a quelli nel quintile con la più bassa assunzione di proteine. Inoltre il Framingham Osteoporosis Study ha fornito prove degli effetti delle proteine nella dieta sulla perdita ossea negli anziani<sup>103</sup>. Sia la scarsa assunzione di proteine che il basso apporto di proteine animali sono stati associati con la perdita di densità minerale ossea a livello dell'anca e della colonna vertebrale. In particolare

l'effetto negativo sulla BMD è paragonabile a quelli, ben documentati, di del fumo o del sottopeso (4,5 kg, 10 lb). Un altro studio ha evidenziato la necessità per le persone di raggiungere un adeguato apporto di calcio in modo che possa realizzarsi l'effetto benefico delle proteine sulla BMD<sup>104</sup>.

Una bassa assunzione di proteine è associata con la perdita di densità minerale ossea a livello dell'anca e della colonna vertebrale. È stato dimostrato che diete ricche di frutta e verdura sono associate con una maggiore densità minerale ossea.

## Equilibrio acido-base della dieta

L'impatto dell'equilibrio acido-base sull'osso è un'area di ricerca relativamente nuova. Una indagine sugli effetti che ha l'invecchiamento sulla composizione acido-base del sangue suggerisce che la ridotta funzione renale degli anziani diminuisce la capacità del rene di espellere ioni idrogeno in risposta ai cambiamenti del pH del sangue<sup>105</sup>. Di conseguenza,

gli adulti sani manifestano un basso grado di acidosi metabolica dieta-dipendente, che aumenta con l'età. La dieta può contribuire a determinare acidosi quando frutta e verdura, prodotti alcalinizzanti, sono consumati in quantità insufficienti a bilanciare l'assunzione di cibi che producono acido, quali cereali e proteine. Gli acidi organici nei prodotti ortofrutticoli sono metabolizzati a bicarbonato alcalino; i cereali contribuiscono con l'acido fitico e altri acidi e le proteine aggiungono acidità proporzionalmente al proprio contenuto di aminoacidi solforosi (che sono metabolizzati ad acido solforico).

Un ambiente acido ha effetti negativi sulla salute dell'osso, in quanto può compromettere l'attività delle cellule che lo formano<sup>106-108</sup>, attivare il riassorbimento osseo<sup>109, 110</sup>, ed esercitare un effetto chimico diretto sull'osso<sup>111</sup>.

In base al fabbisogno proteico che devono raggiungere le donne anziane, il carico acido alimentare può essere abbassato diminuendo l'apporto di cereali. Aumentare l'assunzione di frutta e verdura è un'altra buona opzione. Le diete ricche di frutta e verdura hanno dimostrato di associarsi ad una maggiore densità minerale ossea e/o ad una minore propensione alla perdita ossea<sup>112-116</sup>.

## STILI DI VITA CON UN IMPATTO NEGATIVO SULLO SCHELETRO

### Fumo

Coloro che fumano o che hanno fumato in passato sono ad aumentato rischio di fratture, rispetto ai non fumatori<sup>117</sup>. Il fumo è associato a diversi fattori di rischio per l'osteoporosi, tra i quali la menopausa precoce<sup>118</sup> e la magrezza<sup>119</sup>. Un altro meccanismo attraverso il quale il fumo può avere un impatto sulla salute delle ossa è l'accelerazione del metabolismo degli estrogeni<sup>120</sup>.

### Alcol

L'alcol assunto con moderazione – fino a due bicchieri (2 x 120 ml) di vino al giorno – non incide negativamente sulla salute delle ossa. Uno studio finlandese ha riportato che l'assunzione di alcol da lieve a moderata in realtà si associa ad una maggiore massa ossea nelle donne in menopausa<sup>121</sup>. Uno studio recente

suggerisce che l'effetto inibitorio dell'alcol sul turnover osseo attenua l'accelerazione del metabolismo osseo tipica della fase post-menopausale<sup>122</sup>. Tuttavia è stato dimostrato che l'uso di alcol a lungo termine aumenta il rischio di frattura nelle donne e negli uomini<sup>123</sup>. I meccanismi con cui l'alcol può influenzare negativamente il rischio di fratture sono i seguenti:

- L'alcol ha effetti diretti sugli osteoblasti (cellule che formano l'osso)<sup>124</sup>.
- L'alcol aumenta la secrezione endogena di calcitonina, un ormone che blocca il riassorbimento osseo inibendo l'attività degli osteoclasti<sup>125</sup>. La calcitonina inibisce anche il riassorbimento di calcio e fosforo nel rene, con conseguente aumento dei tassi della loro eliminazione nelle urine.

- I forti bevitori sono a rischio di malnutrizione per quanto riguarda il calcio, la vitamina D, o le proteine<sup>126</sup>.
- L'alcol aumenta il rischio di cadute<sup>127</sup> o interferisce con la risposta protettiva ad una lesione<sup>128-130</sup>.

### **Il mantenimento di un corretto peso corporeo**

La magrezza – definita come indice di massa corporea (BMI)  $<20 \text{ kg/m}^2$  – senza distinzione di età, sesso e perdita di peso, è associato ad un aumento della perdita di massa ossea e del rischio di frattura. Le persone con un BMI di  $20 \text{ kg/m}^2$  hanno un rischio di frattura doppio rispetto alle persone con un BMI di  $25 \text{ kg/m}^2$ <sup>131</sup>. Mentre l'anoressia interessa in primo luogo le donne giovani, la malnutrizione ad essa associata, la magrezza e la conseguente

perdita di estrogeni è devastante per la salute ossea e dentale<sup>132</sup>.

Gli anziani sono particolarmente vulnerabili alla malnutrizione ed è importante che essi, o chi li assiste, garantiscano un sufficiente apporto calorico. Con l'avanzare dell'età, i soggetti possono essere meno in grado di preparare pasti equilibrati, avere meno appetito, o possono soffrire di malattie croniche e assumere farmaci che compromettono l'appetito. Una unità operativa nel Regno Unito ha scoperto che il 14% degli anziani sono a rischio di malnutrizione<sup>133</sup>. Una valutazione basata sul BMI ha mostrato che nel Regno Unito il 5% degli anziani che vivono a casa sono sottopeso (BMI  $<20 \text{ kg/m}^2$ ), un dato che sale al 9% per quelli affetti da malattie croniche.

UN'ALIMENTAZIONE SANA PER L'OSSO, OLTRE CHE DI CALCIO, VITAMINA D E PROTEINE, DOVREBBE ANCHE ESSERE RICCA DI FRUTTA E VERDURA.





# I FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI

Per consentire alle donne e agli operatori sanitari di identificare gli individui ad alto rischio di subire fratture osteoporotiche, è fondamentale conoscere i seguenti fattori di rischio non modificabili.

## PREGRESSE FRATTURE DA FRAGILITÀ

L'osteoporosi è una malattia cronica che si manifesta sotto forma di fratture di fragilità, definite come fratture che si verificano a seguito di un trauma minore, e solitamente determinate da una caduta dalla posizione eretta. Le fratture da fragilità sono molto comuni: una donna in menopausa su 3 subirà almeno una frattura durante la sua vita residua<sup>15, 16</sup>. Diversi studi hanno valutato il rischio di frattura associato alla presenza di fratture in vari siti scheletrici. Due meta-analisi riportano che una precedente frattura in qualsiasi sito è associata ad un raddoppiamento del rischio di frattura futura<sup>134, 135</sup>. Viceversa, circa la metà dei pazienti con frattura dell'anca ha già subito un'altra frattura prima di quella<sup>136-139</sup>.

Il 16% delle donne in post-menopausa con una precedente frattura da fragilità sono ad alto rischio per una seconda e per successive fratture<sup>140, 141</sup>. Nonostante in molti Paesi sia disponibile una vasta gamma di farmaci efficaci per l'osteoporosi, esiste ovunque un evidente gap nelle cure fornite a coloro che hanno avuto fratture da fragilità<sup>142</sup>. In risposta a questo, la IOF ha dedicato il Report 2012 della Giornata Mondiale dell'Osteoporosi<sup>143</sup> alla campagna *Cattura la Frattura*<sup>144</sup>, che mira a colmare il divario delle cure post-frattura in tutto il mondo:

- Se sei una donna in menopausa che ha subito una frattura da fragilità, chiedi consiglio al tuo medico su come poter ridurre il rischio di fratture future.
- Se sei un professionista sanitario, assicurati che tutti i pazienti dai 50 anni in poi che hanno subito una frattura vengano valutati e che venga predisposto un trattamento. Visita il sito

[www.capturethefracture.org](http://www.capturethefracture.org) per saperne di più sui sistemi efficaci per la prevenzione delle fratture secondarie e prendi in considerazione l'attuazione di un servizio di collegamento per la frattura nella tua località.

- Se sei un membro delle politiche sanitarie, visita il sito [www.capturethefracture.org](http://www.capturethefracture.org) e leggi gli approcci adottati in altri paesi per dare priorità alle iniziative di prevenzione secondaria delle fratture in politica sanitaria.

