

OSTEOPOROSI: CAUSE, PREVENZIONE, TERAPIE E DATI EPIDEMIOLOGICI



Anna Velia Stazi¹, Valerio Manno² e Marina Torre²

¹Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

RIASSUNTO - L'osteoporosi è una malattia sistemica e multifattoriale che aumenta la fragilità ossea colpendo, dopo i 50 anni, una donna su tre e un uomo su cinque e rendendo più probabile il verificarsi di fratture. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono più di 75 milioni le persone che ne soffrono in Europa, Giappone e Stati Uniti; solo in Europa e negli Stati Uniti si registrano ogni anno circa 2,3 milioni di fratture. L'adozione di corretti stili di vita e di un adeguato programma di prevenzione possono ridurre sensibilmente l'incidenza di questa patologia; inoltre, l'utilizzo di opportune terapie di trattamento può ridurre l'ingravescenza della malattia.

Parole chiave: osteoporosi; epidemiologia; prevenzione; fratture

SUMMARY (*Causes, prevention and therapy of osteoporosis and epidemiological data*) - Osteoporosis is a systemic and multifactorial disease that increases brittleness of the bone resulting in fractures. It affects up to one in three women and one in five men over the age of 50 years. According to WHO, it affects more than 75 million people in Europe, Japan and the USA, and causes more than 2.3 million fractures annually in Europe and the USA alone. The adoption of correct lifestyles and of an adequate prevention programme might decrease the incidence of this disease. Moreover, the use of adequate treatments might reduce the worsening of this disease.

Key words: osteoporosis; epidemiology; prevention; fractures

annavelia.stazi@iss.it

Per fornire gli elementi di competenza relativi a una mozione sulla sensibilizzazione e conoscenza dell'osteoporosi, è stato richiesto di elaborare una risposta congiunta da parte del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute e del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sono state così avviate alcune ricerche, che hanno focalizzato l'attenzione sugli aspetti sia epidemiologici-statistici che fisiopatologici-ambientali di questa importante patologia.

Per le interessanti tematiche trattate in tale risposta congiunta, è stato ritenuto utile scrivere un lavoro che potesse essere stimolante a livello divulgativo fornendo un'informazione riguardante gli aspetti epidemiologici, ambientali e clinici dell'osteoporosi.

L'aumento significativo della vita media della popolazione contribuisce a rendere maggiormente evidenti quelle patologie che progrediscono e aumentano la loro

gravità con il crescere dell'età. È il caso dell'osteoporosi la cui definizione, accettata a livello internazionale, la descrive come una malattia sistemica caratterizzata da una ridotta massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con un conseguente aumento della fragilità ossea e suscettibilità alle fratture, soprattutto di femore, vertebre e polso (1).

L'osteoporosi colpisce, dopo i 50 anni, una donna su 2 e 1 uomo su 5 (2) e, il più delle volte, è difficile da riconoscere in quanto non dà sintomi premonitori, diventando clinicamente evidente solo quando si verifica la frattura. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) più di 75 milioni di persone in Europa, in Giappone e USA sono affette da osteoporosi che, nella sola Europa e negli USA, causa più di 2,3 milioni di fratture all'anno. Riferendosi alle sole fratture di femore, si stima che nel 1990 se ne siano verificate tra 1,3 e 1,7 milioni e che, nel 2025, si possa arrivare a 3 milioni (3). ▶



Fisiopatologia dell'osteoporosi

Il sistema scheletrico svolge importanti funzioni come il sostegno, il deposito di sali di calcio, l'emopoiesi e la protezione degli organi interni ed è quindi fondamentale cercare di mantenerlo in buono stato di salute.

L'osso è un tessuto mineralizzato costituito da una matrice inorganica di minerali (idrossiapatite di calcio) in cui è dispersa una matrice organica di fibre collagene (proteine); questi componenti, insieme alle cellule ossee, formano le unità biodinamiche dei processi di rimodellamento e riassorbimento (*turnover* osseo).