Le donne in  
postmenopausa che  
hanno subito una  
frattura da fragilità  
dovrebbero chiedere  
consiglio al proprio  
medico su come  
ridurre il rischio di  
fratture future.

## STORIA FAMILIARE DI OSTEOPOROSI E FRATTURE

La genetica ha una notevole influenza sul picco di massa ossea raggiunto da un individuo<sup>145-147</sup> e, nel caso delle donne in postmenopausa, il tasso di perdita di massa ossea nei primi anni dopo la menopausa<sup>51</sup>. L'ereditarietà è evidente in quanto il metabolismo osseo è determinato principalmente

da fattori fisiologici, quali i livelli ormonali e l'attività delle cellule osteoblastiche formanti osso. Con l'avanzare dell'età, le condizioni di comorbidità, l'immobilità, la nutrizione, i problemi di assorbimento, e i disturbi neurodegenerativi hanno un impatto dominante.

Una storia familiare di fratture è associata ad un aumentato rischio di frattura, che è indipendente dalla densità minerale ossea<sup>148</sup>. Per le donne, il rapporto di rischio è 1,17 per qualsiasi frattura, 1,18 per le fratture da osteoporosi e 1,38 per la frattura dell'anca.

## FARMACI

Il trattamento con glucocorticoidi (GC) è la causa più comune di osteoporosi indotta da farmaci. L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO) è principalmente una condizione di ridotta formazione ossea che colpisce la funzione osteoblastica. Tuttavia, i GC prolungano anche la durata della vita delle cellule osteoclastiche riassorbenti osso e compromettono il funzionamento delle cellule osteocitarie incorporate nelle ossa, che sono state descritte come 'direttori d'orchestra del rimodellamento osseo', poiché regolano l'attività sia degli osteoclasti che degli osteoblasti, oltre ad avere una funzione endocrina<sup>149</sup>.

L'effetto dei GC sull'osso è rapido, con una percentuale significativa di perdita di massa ossea che si verifica nei primi 6 mesi di trattamento. Gli effetti dei GC sono dose-correlati ed è quindi importante che i pazienti prendano la più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo possibile.

In uno studio italiano, la prevalenza di fratture vertebrali asintomatiche nelle donne in postmenopausa in terapia cronica con GC variava dal 30% nei soggetti di età inferiore ai 60 anni al 50% tra quelli di età superiore a 70 anni<sup>150</sup>.

Questi tassi di prevalenza sono notevolmente superiori a quelli riportati nella popolazione in postmenopausa generale, che varia dal 12 al 20% secondo lo Studio Europeo per l'Osteoporosi Vertebrale<sup>151</sup>.



Sia le farmacoterapie anabolizzanti (formanti osso)<sup>152</sup> sia quelle anti-riassorbitive<sup>153, 154</sup> hanno dimostrato di prevenire la perdita di massa ossea da GC e le fratture da fragilità. Una adeguata supplementazione di calcio e vitamina D sono essenziali misure aggiuntive, efficaci nel trattamento della GIO. Tuttavia, nonostante la pubblicazione di linee guida professionali sulla necessità di profilassi della perdita di massa ossea nei soggetti trattati con GC<sup>155, 156</sup>, è stata riportata un significativo gap di cure<sup>157, 158</sup>. Occorre aumentare la consapevolezza del rischio che il trattamento con GC presenta per la salute delle ossa tra i pazienti e gli operatori sanitari.

### CONDIZIONI DI MALASSORBIMENTO

La riduzione della massa ossea è molto diffusa tra i soggetti affetti da malattia di Crohn<sup>159, 160</sup> e celiachia<sup>161</sup>. Molti fattori contribuiscono a tale associazione: nella malattia di Crohn questi includono la resezione intestinale con conseguente malassorbimento di vitamina D e di altri nutrienti, perdita di peso, infiammazione cronica con aumento dei livelli di citochine circolanti e frequente ricorso a glucocorticoidi. Le principali cause di osteoporosi tra chi soffre di malassorbimento sono malnutrizione di calcio, vitamina D, proteine e altre sostanze nutritive, e la perdita di peso che l'accompagna.

Sono state pubblicate linee guida professionali in materia di prevenzione e gestione dell'osteoporosi nella malattia infiammatoria intestinale e la celiachia<sup>162</sup>.

### L'ARTRITE REUMATOIDE

Chi soffre di artrite reumatoide (AR) ha una ridotta BMD e un aumentato rischio di frattura<sup>163, 164</sup>. AR è l'unica causa di osteoporosi secondaria nell'algoritmo FRAX® che è considerato un fattore predittivo di frattura indipendente dalla massa ossea<sup>165</sup>.

Il grado di perdita ossea osservata nella AR è correlata con la gravità e l'attività della malattia<sup>166</sup>. Le citochine proinfiammatorie rilasciate in circolo dalla membrana sinoviale infiammata sono ritenute alla base della perdita di massa ossea.

### MENOPAUSA PRECOCE

La menopausa prematura (prima dei 40 anni) e la menopausa precoce (tra i 40 e i 45 anni) sono associate con l'osteoporosi e una serie di altre condizioni patologiche<sup>167</sup>.

Più precocemente si verifica la menopausa, minore è la densità ossea negli anni successivi<sup>168</sup>.

Le donne che si sottopongono a ovariectomia (rimozione chirurgica delle ovaie) prima dei 45 anni sono maggiormente a rischio di sviluppare osteoporosi. La perdita di estrogeni provoca un aumento del riassorbimento osseo e la perdita ossea rapida (circa 2-3% all'anno), che prosegue per circa 5-8 anni dopo la cessazione del ciclo mestruale. Da quel momento, la perdita ossea rallenterà a circa l'1% all'anno.

Le donne che soffrono di menopausa prematura o precoce dovrebbero considerare la possibilità di sottoporsi a una scansione della densità ossea entro 10 anni della menopausa<sup>168</sup>.

## I trattamenti medici che influenzano la salute delle ossa

Alcuni farmaci possono avere effetti collaterali che indeboliscono direttamente l'osso o aumentano il rischio di frattura a causa di una caduta o di un trauma. I pazienti che assumono uno qualsiasi dei seguenti farmaci dovrebbero consultare il loro medico a proposito dell'aumento del rischio per la salute delle ossa:

- Glucocorticosteroidi
- Alcuni immunosoppressori (inibitori della calmodulina / calcineurina fosfatasi)
- Trattamento con l'ormone tiroideo in eccesso (L-Tiroxina)
- Alcuni ormoni steroidei (medrossiprogesterone acetato, agonisti dell'ormone rilasciante ormone luteinizzante)
- Inibitori dell'aromatasi
- Alcuni antipsicotici
- Alcuni anticonvulsivanti
- Alcuni farmaci antiepilettici
- Litio
- Antiacidi
- Inibitori della pompa protonica

# AGIRE PER UN FUTURO LIBERO DA FRATTURE

La menopausa è il momento centrale nella vita di una donna per discutere di salute delle ossa con il suo medico di base. Benché la maggior parte delle fratture causate da osteoporosi si verifichino in donne in menopausa<sup>170-172</sup>, la consapevolezza in questi soggetti è davvero scarsa. Un sondaggio IOF, condotto in 11 Paesi, ha mostrato la

perdita di massa ossea correlata all'età conseguenti alla menopausa, è essenziale che vengano adottate misure preventive al momento della menopausa per ottimizzare la salute delle ossa. Questo include raccomandazioni specifiche per la supplementazione di calcio e vitamina D, altri integratori, l'esercizio fisico, la

particolarmente rilevanti con maggiori esigenze di alcuni nutrienti dopo la menopausa. Il messaggio della campagna per la Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2011 'Abbraccia uno stile di vita sano per l'osso' sottolinea i vantaggi derivanti da una sana alimentazione, un'adeguata supplementazione di vitamina D, e

A livello mondiale, a partire dai 50 anni di età, una donna su 3 subirà una frattura nell'arco della vita, e nelle donne di oltre 45 anni di età, l'osteoporosi comporta più giorni di ospedale rispetto a molte altre malattie, tra cui il diabete, infarto del miocardio (attacco di cuore) e tumore della mammella<sup>169</sup>.

negazione di rischio personale da parte delle donne in post-menopausa, la mancanza di dialogo con il loro medico sull'osteoporosi, e l'accesso limitato alla diagnosi e al trattamento di fronte alla prima frattura, con conseguente sotto-diagnosi e di sotto-trattamento della malattia<sup>173</sup>.

Alla luce di queste sfide, i profondi cambiamenti metabolici precedentemente descritti e l'accelerazione anticipata della

necessità di misurare la densità ossea, la valutazione del rischio di frattura, e la potenziale necessità di un intervento farmacologico e di un follow-up.

Una buona alimentazione e uno stile di vita attivo sono essenziali per ottimizzare la salute in generale, e la salute muscolo-scheletrica in particolare. Sono le basi fondamentali per le strategie di prevenzione dell'osteoporosi in entrambi i sessi, e in tutto l'arco della vita, ma diventano

dall'impegno in una attività fisica per garantire muscoli e ossa più forti<sup>174</sup>.

## STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA

### Il Calcolatore del Rischio di Frattura dell'OMS - FRAX®

Il rischio individuale di sviluppare malattie croniche, siano esse cardiovascolari o cerebrovascolari o

## Domande che i pazienti dovrebbero chiedere al loro medico durante un check-up

- Quali sono i cambiamenti di stile di vita che posso implementare in menopausa per ottimizzare la salute delle ossa?
- Quali raccomandazioni per quanto riguarda il calcio, la vitamina D e l'esercizio fisico?
- Mia madre ha avuto una frattura dell'anca / o aveva una gobba / qual è il mio rischio di frattura?
- Dovrei fare un esame della densità ossea e ogni quanto tempo dovrei ripeterlo?





tumorali, dipende da fattori di rischio specifici, tra cui lo stile di vita e fattori clinici predittivi, nonché la storia familiare. Fratture osteoporotiche e fragilità ossea non fanno eccezione. La valutazione del rischio di osteoporosi si basa su variabili nutrizionali, dello stile di vita, malattie e farmaci, e sulla storia familiare, i predittori che sono stati accuratamente descritti in letteratura e rivisti nelle sezioni 3 e 4 della presente relazione. Negli ultimi dieci anni, si sono resi disponibili nuovi strumenti per la valutazione del rischio di frattura.

### FRAX® – come aiuta valutare il rischio a 10 anni e come interpretare i risultati<sup>175</sup>

FRAX® è un algoritmo computerizzato introdotto nel 2008 (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) che calcola la probabilità a 10 anni di subire una grave frattura (anca, colonna vertebrale clinica, omero o frattura del polso) e, separatamente, la probabilità a 10 anni di incorrere in una frattura femorale<sup>176</sup>. Questo strumento di facile utilizzo è progettato per consentire agli operatori sanitari di valutare il rischio di frattura del singolo individuo e per individuare quelli ad alto rischio che richiedono una terapia farmacologica, per prevenire quindi fratture future.

Il calcolo della probabilità di frattura prende in considerazione sia il rischio di frattura che il rischio di morte. L'algoritmo era stato costruito utilizzando le informazioni derivanti dai dati primari di 9 gruppi di popolazione

di tutto il mondo, tra cui i centri del Nord America, Europa, Asia e Australia, ed è stato poi convalidato in 11 gruppi indipendenti con una distribuzione geografica simile con oltre 1 milione di soggetti<sup>177</sup>.

Il rischio di frattura si calcola in base ad età, indice di massa corporea e fattori di rischio dicotomici quali una pregressa frattura da fragilità, la storia familiare di fratture dell'anca, abitudine corrente al fumo di tabacco, consumo di alcol, storia di uso di glucocorticoidi a lungo termine per via orale, artrite reumatoide, e altre cause di osteoporosi secondaria. Cause secondarie di osteoporosi sono il diabete di tipo I (insulino dipendente), l'osteogenesi imperfetta negli adulti, l'ipertiroidismo non trattato di lunga durata, l'ipogonadismo o la menopausa precoce (<45 anni), la malnutrizione cronica o il malassorbimento e l'insufficienza epatica cronica<sup>177</sup>. I fattori di rischio inclusi nel FRAX® sono stati scelti in modo da includere solo parametri ben riconosciuti e convalidati per contribuire in maniera indipendente al rischio di frattura, limitando il loro numero e la complessità<sup>178</sup>. La BMD del collo femorale può essere opzionalmente inserita per migliorare la previsione del rischio di frattura. L'uso di fattori di rischio clinici in collaborazione con BMD e l'età migliora la sensibilità della previsione di frattura senza effetti negativi sulla specificità.

Dal suo lancio nel 2008, il FRAX® ha creato un

cambiamento di paradigma nei modelli di percorso di cura, ed è divenuta la pietra angolare per lo sviluppo di linee guida per l'osteoporosi basate sugli standard delle organizzazioni piuttosto che a livello nazionale<sup>177, 179-181</sup>. Oltre alla sua facilità d'uso e l'ampia disponibilità on-line e attraverso gli smart phones, FRAX® presenta vantaggi unici rispetto ad altri calcolatori di rischio, tra cui il fatto che si tenga conto dei tassi di longevità e di incidenza della frattura dell'anca di popolazioni dei singoli Paesi, fornendo in tal modo stime di rischio che interessano direttamente l'individuo e consentendo lo sviluppo di linee guida specifiche per ogni Paese basate su precise soglie di intervento<sup>180, 182-186</sup>.

Oggi sono disponibili gli algoritmi FRAX® per 51 Paesi, cui si può accedere online sul sito <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Saranno sviluppati altri modelli per i Paesi senza FRAX®, quando saranno disponibili dati sufficienti. In assenza di un modello FRAX® per un determinato Paese, deve essere scelto un Paese in alternativa, preferibilmente rappresentativo del Paese indice, e che meglio approssimi il relativo rischio di frattura.

Come tutti gli strumenti di valutazione del rischio, FRAX® deve essere considerato un complemento al giudizio clinico del medico che decide di intraprendere un trattamento. I medici devono essere consapevoli di alcuni limiti. La valutazione FRAX® non tiene conto delle risposte di dose per diversi fattori di rischio come il fumo, la dose di steroidi, la presenza di fratture multiple, e non prende in considerazione alcuni importanti fattori di rischio, come il rischio di cadute, i marcatori di rimodellamento osseo e la misurazione minerale ossea in altri siti scheletrici. A parte questi limiti, FRAX® fornisce ai medici e ai pazienti un'ottima base su cui valutare e discutere il rischio individuale di frattura futuro.

### ALTRI CALCOLATORI DI RISCHIO DI FRATTURA

Esistono altri calcolatori di rischio di frattura, quali il QFracture<sup>®187</sup>, il Garvan<sup>188</sup>, che differiscono però da FRAX® in quanto calcolano dei tassi di incidenza piuttosto che probabilità

**FIGURA 5 Il calcolatore on-line FRAX® e il suo aspetto grafico<sup>177</sup>.**



assolute. In FRAX®, la probabilità di frattura viene calcolata prendendo in considerazione sia il rischio di frattura che il rischio di morte. Questo è importante perché alcuni dei fattori di rischio influenzano il rischio di morte, nonché il rischio di frattura. Tra questi, l'avanzamento dell'età, il sesso, un ridotto indice di massa corporea (BMI), una bassa BMD, l'uso di glucocorticoidi e l'abitudine al fumo. FRAX® combina quindi i fattori di rischio clinici con la BMD e i dati sull'incidenza di frattura e di mortalità specifica del Paese, per calcolare la probabilità di frattura a 10 anni nei singoli pazienti e fornire una piattaforma preziosa per aiutare i medici e le istituzioni della salute pubblica a intraprendere un trattamento razionale sulla base delle soglie terapeutiche. FRAX® non definisce tuttavia delle soglie di intervento, che dipendono da considerazioni specifiche che variano da un Paese all'altro.

## SOGLIE DI INTERVENTO DELLE ORGANIZZAZIONI NAZIONALI

È universalmente accettato che i pazienti che soffrono di fratture da fragilità devono essere sottoposti a valutazione del rischio di frattura futura<sup>26, 140, 143, 144, 180, 182, 189-207</sup>. Molte linee guida cliniche e criteri di rimborso dei farmaci per l'osteoporosi si riferiscono a trattamenti specifici per la maggior parte dei pazienti con fratture. Tuttavia, utilizzando FRAX® emerge che un target di trattamento particolarmente importante sono anche altri pazienti, comprese le donne in postmenopausa più giovani.

Le soglie terapeutiche basate sul FRAX® specifiche di ciascun Paese, si sviluppano in genere prendendo in considerazione i pazienti che non soffrono di osteoporosi grave o di fratture da fragilità, e si basano su uno qualsiasi dei seguenti paradigmi:

- Una soglia fissa indipendente dall'età, come definito dalla Fondazione Nazionale Osteoporosi negli Stati Uniti<sup>182</sup> e da Osteoporosi Canada<sup>180</sup>.
- Una soglia rapportata all'età crescente, come definito dal Gruppo per le Linee guida Nazionali Osteoporosi (NOGG) nel Regno Unito<sup>184</sup> e dall'Associazione svizzera

per l'osteoporosi<sup>208</sup>. Anche i francesi usano un FRAX basato su una soglia rapportata all'età, ma solo in soggetti con un T-score > -3.0 a livello della colonna, dell'anca, o del polso<sup>209</sup>.

- Un modello ibrido, come quello sviluppato per il Libano, che utilizza una soglia fissa fino all'età di 70 anni e una soglia rapportata all'età crescente dopo i 70 anni<sup>186</sup>.

Di seguito sono illustrate le caratteristiche dei sistemi di valutazione del rischio di frattura in diverse linee guida nazionali.