Durante il corso della vita il tessuto osseo subisce le seguenti fasi di trasformazione:

- incremento della massa ossea conseguente alla crescita staturale;
- raggiungimento del picco di massa ossea (PMO): esso rappresenta la quantità di tessuto minerale osseo presente alla fine dell'accrescimento (16-18 anni per le femmine e 20-22 per i maschi) ed è caratteristico per ciascun individuo;
- consolidamento fino all'età di 20-25 anni quando viene raggiunto l'assetto definitivo in termini di lunghezza delle ossa e robustezza;
- decremento della massa ossea: inizia tra i 35-45 anni nelle donne e tra i 40-50 anni nell'uomo e prosegue per tutta la vita.

Quanto maggiore è la massa ossea raggiunta al PMO, tanto più gli adulti risulteranno protetti nei confronti del decremento della massa ossea. Il valore del PMO può infatti condizionare l'evoluzione delle patologie ossee negli anni della vecchiaia quando anche l'azione protettiva dagli ormoni sessuali, testosterone per gli uomini ed estrogeni per le donne, diminuisce.

Questo ci fa capire che l'osso, nonostante la sua apparente durezza, è dinamico e in continua evoluzione avvenendo costantemente in esso due processi accoppiati tra loro, uno più lento di apposizione e l'altro, più rapido, di riassorbimento (*turnover* osseo).

L'equilibrio di tali processi è finemente regolato da diversi fattori ambientali, endocrini e genetici, tali da rendere l'eziopatogenesi dell'osteoporosi multifattoriale: in essa la componente genetica gioca un ruolo importante (Figura 1), incidendo per il 70% nella variabilità individuale della densità della massa ossea (BMD, Bone Mass Density).

Concause dell'osteoporosi

Una recente revisione della letteratura (4) ha evidenziato che la fase di decremento della massa ossea è una condizione fisiologica; tuttavia, esistono delle situazioni di rischio che, interagendo con l'equilibrio del *turnover* osseo, possono determinare un aumento patologico della perdita di massa ossea. Queste situazioni di rischio sono legate a:

- fattori nutrizionali (carenza di calcio e di vitamina D);
- ambientali (inappropriato stile di vita come la scarsa attività fisica, l'abuso di alcool e di fumo);
- uso di alcuni farmaci (antipsicotici, corticosteroidi);
- fattori ormonali (carenza di estrogeni e di testosterone) e genetici.

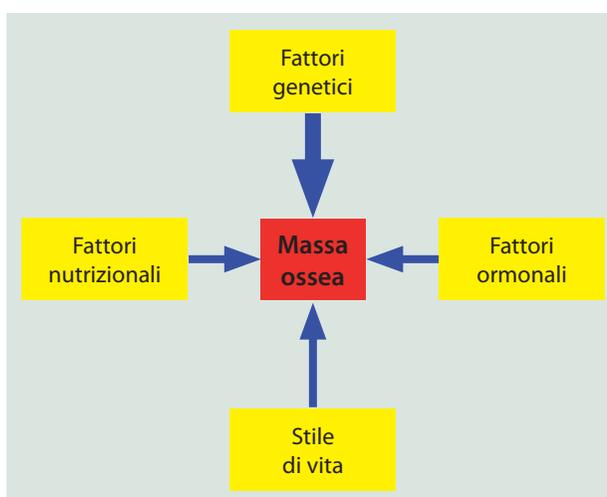


Figura 1 - Principali fattori che influenzano la variabilità della densità della massa ossea (la dimensione della freccia evidenzia il maggiore peso dei fattori genetici rispetto agli altri)



Anche le patologie che causano un malassorbimento di nutrienti possono contribuire all'insorgenza precoce dell'osteoporosi, come le patologie primarie (celiachia, sindromi da malassorbimento, malattia di Crohn) e secondarie (fibrosi cistica, insufficienza pancreatica, atresia biliare, disordini epatici, colestasi), e alcune patologie a carattere endocrino (iperparatiroidismo, tireopatie).

Oltre a queste condizioni patologiche, esistono altri fattori di rischio non modificabili che possono favorire lo sviluppo di osteoporosi come: il sesso, la razza - la prevalenza dell'osteoporosi è maggiore tra gli individui di razza bianca (7%) rispetto a quelli di razza nera (5%) e ispanica (3%) - l'età, i caratteri costituzionali di un individuo (eccessiva magrezza), le variazioni di complessi sistemi endocrini e nutrizionali in relazione a fenomeni come ad esempio, la menopausa e l'invecchiamento. Tutti questi fattori di rischio, contribuendo all'insorgenza dell'osteoporosi, confermano ulteriormente l'eziopatogenesi multifattoriale della patologia.