### Stati Uniti: Guida Clinica della Fondazione Nazionale Osteoporosi 2013

Le raccomandazioni per il trattamento della Fondazione Nazionale Osteoporosi includono<sup>182</sup>:

- Prendere in considerazione di iniziare il trattamento farmacologico nei soggetti con fratture all'anca o vertebrali (clinica o asintomatica).
- Prendere in considerazione di iniziare la terapia nei pazienti con T-score < -2.5 a livello del collo del femore, dell'anca o della colonna vertebrale lombare esaminati con assorbimetria a doppio raggio X (DXA), dopo la valutazione del singolo caso.
- Prendere in considerazione di iniziare il trattamento nelle donne in postmenopausa e negli uomini di oltre 50 anni che mediante DXA rivelano una ridotta massa ossea (osteopenia, T-score tra -1.0 e -2.5) a livello del collo del femore, dell'anca o della colonna vertebrale lombare e una probabilità di frattura nei prossimi 10 anni >3% oppure una probabilità di grave frattura collegata all'osteoporosi nei prossimi 10 anni >20%, in base al modello di rischio di frattura assoluto adattato OMS (FRAX®; [www.NOI.org](http://www.NOI.org) e [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).

### Canada: 2010 linee guida di pratica clinica per la diagnosi e la gestione dell'osteoporosi

Le linee guida 2010 del Consiglio Consultivo Scientifico Osteoporosi Canada evidenziano che la gestione dell'osteoporosi dovrebbe essere guidata da una valutazione del rischio assoluto di frattura del paziente sulla base di uno strumento convalidato per la previsione del rischio di frattura<sup>180</sup>. Raccomandazioni specifiche includono:

- La terapia farmacologica dovrebbe essere offerta ai pazienti ad alto rischio assoluto (> 20% di probabilità di una grave frattura osteoporotica a 10 anni).
- Gli individui di età superiore ai 50 anni che hanno avuto una frattura da fragilità del femore o vertebrale e di quelli che hanno avuto più di una frattura da fragilità sono ad alto rischio di fratture future e dovrebbero ricevere una terapia farmacologica.
- Per i soggetti a rischio moderato di frattura, dovrebbero essere utilizzate le preferenze del paziente e gli altri fattori di rischio per guidare la terapia farmacologica.

### Regno Unito: National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG)

Le raccomandazioni NOGG per il trattamento delle linee guida sono riassunte come segue<sup>184</sup>:

- Le donne in postmenopausa con una pregressa frattura da fragilità dovrebbero essere oggetto di trattamento senza la necessità di un'ulteriore valutazione del rischio, anche se a volte può essere opportuno misurare la BMD, in particolare nelle donne in menopausa più giovani.
- La valutazione mediante lo strumento FRAX® dovrebbe essere intrapresa in tutte le donne in postmenopausa senza frattura ma con un fattore di rischio OMS o con BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>.

A seguito della valutazione del rischio di frattura ottenuto solo inserendo i fattori di rischio in FRAX®, il paziente

può essere classificato come a basso, medio o alto rischio.

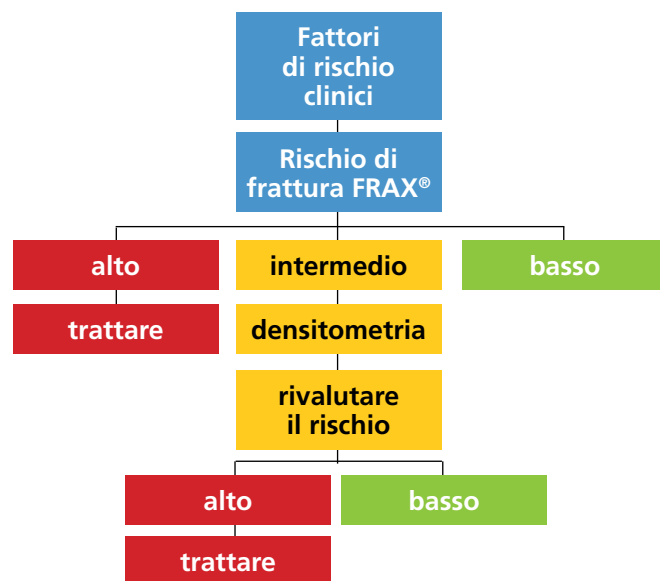
- **BASSO RISCHIO:** assicurare e rivalutare a 5 anni o meno a seconda del contesto clinico.
- **RISCHIO INTERMEDIO:** misurare la BMD e ricalcolare il rischio di frattura per determinare se il rischio del soggetto si trova al di sopra o al di sotto della soglia di intervento.
- **ALTO RISCHIO:** può essere preso in considerazione per il trattamento senza bisogno di BMD, anche se misurare la BMD a volte può essere opportuno, in particolare nelle donne in postmenopausa più giovani.

La soglia di intervento è correlata all'età, e corrisponde al rischio di una donna di pari età con storia di precedenti fratture, come calcolato da FRAX®, e quindi aumenta con l'età. Poiché il rischio di frattura aumenta marcatamente con l'età, la percentuale di donne nel Regno Unito potenzialmente oggetto di trattamento cresce del 20-40% con l'età.

### INDICAZIONI PER LA MISURAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA

Sono disponibili numerose linee guida nazionali<sup>180,182,184</sup>, regionali e locali che descrivono le indicazioni per il test MDB, molte con sovrapposizioni in alcune, ma non tutte, le indicazioni e sono riprese dalle raccomandazioni fornite dalla Società Internazionale per

**FIGURA 6** Algoritmo delle linee guida NOGG del Regno Unito <sup>210</sup>.



la Densitometria Clinica (vedi il sito <http://www.iscd.org/>). Le indicazioni principali per i test BMD tra le donne in post-menopausa sono:

- Pregressa frattura da fragilità
- Storia familiare di osteoporosi e/o fratture da fragilità
- Uso di alcuni farmaci, in particolare:
  - Glucocorticoidi
- Inibitori dell'aromatasi
- Malattie del malassorbimento, in primo luogo:
  - Malattia di Crohn
  - Malattia celiaca
- Artrite reumatoide
- Menopausa precoce:
  - Prematura (sotto 40 anni di età)
  - Precoce (da 40 a 45 anni)

LA MISURAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA È UNA PROCEDURA SEMPLICE E NON INVASIVA.





## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OSTEOPOROSI

La pietra angolare delle strategie preventive per tutti i pazienti indipendentemente dal rischio è rappresentata dall'intervento sullo stile di vita: esercizi in carico, di equilibrio e di tonificazione, cessazione del fumo, e ottimizzazione dell'apporto di calcio e vitamina D. I pazienti a rischio di cadute dovrebbero essere informati su come prevenirle. Per i pazienti ad alto rischio di frattura è necessario associare una terapia farmacologica, come definito dalle linee guida NOF<sup>182</sup>, NOGG<sup>184</sup> e Osteoporosi Canada<sup>180</sup>, o di un altro organismo nazionale competente. Anche se i principali studi che registrano le terapie farmacologiche prevedono la randomizzazione di pazienti con bassa densità ossea e/o fratture da fragilità, nessuno di essi prevede il reclutamento dei soggetti basandosi sulla valutazione effettiva del rischio di frattura. Tuttavia, le analisi post-hoc hanno rivelato che un alto FRAX®, in alcuni studi, è stato in grado di individuare i soggetti che potrebbero beneficiare maggiormente di un intervento farmacologico<sup>211-214</sup>.

Numerosi studi hanno recentemente esaminato l'efficacia anti-fratturativa dei trattamenti approvati per le donne in postmenopausa con osteoporosi, quando somministrati con calcio e vitamina D (vedi *tabella 4*)<sup>215-220</sup>.

Di seguito si riportano i dettagli delle terapie autorizzate per il trattamento dell'osteoporosi in tutto il mondo (in ordine alfabetico):

**Bifosfonati** Rappresentano la modalità terapeutica principale per l'osteoporosi. Questi analoghi del pirofosfato naturale possono essere somministrati per via orale a cadenza settimanale o mensile (alendronato, risedronato, ibandronato) o per via endovenosa ogni tre mesi (ibandronato) o annuale (zoledronato)<sup>179, 218, 221, 222</sup>.

L'azione anti-riassorbitiva dei bifosfonati persiste dopo la sospensione della terapia. Potenziali preoccupazioni riguardo all'uso a lungo termine di bifosfonati derivano dalla associazione con eventi avversi rari ma gravi, tra cui fratture atipiche sub-trocanteriche e osteonecrosi della mandibola.

Questo ha portato a riesaminare la durata del trattamento ottimale e l'importanza di una pausa dall'assunzione del farmaco<sup>218, 221</sup>.

Questi agenti sono ampiamente disponibili, accessibili, e in vista della loro riconosciuta efficacia e del profilo di tossicità limitato, sono considerate come opzione terapeutica di prima scelta per molti pazienti<sup>179, 215, 216, 219, 222</sup>.

**Denosumab** Un composto anti-riassorbitivo molto potente, un anticorpo monoclonale umano contro RANKL, membro della superfamiglia dei fattori di necrosi tumorale, agenti che sono essenziali per il riassorbimento

osseo. Denosumab viene somministrato per via sottocutanea due volte l'anno, e a differenza dei bifosfonati il suo effetto anti-riassorbitivo cessa nel momento in cui si interrompa la somministrazione, che può essere un vantaggio o uno svantaggio a seconda che si consideri la riduzione degli effetti collaterali, o la persistenza dell'efficacia. Sia l'osteonecrosi della mandibola che le fratture atipiche sottotrocanteriche sono stati recentemente descritti in pazienti trattati con denosumab, ma come per i bifosfonati, il primo di questi eventi si verifica più comunemente in pazienti affetti da cancro, piuttosto che da osteoporosi. L'efficacia di denosumab è significativa contro le fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca, e si confronta molto favorevolmente con gli altri farmaci anti-riassorbimento. Data la sua uscita in commercio relativamente recente, la sicurezza a lungo termine di denosumab sulla base dell'esperienza post-marketing rimane da stabilire.

### Terapia ormonale sostitutiva

Negli studi della Women's Health Initiative, la terapia ormonale sostitutiva (HRT) ha dimostrato di ridurre l'incidenza delle fratture dell'anca e non vertebrali nelle donne anziane in post-menopausa, con una età media di 65 anni<sup>223, 224</sup>. Questo ha però comportato un aumento del rischio di alcuni eventi avversi. Tra questi, le malattie cardiovascolari, disturbi cerebrovascolari e il cancro al seno nella sperimentazione utilizzando estrogeni

**TABELLA 4 Efficacia anti-fratturativa dei trattamenti più utilizzati per l'osteoporosi post-menopausale, quando somministrato con calcio e vitamina D, secondo studi clinici controllati<sup>215</sup>.**

	Effetto sul rischio di frattura vertebrale		Effetto sul rischio di frattura non vertebrale	
	Osteoporosi	Osteoporosi conclamata <sup>a</sup>	Osteoporosi	Osteoporosi conclamata <sup>a</sup>
Alendronato	+	+	n/d	+ (femore incluso)
Risedronato	+	+	n/d	+ (femore incluso)
Ibandronato	n/d	+	n/d	+ <sup>b</sup>
Acido zoledronico	+	+	n/d	+ <sup>c</sup>
TOS	+	+	+	+ (femore incluso)
Raloxifene	+	+	n/d	n/a
Teriparatide e PTH	n/d	+	n/d	+ <sup>d</sup>
Stronzio Ranelato	+	+	+ (femore incluso <sup>b</sup> )	+ (femore incluso <sup>b</sup> )
Denosumab	+	+ <sup>c</sup>	+ (femore incluso)	+ <sup>c</sup>

**n/d** efficacia non dimostrata

**+** farmaco efficace

<sup>a</sup> in donne con pregressa frattura vertebrale

<sup>b</sup> solo in sottogruppi di soggetti (analisi post hoc)

<sup>c</sup> gruppi misti di pazienti con o senza fratture vertebrali

<sup>d</sup> dimostrato solo per il teriparatide

(Premarin®) in combinazione con il progesterone (medrossiprogesterone acetato), e prevalentemente malattie cerebrovascolari negli studi che prevedevano il solo impiego di estrogeni (Premarin®), nelle donne sottoposte ad isterectomia<sup>223, 224</sup>. La HRT non rappresenta quindi una scelta ottimale nel trattamento nelle donne in menopausa anziane. Tuttavia, l'uso a breve termine della TOS rimane un'opzione in donne più giovani con i sintomi della menopausa e senza controindicazioni al suo utilizzo. Due studi, Elite (Link) e KRONOS<sup>225, 226</sup>, forniranno ulteriori informazioni sulla sicurezza e l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in postmenopausa più giovani.

**Raloxifene** È un modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM) che viene utilizzato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi. Raloxifene riduce il rischio di fratture vertebrali, ma non delle fratture femorali, e ha il vantaggio di ridurre il rischio di cancro al seno, senza alcun effetto negativo sull'endometrio. Esso non sembra influenzare il rischio cardiovascolare, ma, analogamente alla terapia ormonale sostitutiva, aumenta il rischio di tromboembolia venosa. Fornisce dunque una valida opzione terapeutica nelle donne in tarda età postmenopausale ad alto rischio di fratture vertebrali, senza aumentare il rischio di cancro al seno.

**Ranelato di stronzio** Un farmaco attivo per via orale, il ranelato di stronzio è più efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e, in misura minore di fratture non vertebrali. Esso è approvato in Europa da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per il trattamento dell'osteoporosi, ma non è disponibile negli Stati Uniti. Studi di sorveglianza post-marketing hanno rivelato la possibilità di reazioni cutanee gravi, quindi deve essere sospeso in modo permanente se si sviluppa una reazione cutanea.

Orientamento recente della EMA, a seguito di prova e dati di sorveglianza, ha informato che il ranelato di stronzio non deve essere usato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare o in cui vi è un alto rischio di malattia tromboembolica.

Altri composti a base di stronzio, spesso commercializzati su Internet, non hanno dimostrato efficacia e non dovrebbero essere utilizzati per curare l'osteoporosi.

**Teriparatide** La somministrazione sottocutanea di ormone paratiroideo svolge un'azione anabolizzante (formante osso) in molteplici siti scheletrici.

Mentre l'uso sequenziale con un successivo agente anti-riassorbimento è fondamentale per prevenire la perdita ossea significativa che notoriamente avviene dopo la sua interruzione, la somministrazione concomitante di bifosfonati non fornisce alcun beneficio

aggiunto.

La comparsa di osteosarcoma nei ratti, se usato in dosi molte volte più elevate di quelle somministrate negli esseri umani, ha spinto le agenzie di regolamentazione a limitare il suo utilizzo a due anni, ma dalla sorveglianza post-marketing non sono emersi i motivi di preoccupazione per l'uomo.

Teriparatide ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, ma non di fratture dell'anca, ed il suo uso è indicato in soggetti con grave osteoporosi, e/o fratture vertebrali multiple<sup>215, 217</sup>.

Il profilo generale di sicurezza per le terapie di cui sopra è favorevole. Le implicazioni di costo variano, essendo i bifosfonati generici i più convenienti, seguiti da SERMS, bisfosfonati di marca, e poi denosumab e teriparatide, con alcune variazioni a seconda del Paese. La scelta finale di un trattamento farmacologico dovrebbe tener conto del profilo di rischio individuale del paziente, compreso il rischio specifico per un tipo di frattura (come colonna vertebrale o anca), delle condizioni di co-morbidità, poli-farmacoterapia, e delle esigenze del paziente. Infine, le considerazioni di costo e di costo-efficacia, i piani di assicurazione, e le politiche sanitarie nazionali devono anch'essi senza dubbio modulare la scelta delle opzioni terapeutiche.

Come per tutti i medicinali,

I PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO DI FRATTURA DOVREBBERO PARLARE CON IL PROPRIO MEDICO DELLO STILE DI VITA APPROPRIATO DA SEGUIRE E DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE.



# IMPORTANZA DI ADERIRE AL TRATTAMENTO

il trattamento per l'osteoporosi può funzionare solo se assunto correttamente. Come riportato per altre malattie croniche<sup>227-231</sup>, fino alla metà di coloro che soffrono di osteoporosi interrompono il trattamento dopo un solo anno<sup>232</sup>. I motivi principali per cui gli individui dovrebbero aderire al trattamento sono:

- Sarà raggiunto un maggiore aumento della BMD<sup>233</sup>.
- La quantità di osso perduto attraverso il processo di riassorbimento sarà inferiore<sup>234</sup>.
- Il rischio di frattura sarà ridotto maggiormente<sup>235</sup>.



## 8 consigli da dare ai pazienti per aiutarli a proseguire il trattamento

1. Pensi a una modalità di assunzione del farmaco (per esempio, la prima cosa da fare al mattino prima di colazione), che le consenta di ridurre al minimo l'impatto sulla vita di tutti i giorni.
2. Cerchi di prendere la pasticca per l'osteoporosi alla stessa ora, giorno, settimana o mese, a seconda della cadenza.
3. Usi un diario per ricordarsi di prendere le medicine e raccogliere la relativa ricetta, o metta un promemoria in un posto che guarda spesso.
4. Si appunti in una nota le azioni specifiche che è necessario ricordare quando prende la terapia e la mantenga in un posto facile da ricordare.
5. Si organizzi e pianifichi in tempo le occasioni che portano a un cambiamento delle sue abitudini e rendono più difficile prendere il farmaco, quali le feste o gli eventi speciali.
6. Chieda alla sua famiglia e agli amici di aiutarla a rimanere costante nella terapia. Illustri loro le medicine e spieghi perché è importante per lei continuare a prenderle.
7. Parli con il suo medico curante circa le difficoltà che incontra. Egli sarà in grado di darle consigli su come gestire il suo farmaco per l'osteoporosi e potrà suggerirle altre opzioni terapeutiche.
8. Contatti l'associazione locale dei pazienti, che può offrire assistenza e metterla in contatto con altre persone che si trovano in una situazione simile. È anche possibile comunicare con persone che soffrono di osteoporosi sul sito della rete sociale OsteoLink. [www.osteolink.org](http://www.osteolink.org).