Diagnosi

Essendo l'osteoporosi una malattia generalizzata dell'osso, che aumenta il rischio di frattura, diventa importante diagnosticarla precocemente. A tal fine sono stati messi a punto nel corso degli anni strumenti che permettono di misurare la densità dell'osso utilizzando tecniche basate o sull'attenuazione di raggi X (ad esempio, Dual-Energy X-ray Absorptiometry o DXA, Tomografia Computerizzata Quantitativa o

QCT) o sulla diffusione e trasmissione di ultrasuoni (QUS). Le misurazioni possono essere eseguite su diversi siti scheletrici (polso, rachide lombare, femore prossimale, calcagno, falange prossimale della mano, scheletro intero).

L'approccio più semplice per la diagnosi dell'osteoporosi sulla base delle misure densitometriche è quello di definire delle soglie, individuate dall'OMS utilizzando il T-score, un'unità di misura rappresentata dalla differenza, espressa in deviazioni standard, tra il valore osservato di BMD e il valore medio di BMD della popolazione di riferimento costituita da giovani adulti sani (Box 1).

Tale decisione è basata sul fatto che la distribuzione del PMO, misurato nei giovani adulti sani, segue un andamento approssimativamente gaussiano indipendentemente dalla tecnica impiegata per la sua misurazione. Questo approccio permette di ridurre gli effetti delle differenze nella calibrazione degli strumenti; tuttavia, esistono ancora problemi nel paragonare misurazioni effettuate con tecniche diverse e su siti diversi (3). In Italia, i criteri di accesso alla misurazione della densitometria ossea sono stati definiti dal Ministero della Salute nel 2005 (5).

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi

Poiché sono molti i fattori che concorrono all'insorgenza della patologia osteoporotica e dal momento che alcuni di questi sono modificabili (ad esempio, stile di vita e fattori nutrizionali), la prevenzione, attuata anche a partire dalla giovane età, riveste un ruolo molto importante. I bambini e i giovani dovrebbero quindi partecipare regolarmente ad attività fisiche sin dalla scuola materna e fino al compimento degli studi secondari; inoltre, si dovrebbe assicurare loro l'assunzione di adeguati apporti sia di calcio che di vitamina D. ►

Box 1 - Categorie diagnostiche basate sul T-score individuate dall'OMS per le donne e applicate anche agli uomini (3)

Normale

$-1 \leq \text{T-score}$

Bassa massa ossea (osteopenia)

$-2,5 < \text{T-score} < -1$

Osteoporosi

$\text{T-score} \leq -2,5$

Grave osteoporosi

$\text{T-score} \leq -2,5$ e presenza di una o più fratture fragili

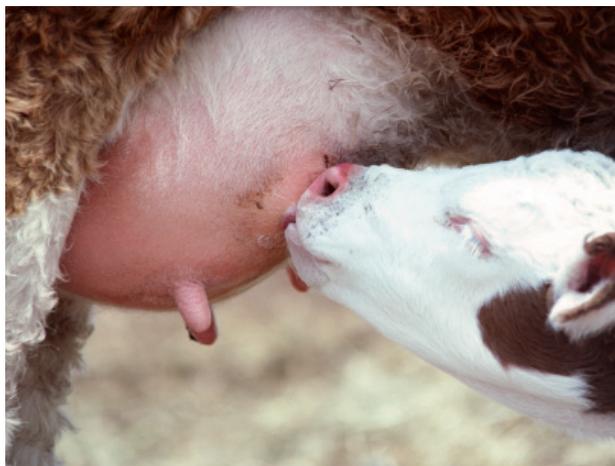
Per lo sviluppo e per il mantenimento di un normale scheletro è utile sapere che:

- il calcio è contenuto negli alimenti (ad esempio, latte e suoi derivati) sia in forma di sali inorganici che legato a composti organici, viene assorbito attivamente nel tratto prossimale dell'intestino tenue, contribuendo effettivamente al consolidarsi del BMD;
- la vitamina D è una vitamina liposolubile la cui forma endogena può essere sintetizzata dall'organismo per azione della luce solare; quando tale sintesi risulta insufficiente può essere assunta attraverso gli alimenti (ad esempio, oli di fegato di pesce, latte di mucca, uova). La vitamina D aiuta a sintetizzare quegli enzimi presenti nelle mucose, preposti al trasporto attivo del calcio e del fosforo disponibili favorendo la mineralizzazione della matrice ossea.

Inoltre, al fine di attuare una corretta prevenzione, bisogna tenere in considerazione che:

- solo il 20-30% del calcio presente negli alimenti viene assorbito;
- la presenza di acido ossalico (ad esempio, negli spinaci e nei pomodori) e di acido fitico (ad esempio, nei cereali e nelle farine integrali) inibiscono l'assorbimento del calcio;
- la vitamina D, essendo liposolubile, risente di un alterato assorbimento intestinale dei lipidi con conseguente alterazione dell'assorbimento del calcio.

Infine, è bene sottolineare che, oltre al calcio e alla vitamina D, per una buona prevenzione sono importanti altre vitamine (A, C, E, K) e minerali (fosforo, fluoro, ferro, zinco, rame, boro), necessari per il normale metabolismo e *turnover* osseo.



Per quello che riguarda le terapie di trattamento per l'osteoporosi, quelle farmacologiche proposte devono essere considerate caso per caso e hanno soprattutto l'obiettivo di prevenire un'ulteriore perdita di massa ossea e l'insorgenza di fratture mentre il recupero di quanto già perso è di difficile attuazione. I farmaci usati si possono suddividere in:

- stimolatori della formazione ossea, quali il fluoro, il ranelato di stronzio, l'ormone paratiroideo, le statine (da poco usate ma non in Italia);
- inibitori del riassorbimento osseo, quali i bisfosfonati, il raloxifene, il teriparatide, la calcitonina, gli estrogeni (i più usati).

La prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale di bisfosfonati (acido alendronico, acido risedronico, acido ibandronico con e senza vitamina D3, acido zoledronico), raloxifene, ranelato di stronzio, teriparatide e ormone paratiroideo anche a fini di prevenzione è regolamentata dalla nota AIFA 79 recentemente modificata e ampliata (6).

Prevalenza dell'osteoporosi in Italia

Con l'indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana", l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) rileva annualmente informazioni sulla percezione dello stato di salute, la presenza di patologie croniche, gli stili di vita e alcuni consumi sanitari.

L'osteoporosi risulta tra le malattie o condizioni croniche più diffuse (7,3%) venendo dopo l'artrosi/artrite (17,9%), l'ipertensione (15,8%), le malattie allergiche (10,6%), seguita da bronchite cronica e asma bronchiale (6,4%) e diabete (4,8%). È interessante sottolineare che tutte le malattie croniche riferite, a eccezione di bronchite cronica, cardiopatie e ulcera gastroduodenale, aumentano con l'età e presentano nette differenze di genere a svantaggio delle donne. Tali differenze sono particolarmente marcate tra le persone anziane, tra le quali la quota degli ultrasettantacinquenni che dichiarano di soffrire di osteoporosi raggiunge il 45,9% tra le donne contro l'11,4% tra gli uomini (Tabella) (7).

Volendo soffermarsi solo sui casi più gravi e cioè su quei pazienti che, a causa della patologia osteoporotica, abbiano necessitato di un ricovero ospedaliero, l'analisi dei dati relativi alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) fornisce elementi interessanti. Non bisogna tuttavia dimenticare che questi pazienti costi-

Tabella - Popolazione residente per malattia cronica dichiarata (osteoporosi), classe di età e sesso - Anno 2008 (per 100 persone della stessa classe di età, sesso e zona) (Fonte: ISTAT Annuario statistico 2008)

Classe di età	Maschi	Femmine	Totale
0-14	-	-	-
15-17	-	-	-
18-19	0,6	-	0,3
20-24	-	-	-
25-34	0,1	0,4	0,3
35-44	0,1	1,0	0,6
45-54	0,7	5,8	3,3
55-59	1,4	16,5	9,1
60-64	3,4	26,6	15,0
65-74	5,5	34,3	21,1
75 e oltre	11,4	45,9	32,8
Totale 2008	1,8	12,5	7,3
Totale 2007			7,4
Totale 2006			7,2
Totale 2005			6,7
Totale 2003			7,0

tuiscono solo una frazione minima della popolazione affetta da questa patologia, pari a poco più del 3% della popolazione residente: la punta di un iceberg.