# BIBLIOGRAFIA

1. Australian Institute of Health and Welfare. Carers in Australia. Canberra, 2004.
2. Belasco A, Barbosa D, Bettencourt AR, Diccini S, Sesso R. Quality of life of family caregivers of elderly patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* Dec 2006;48(6):955-963.
3. Stobert S, Cranswick K. Looking after seniors: Who does what for whom? Ottawa, Ontario: Statistics Canada; 2004.
4. Kim SW, Kim JM, Stewart R, et al. Correlates of caregiver burden for Korean elders according to cognitive and functional status. *Int J Geriatr Psychiatry.* Sep 2006;21(9):853-861.
5. Martinez Lopez CR, Ramos del Rio B, Rendon MTR, Martinez Gonzalez LD, Lopez CGF. Burden and dependence in informal primary caregivers of severe cerebral palsy patients. *Psicologia y Salud.* 2012;22(2):275-282.
6. Mora HR, Mendoza RD, Avilés AGP. Quality of life of primary caregivers of geriatric patients from the Dr. Ignacio Chávez Family Medicine Clinic. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2011;16(1):27-32.
7. Gomez Blanco EI. The burden of primary caregiving for family with cancer. Veracruz, Mexico: Faculty of Nursing, University of Veracruz; 2008.
8. Pérez Ortiz L. Women as a resource for reconciling work and family life. Present and future. In: Ministerio de Empleo y Seguridad Social: Instituto de la Mujer - Rosa M. Peris, ed. Madrid, Spain; 2000.
9. Tang YY, Chen SP. Health promotion behaviors in Chinese family caregivers of patients with stroke. *Health Promot Int.* Dec 2002;17(4):329-339.
10. Huang CY, Sousa VD, Perng SJ, et al. Stressors, social support, depressive symptoms and general health status of Taiwanese caregivers of persons with stroke or Alzheimer's disease. *J Clin Nurs.* Feb 2009;18(4):502-511.
11. Equality and Human Rights Commission. How fair is Britain? Equality, Human Rights and Good Relations in 2010. The First Triennial Review. London, UK 2010.
12. Wootton JC. Women as caregivers. *J Womens Health.* Jun 1998;7(5):597-599.
13. Robert Wood Johnson Foundation, John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Chronic Care: Making the Case for Ongoing Care. Princeton, NJ 2010.
14. DiGirolamo AM, Salgado de Snyder N. Women as primary caregivers in Mexico: challenges to well-being. *Salud Publica Mex.* Nov-Dec 2008;50(6):516-522.
15. Melton LJ, 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* Sep 1992;7(9):1005-1010.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669-674.
17. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.* Dec 2001;29(6):517-522.
18. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* Dec 2006;17(12):1726-1733.
19. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård 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.* [in press]. 2013.
20. International Osteoporosis Foundation. The Eastern European & Central Asian Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010 2010.
21. International Osteoporosis Foundation. The Middle East & Africa Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011 2011.
22. International Osteoporosis Foundation. The Asian Audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Asia 2009 2009.
23. Branigan T. China faces 'timebomb' of ageing population. *Guardian.* 20 March 2012, 2012.
24. Xia WB, He SL, Xu L, et al. Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China. *J Bone Miner Res.* Jan 2012;27(1):125-129.
25. International Osteoporosis Foundation. The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. Nyon, Switzerland 2012.
26. National Bone Health Alliance. 2Million2Many. <http://www.2million2many.org/>. Accessed 3 July 2013.
27. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* Mar 2007;22(3):465-475.
28. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* Oct 14 2009;302(14):1573-1579.
29. Wright NC, Saag KG, Curtis JR, et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res.* Nov 2012;27(11):2325-2332.
30. Jean S, O'Donnell S, Lagace C, et al. Trends in hip fracture rates in Canada: An age-period-cohort analysis. *J Bone Miner Res.* Jun 2013;28(6):1283-1289.
31. Leslie WD, O'Donnell S, Lagace C, et al. Population-based Canadian hip fracture rates with international comparisons. *Osteoporos Int.* Aug 2010;21(8):1317-1322.
32. Cooper C, Mitchell P, Kanis JA. Breaking the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* Jul 2011;22(7):2049-2050.
33. Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 (Global Burden of Disease and Injury Series). Harvard, MA; 1996.
34. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* Dec 2011;6(1-2):59-155.
35. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* Jan 17 2001;285(3):320-323.
36. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* Feb 2009;20(2):275-282.
37. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric.* Oct 2010;13(5):419-428.
38. Lanham-New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc.* May 2008;67(2):163-176.
39. Sambrook P, Kelly P, Eisman J. Bone mass and ageing. *Baillieres Clin Rheumatol.* Oct 1993;7(3):445-457.
40. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* Nov 2012;23(11):576-581.
41. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet.* Feb 28 1981;1(8218):459-461.
42. Christiansen C, Christensen MS, Larsen NE, Transbol IB. Pathophysiological mechanisms of estrogen effect on bone metabolism. Dose-response relationships in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 1982;55(6):1124-1130.
43. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med.* Nov 15 1984;311(20):1273-1275.
44. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int.* Sep 2008;14(3):111-116.
45. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* Jul 15 2001;19(14):3306-3311.
46. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int.* Nov 2012;23(11):2567-2576.
47. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. BONE IN CANCER: a Position Paper from the International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer-Induced Bone Disease (in preparation); 2013.
48. Clark EM, Gould VC, Morrison L, Masud T, Tobias J. Determinants of fracture risk in a UK-population-based cohort of older women: a cross-sectional analysis of the Cohort for Skeletal Health in Bristol and Avon (COSHIBA). *Age Ageing.* Jan 2012;41(1):46-52.
49. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* Jun 17 2006;367(9527):2010-2018.
50. Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA, Prince RL. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12(1):16-23.
51. Moayyeri A, Hammond CJ, Hart DJ, Spector TD. Effects of age on genetic influence on bone loss over 17 years in women: the Healthy Ageing Twin Study (HATS). *J Bone Miner Res.* Oct 2012;27(10):2170-2178.
52. Global Coalition on Aging. Welcome to the Global Coalition on Aging. <http://www.globalcoalitiononaging.com/>. Accessed 7 May 2013.
53. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res.* Aug 2004;19(8):1208-1214.
54. Snow-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, Carter DR, Marcus R. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Miner Res.* Jul 1992;7(7):761-769.
55. Chow R, Harrison JE, Notarius C. Effect of two randomised exercise programmes on bone mass of healthy postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed).* Dec 5 1987;295(6611):1441-1444.
56. Ebeling PR, Daly RM, Kerr DA, Kimlin MG. An evidence-informed strategy to prevent osteoporosis in Australia. *Med J Aust.* Feb 4 2013;198(2):90-91.
57. Martyn-St James M, Carroll S. Strength training combined with plyometric jumps in adults: sex differences in fat-bone axis adaptations. *J Appl Physiol.* Aug 2009;107(2):636; author reply 637.
58. Bonaïuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online).* 2002(3):CD000333.
59. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone.* Sep 2008;43(3):521-531.
60. Marks R. Physical activity and hip fracture disability: a review. *J Aging Res.* 2011;2011:741918.
61. Hauer K, Rost B, Rutschle K, et al. Exercise training for rehabilitation and secondary prevention of falls in geriatric patients with a history of injurious falls. *J Am Geriatr Soc.* Jan 2001;49(1):10-20.
62. Li WC, Chen YC, Yang RS, Tsauo JY. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* Oct 2009;23(10):888-896.
63. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* May 10 2010;170(9):813-820.
64. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Tilyard MW, Buchner DM. Randomised controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *BMJ.* Oct 25 1997;315(7115):1065-1069.
65. International Osteoporosis Foundation. Exercise. <http://www.iofbonehealth.org/exercise>. Accessed 2 July 2013.
66. National Osteoporosis Foundation. Exercise for Strong Bones. <http://www.nof.org/articles/238>. Accessed 8 May 2013.
67. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007146.
68. National Osteoporosis Foundation. Posture Exercises. <http://www.nof.org/articles/16>. Accessed 8 May 2013.
69. Pfeifer M, Minne HW. International Osteoporosis Foundation: Exercise recommendations. <http://www.iofbonehealth.org/exercise-recommendations>. Accessed 2 July 2013.
70. Carter ND, Khan KM, McKay HA, et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled trial. *CMAJ.* Oct 29 2002;167(9):977-1004.
71. Ekin JA, Sinaki M. Vertebral compression fractures sustained during golfing: report of three cases. *Mayo Clin Proc.* Jun 1993;68(6):566-570.
72. Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Arch Phys Med Rehabil.* Oct 1984;65(10):593-596.
73. Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, Nordin BE, Marshall DH. Effect of age on calcium absorption. *Lancet.* Sep 12 1970;2(7672):535-537.
74. National Health and Medical Research Council. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary Intakes 2006.
75. Osteoporosis Canada. Calcium: An Important Nutrient that Builds Stronger Bones. <http://www.osteoporosis.ca/osteoporosis-and-you/nutrition/calcium-requirements/>. Accessed 2 July 2013.
76. Korean Nutrition Society. Korean Nutrition Society website. <http://www.kns.or.kr/>. Accessed 2 July 2013.
77. Department of Health. Vitamins and minerals - Calcium. <http://www.nhs.uk/Conditions/vitamins-minerals/Pages/Calcium.aspx>. Accessed 2 July 2013.
78. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D 2010.
79. WHO/FAO. Chapter 11. Calcium - Recommendations by group. <http://www.fao.org/docrep/004/y2809E/y2809e0h.htm#bm17>. Accessed 2 July 2013.
80. Australian Bureau of Statistics, Australian Department of Health and Aged Care. National nutrition survey: nutrient intakes and physical measurements, Australia, 1995, 1998.
81. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* Apr 1 1997;126(7):497-504.
82. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr.* Jul 2011;94(1):270-277.
83. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* Mar 25 1993;328(12):833-838.
84. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* Feb 2 2008;336(7638):262-266.

85. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691.
86. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med*. Apr 22 2013;173(8):639-646.
87. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. Feb 20 2007;115(7):846-854.
88. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. Jan 2011;26(1):35-41.
89. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2012;97(8):2670-2681.
90. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. Jul 2010;21(7):1151-1154.
91. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzon L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. Nov 9 2005;294(18):2336-2341.
92. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res*. May 2009;24(5):935-942.
93. Joo NS, Dawson-Hughes B, Kim YS, Oh K, Yeum KI. Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone mineral density: analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3, 2009 and KNHANES V-1, 2010). *J Bone Miner Res*. Apr 2013;28(4):764-770.
94. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>. Accessed 2 July 2013.
95. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res*. Jun 2000;15(6):1113-1118.
96. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. Feb 2009;20(2):315-322.
97. 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.
98. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2011;96(10):2997-3006.
99. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Jul 2011;96(7):1911-1930.
100. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. Nov 2009;20(11):1807-1820.
101. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Berger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. Jan 2003;77(1):204-210.
102. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr*. Jan 2008;87(1):150-155.
103. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. Dec 2000;15(12):2504-2512.
104. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. Apr 2002;75(4):773-779.
105. Frassetto LA, Morris RC, Jr, Sebastian A. Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol*. Dec 1996;271(6 Pt 2):F114-1122.
106. Ludwig MG, Vanek M, Guerini D, et al. Proton-sensing G-protein-coupled receptors. *Nature*. Sep 4 2003;425(6953):93-98.
107. Tomura H, Mogi C, Sato K, Okajima F. Proton-sensing and lysolipid-sensitive G-protein-coupled receptors: a novel type of multi-functional receptors. *Cell Signal*. Dec 2005;17(12):1466-1476.
108. Frick KK, Krieger NS, Nehrke K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases intracellular calcium in bone cells through activation of the proton receptor OGR1. *J Bone Miner Res*. Feb 2009;24(2):305-313.
109. Arnett TR, Dempster DW. Effect of pH on bone resorption by rat osteoclasts in vitro. *Endocrinology*. Jul 1986;119(1):119-124.
110. Komarova SV, Pereverzev A, Shum JW, Sims SM, Dixon SJ. Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) on the calcium/calciuretin/NFAT pathway in osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 15 2005;102(7):2643-2648.
111. Bushinsky DA. Metabolic alkalosis decreases bone calcium efflux by suppressing osteoclasts and stimulating osteoblasts. *Am J Physiol*. Jul 1996;271(1 Pt 2):F216-222.
112. Tucker KL, Chen H, Hannan MT, et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr*. Jul 2002;76(1):245-252.
113. Jones G, Riley MD, Whiting S. Association between urinary potassium, urinary sodium, current diet, and bone density in prepubertal children. *Am J Clin Nutr*. Apr 2001;73(4):839-844.
114. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. Jun 1997;65(6):1831-1839.
115. Chen Y, Ho SC, Lee R, Lam S, Woo J. Fruit intake is associated with better bone mass among Hong Kong Chinese early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16(Suppl 1):S386.
116. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr*. Jan 2004;79(1):155-165.
117. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. Feb 2005;16(2):155-162.
118. Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas*. Aug 2012;72(4):346-352.
119. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health*. Apr 1987;77(4):439-444.
120. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med*. Nov 20 1986;315(21):1305-1309.
121. Laitinen K, Valimäki M, Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif Tissue Int*. Apr 1991;48(4):224-231.
122. Marrone JA, Maddalozzo GF, Brancum AJ, et al. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause*. Sep 2012;19(9):974-979.
123. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB. Alcohol consumption and hip fractures: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. Nov 1988;128(5):1102-1110.
124. Laitinen K, Valimäki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int*. 1991;49 Suppl:S70-73.
125. Dymally JF, Ljungberg O, Hillyard CJ, Greenberg PB, Evans IM, MacIntyre I. Whisky: a new provocative test for calcitonin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Jul 1976;82(3):500-509.
126. Rico H. Alcohol and bone disease. *Alcohol Alcohol*. 1990;25(4):345-352.
127. Malmivaara A, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A. Risk factors for injurious falls leading to hospitalization or death in a cohort of 19,500 adults. *Am J Epidemiol*. Sep 15 1993;138(6):384-394.
128. Gunnes M, Mellstrom D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29,802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand*. Oct 1998;69(5):508-512.
129. Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, et al. Correlates of impaired function in older women. *J Am Geriatr Soc*. May 1994;42(5):481-489.
130. Nelson HD, Nevitt MC, Scott JC, Stone KL, Cummings SR. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA*. Dec 21 1994;272(23):1825-1831.
131. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. Nov 2005;16(11):1330-1338.
132. Wolfert A, Mehler PS. Osteoporosis: prevention and treatment in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. Jun 2002;7(2):72-81.
133. Malnutrition Task Force. Malnutrition The Facts. <http://www.malnutritiontaskforce.org.uk/malnutrition-the-facts.html>. Accessed 2 July 2013.
134. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. Apr 2000;15(4):721-739.
135. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. Aug 2004;35(2):375-382.
136. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. Aug 2007;461:226-230.
137. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res*. Jul-Aug 1980(150):163-171.
138. McLellan A, Reid D, Forbes K, et al. Effectiveness of Strategies for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Scotland (CEPS 99/03): NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
139. Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int*. Sep 2003;14(9):780-784.
140. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int*. Jul 2011;22(7):2051-2065.
141. Mitchell PJ. Fracture Liaison Services: the UK experience. *Osteoporos Int*. Aug 2011;22 Suppl 3:487-494.
142. International Osteoporosis Foundation. Post-fracture care gap. <http://www.capturethefracture.org/post-fracture-care-gap>. Accessed 2 July 2013.
143. Akesson K, Mitchell P. Capture the Fracture: A global campaign to break the fragility fracture cycle. Nyon, Switzerland: International Osteoporosis Foundation; 2012.
144. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. Apr 16 2013.
145. Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res*. Apr 1996;11(4):530-534.
146. Gueguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Poureil J, Siest G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res*. Dec 1995;10(12):2017-2022.
147. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*. Sep 1987;80(3):706-710.
148. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. Nov 2004;35(5):1029-1037.
149. Bonevald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. Feb 2011;26(2):229-238.
150. Angeli A, Guglielmi G, Dovoia A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. Aug 2006;39(2):253-259.
151. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. Jul 1996;11(7):1010-1018.
152. Carrinieri R, Porcelli T, Mejia C, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(7 Suppl):16-21.
153. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. Jan 2001;44(1):202-211.
154. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res*. Jun 2000;15(6):1006-1013.
155. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab*. 2005;23(2):105-109.
156. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep*. Feb 2004;6(1):66-69.
157. Gudbjörnsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. Jan 2002;61(1):32-36.
158. Ramsey-Goldman R. Missed opportunities in physician management of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum*. Dec 2002;46(12):3115-3120.
159. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000(232):43-47.
160. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, et al. Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. May 2004;10(3):220-228.
161. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol*. Jan 28 2008;14(4):498-505.
162. Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. London: British Society of Gastroenterology; 2007.
163. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. Jun 2005;16(6):581-589.
164. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*. Jan 2005;16(1):35-42.



165. Broy SB, Tanner SB, Members FRDC. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom.* Jul-Sep 2011;14(3):184-189.
166. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* Dec 2004;63(12):1576-1580.
167. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* Feb 2010;65(2):161-166.
168. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause.* May-Jun 2007;14(3 Pt 2):567-571.
169. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):390-406.
170. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* May 24 2004;164(10):1108-1112.
171. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnier P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* Oct 2005;20(10):1813-1819.
172. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1404-1409.
173. Osteoporosis Research in partnership with International Osteoporosis Foundation. How fragile is her future? A report investigating the current understanding and management of osteoporosis around the world today. Nyon, Switzerland 2000.
174. Bischoff-Ferrari HA. Three steps to unbreakable bones: Vitamin D, Calcium and Exercise. Nyon, Switzerland: International Osteoporosis Foundation; 2011.
175. Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Arabi A, et al. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding international differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom.* Jul-Sep 2011;14(3):240-262.
176. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* Apr 2008;19(4):385-397.
177. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* Sep 2011;22(9):2395-2411.
178. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* Aug 2007;18(8):1033-1046.
179. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* Nov-Dec 2010;16 Suppl 3:1-37.
180. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* Nov 23 2010;182(17):1864-1873.
181. Hans DB, Kanis JA, Baim S, et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX(R) in clinical practice. *J Clin Densitom.* Jul-Sep 2011;14(3):171-180.
182. National Osteoporosis Foundation. NOF's Newly Revised 2013 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington D.C., USA 2013.
183. Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* May 2012;79(3):304-313.
184. National Osteoporosis Guideline Group. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK 2013.
185. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, 2012]. *Medicina (B Aires).* 2013;73(1):55-74.
186. El-Hajj Fuleihan G, El-Kak F. FRAX Based Lebanese Osteoporosis Guidelines: Second Update for Lebanese Guidelines for Osteoporosis Assessment and Treatment (publication pending): Lebanese Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Disorders; 2013.
187. ClinRisk. Welcome to the QFracture®-2012 risk calculator. <http://qfracture.org>. Accessed 3 July 2013.
188. Garvan Institute. Fracture Risk Calculator. <http://garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/>. Accessed 3 July 2013.
189. International Society for Fracture Repair. Osteoporotic Fracture Campaign. [http://www.fractures.com/about\\_ofc.html](http://www.fractures.com/about_ofc.html). Accessed 3 July 2013.
190. Fragility Fracture Network. FFN - A Global Network to Improve Fragility Fracture Management and Prevention. <http://www.fff-network.org/>. Accessed 3 July 2013.
191. The Bone and Joint Decade Global Alliance for Musculoskeletal Health. Prevention and Control. [http://bjdonline.org/?page\\_id=111](http://bjdonline.org/?page_id=111). Accessed 3 July 2013.
192. Office of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. In: US Department of Health and Human Services, ed. Washington; 2004.
193. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res.* Oct 2012;27(10):2039-2046.
194. National Bone Health Alliance. Fracture Prevention CENTRAL. <http://www.nbha.org/fpc>. Accessed 20 May 2013.
195. American Academy of Orthopaedic Surgeons, American Association of Orthopaedic Surgeons. Position Statement: Recommendations for Enhancing the Care of Patients with Fragility Fractures. <http://www.aaos.org/about/papers/position/1159.asp>. Accessed 10 December 2012.
196. Osteoporosis Canada. Osteoporosis: Towards a fracture free future. Toronto 2011.
197. New South Wales Agency for Clinical Innovation Musculoskeletal Network. NSW Model of Care for Osteoporotic Refracture Prevention. Chatswood, NSW; 2011.
198. Statewide Orthopaedic Clinical Network and Rehabilitation Clinical Network. Models of Care for Orthopaedic Rehabilitation - Fragility Fractures General Orthopaedic Trauma and Arthroplasty. In: Government of South Australia, SA Health, eds. Adelaide; 2011.
199. Government of Western Australia. Osteoporosis Model of Care. In: Department of Health Musculoskeletal Diabetes & Endocrine Falls Prevention and Aged Care Health Networks (WA), ed. Perth; 2011.
200. Osteoporosis New Zealand. Bone Care 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand. Wellington 2012.
201. Australian and New Zealand Hip Fracture Registry. Australian and New Zealand Hip Fracture Registry website. <http://www.anzhrf.org/>. Accessed 21 December 2012.
202. British Orthopaedic Association, British Geriatrics Society. The care of patients with fragility fracture 2007.
203. British Orthopaedic Association, British Geriatrics Society, Healthcare Quality Improvement Partnership. The National Hip Fracture Database. <http://www.nhfd.co.uk/>. Accessed 15 March 2012.
204. Department of Health. Falls and fractures: Effective interventions in health and social care. In: Department of Health, ed; 2009.
205. Department of Health. Fracture prevention services: an economic evaluation.; 2009.
206. National Osteoporosis Society. The Falls and Fractures Declaration. <http://www.nos.org.uk/page.aspx?pid=1248>. Accessed 1 November 2012.
207. National Osteoporosis Society. Protecting fragile bones: A strategy to reduce the impact of osteoporosis and fragility fractures in England/Scotland/Wales/Northern Ireland May-Jun 2009 2009.
208. Swiss Association Against Osteoporosis. Recommendations 2010: Prevention, diagnosis, treatment; 2010.
209. Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 French updated recommendations for the drug treatment of postmenopausal osteoporosis. *Revue du Rhumatisme.* 2012;79(3):264-274.
210. National Osteoporosis Guideline Group. What is NOGG? <http://www.shef.ac.uk/NOGG/>. Accessed 3 July 2013.
211. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX(R) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* Jan 2012;90(1):1-13.
212. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone.* Oct 2010;47(4):729-735.
213. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res.* Jul 2012;27(7):1480-1486.
214. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy--additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int.* May 2009;20(5):811-817.
215. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* Jan 2013;24(1):23-57.
216. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 2012;97(7):2272-2282.
217. Uihlein AV, Leder BZ. Anabolic therapies for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2012;41(3):507-525.
218. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2012;41(3):487-506.
219. Bone H. Future directions in osteoporosis therapeutics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2012;41(3):655-661.
220. Cusano NE, Bilezikian JP. Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2012;41(3):643-654.
221. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med.* May 31 2012;366(22):2048-2051.
222. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med.* May 31 2012;366(22):2051-2053.
223. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* Jul 17 2002;288(3):321-333.
224. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* Apr 14 2004;291(14):1701-1712.
225. Clinicaltrials.gov. Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00154180>. Accessed 3 July 2013.
226. Wolff EF, He Y, Black DM, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Fertil Steril.* Apr 2013;99(5):1385-1391.
227. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* Apr 12 2004;164(7):722-732.
228. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther.* Dec 2001;23(12):1999-2010.
229. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* May 2004;27(5):1218-1224.
230. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* Jul 24-31 2002;288(4):455-461.
231. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* Jul 24-31 2002;288(4):462-467.
232. Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int.* Jun 2007;18(6):711-719.
233. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med.* Aug 15 2003;115(3):209-216.
234. Seibaldt RJ, Shane LG, Pham B, Cook R, Thabane L, Petrie A. Long-term effectiveness outcomes of non-compliance and non-persistence with daily regimen bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Osteoporos Int.* 2004;15:107 [Abstract P3915A].
235. Olsen KR, Hansen C, Abrahamsen B. Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs--an analysis using national health databases. *Osteoporos Int.* Apr 20 2013.







*La perdita di massa ossea accelera in menopausa, rendono le donne sopra i 50 anni particolarmente suscettibili alle conseguenze potenzialmente devastanti dell'osteoporosi e delle fratture. Qualunque sia la vostra età, le strategie di prevenzione dovrebbero includere una combinazione di esercizio fisico mirato, un'alimentazione adeguata, la cessazione dei comportamenti a rischio e l'identificazione precoce dei fattori di rischio individuali. Agite oggi per mantenere forti le ossa e i muscoli che vi sosterranno tutta la vita.*

**PROF CYRUS COOPER**  
Presidente del Comitato Scientifico, IOF

Per l'Italia il progetto è sostenuto da

**F.I.R.  
M.O.**  
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

In collaborazione con



**FERRERO**



**NEOPHARMED GENTILI**

**LEB. STRODER**



**SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A.**



La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2013 è supportata da questi Sponsor globali



**Pfizer Consumer Healthcare**

**AMGEN**



Giornata Mondiale dell'**Osteoporosi** | LOVE YOUR  
**20 Ottobre** | **BONES**

**AUTORI** **Bess Dawson-Hughes** Tufts University, USA  
**Ghada El-Hajj Fuleihan** American University of Beirut, Lebanon  
**Patricia Clark** National University of Mexico  
**EDITORI** **Paul Mitchell** Synthesis Medical Limited e Università di Derby, UK  
**Laura Misteli** IOF  
**REVISORI** **Prof Cyrus Cooper, Dr Mark Edwards, Dr Nick Harvey**  
MRC Unità di Epidemiologia Lifecourse, Università di Southampton, UK  
**DESIGN** **Gilberto D Lontro** IOF

Revisione testi in italiano: Loredana Cavalli

**International Osteoporosis Foundation**  
rue Juste-Olivier, 9 • CH-1260 Nyon  
Switzerland  
**T** +41 22 994 01 00 **F** +41 22 994 01 01  
info@iofbonehealth.org  
**www.iofbonehealth.org**  
FOTO COPERTINA **SERGEY NIVENS**