La Figura 2 riporta i risultati delle estrazioni effettuate dalla base di dati SDO per il periodo 2001 - 2005 per le diagnosi osteoporosi (ICD9-CM 7330), frattura del collo femore (ICD9-CM 820) e frattura patologica (ICD9-CM 7331). La numerosità dei rico-

veri è stata calcolata estraendo, in ciascuno degli anni considerati, tutti quei record per i quali, in almeno uno dei 6 campi che identificano le diagnosi, fosse presente il codice ICD9-CM relativo alle diagnosi in esame. I dati riguardano entrambi i regimi di ricovero, ordinario e day hospital.

Come si può osservare, il numero di ricoveri per osteoporosi è aumentato nel corso dei 5 anni per tutte le diagnosi considerate: +2% per osteoporosi, +10% per frattura del collo femore, +50% per frattura patologica.

In tutti i casi esaminati, la percentuale delle donne ricoverate è nettamente superiore a quella degli uomini risultando, nel 2005, pari all'84% per la diagnosi di osteoporosi, 75% per la frattura del collo del femore, 73% per la frattura patologica.

Nel caso delle fratture patologiche, dei 22.000 ricoveri effettuati nel 2005, circa il 74% sono stati relativi a fratture patologiche alle vertebre (ICD9-CM 73313) e circa il 6% a fratture patologiche del collo del femore (ICD9-CM 73314). Queste diagnosi hanno riguardato una proporzione molto elevata di donne (fratture patologiche alle vertebre 82%, fratture patologiche al collo del femore 96%).

L'Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis (ESOPO) ha affermato che le fratture vertebrali sono spesso spontanee, non vengono diagnosticate nella metà dei casi e hanno un'incidenza paragonabile a quelle del femore (8). Pertanto, sulla ►

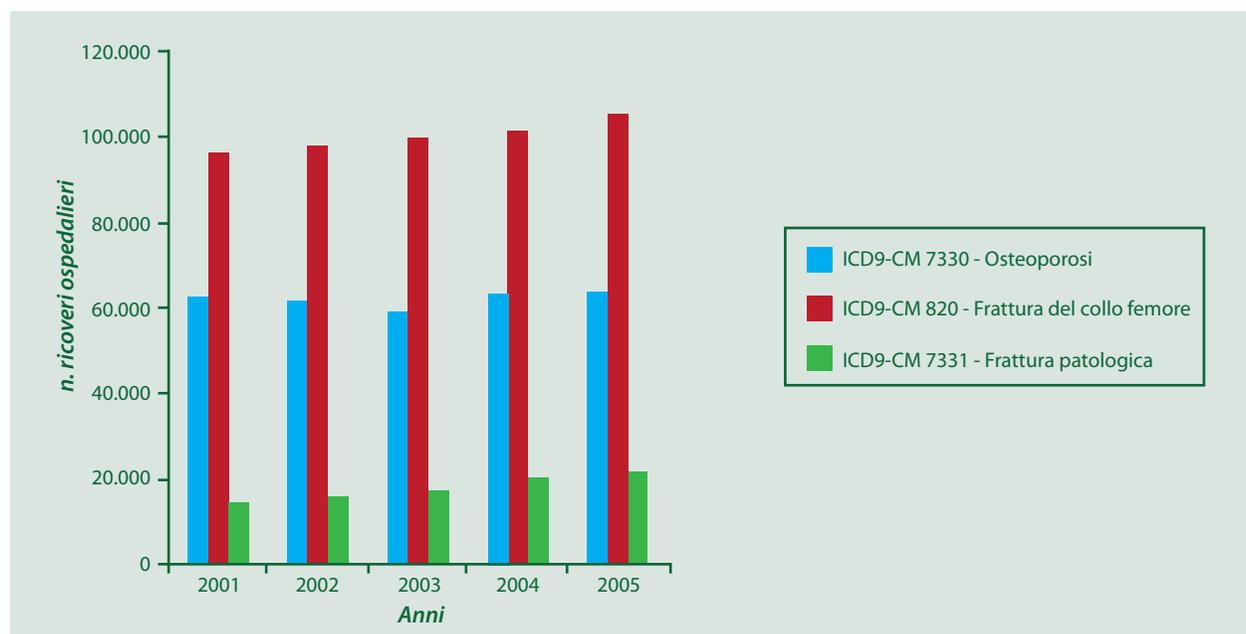


Figura 2 - Numero di ricoveri ospedalieri in entrambi i regimi (ordinario e day hospital) per anno e per diagnosi



base di questa affermazione, le fratture di vertebre che si verificherebbero ogni anno sarebbero 106.000 ma, dal confronto con i dati SDO, ben 90.000 di queste non avrebbero necessitato di ricovero. È evidente quindi che i ricoveri costituiscono solo la punta di un iceberg e che la rilevazione di tutte le fratture di origine osteoporotica sarebbe estremamente difficoltosa.

Conclusioni

La presenza dell'osteoporosi, in entrambi i sessi, non dovrebbe essere considerata come un fenomeno isolato, ma come parte di uno squilibrio genetico-endocrino-ambientale più generale, con possibili gravi ricadute sulla salute dell'osso, tale da rendere l'eziopatogenesi dell'osteoporosi, multifattoriale.

Come ampiamente riportato nella letteratura scientifica, l'osteoporosi è una patologia la cui prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età e che presenta complicanze cliniche quali fratture, disabilità e dolore cronico. Dato il progressivo invecchiamento della popolazione è quindi una patologia che richiede attenzione per la sua rilevanza socio-sanitaria. Nonostante i progressi della ricerca abbiano portato allo sviluppo di farmaci e di tecniche di misurazione della massa ossea, restano tuttavia molte questioni aperte che meritano ulteriori approfondimenti. Esistono infatti diversi sistemi per misurare la densità ossea ma, poiché le misurazioni variano in funzione del sito e della tec-

nica impiegata, i risultati che si ottengono non sono intercambiabili (3). Nel caso della prevenzione delle fratture nelle donne in post-menopausa affette da osteoporosi, non sono ancora stati condotti studi che comparino l'esercizio fisico con altri trattamenti, né si hanno a disposizione dati sufficienti per determinare se una classe di medicinali sia superiore ad altre, né dati sufficienti che indichino se un particolare bisfosfonato sia più efficace di altri (9).

Per la gravità delle conseguenze legate all'osteoporosi prevenirne l'insorgenza è sicuramente importante; adottare uno stile di vita adeguato fin dall'adolescenza può essere una strategia utile per preservare maggiormente l'integrità dell'osso agendo sui fattori predisponenti ma modificabili. ■

Riferimenti bibliografici

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American J Med* 1993;94:646-50.
2. Keen R. Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:109-22.
3. World Health Organization. *Prevention and Management of Osteoporosis*. WHO Technical Report Series n. 921. Geneva: 2003.
4. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol* 2008;14:498-505.
5. Ministero della Salute. Dipartimento della qualità. Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema. *Individuazione dei criteri di accesso alla densitometria ossea*. Roma, febbraio 2005. Disponibile in all'indirizzo: www.ministerosalute.it/programmazione/lea/sezDocLea.jsp?label=doc_app
6. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 22 maggio 2009. *Gazzetta Ufficiale* n. 150, 1° luglio 2009. Modifiche, con riferimento alla nota AIFA 79, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».
7. ISTAT. *Annuario Statistico Italiano 2008. Capitolo 3: Sanità e salute*. Disponibile all'indirizzo: www.istat.it/dati/catalogo/20081112_00/contenuti.html
8. Scafato E, Farchi G, Maggi S, et al. Osteoporosi: una malattia sociale. Epidemiologia, costi assistenziali, interventi terapeutici. *Not Ist Super Sanità* 2003;16(3):16-8.
9. Agency for Healthcare Research and Quality. *Fracture prevention treatments for postmenopausal women with osteoporosis clinician's guide*. June 2008. AHRQ Pub. No. 08-EHC008-3.