

8. I FATTORI DI RISCHIO EXTRASCHELETRICI *Up-to-date 2007*

Andrea Giusti, Antonella Barone, *Giuseppe Girasole

Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie,

E.O. Ospedali Galliera, Genova

*U.O. Reumatologia, Ospedale "La Colletta",

ASL 3 Genovese, Arenzano (GE)

Introduzione

L'identificazione dei soggetti a elevato rischio di frattura nella popolazione generale assume un ruolo cruciale nelle strategie rivolte a minimizzare le drammatiche conseguenze delle fratture osteoporotiche per i singoli e la collettività [1]. Per anni la densità minerale ossea (BMD) ha rappresentato il *gold standard* per la diagnosi di osteoporosi e lo strumento per definire la soglia di intervento [2,3]. Recentemente l'identificazione di altri fattori di rischio per frattura "indipendenti dalla BMD" ha supportato nuove strategie di *case-finding* basate sull'integrazione del dato densitometrico con l'età e la presenza dei fattori di rischio clinici, finalizzate a ottimizzare la stratificazione del rischio negli individui valutati [4,5].

Particolare rilevanza assumono i fattori di rischio che agiscono in modo parzialmente o totalmente indipendente dalla BMD (Tabella 1) in quanto possono essere combinati con il dato densitometrico per migliorare la valutazione del rischio di frattura.

I risultati ottenuti dal più importante studio prospettico [3] eseguito su una popolazione di oltre 9700 donne di età uguale o superiore a 65 anni hanno evidenziato, mediante analisi multivariata, almeno 16 fattori di rischio indipendenti per frattura di femore oltre alla BMD.

Tabella 1. Principali fattori di rischio per fratture osteoporotiche

Scheletrici	Extrascheletrici (cadute)	
Densità ossea	Età	Funzione neuromuscolare
Microarchitettura	Fattori genetici	Deterioramento cognitivo
Turnover	Frattura materna	Acuità visiva
Geometria	Precedenti fratture	Farmaci
	Altezza	Biomeccanica della caduta
	Peso	
	Riduzione del peso	
	Mobilità	
	Salute soggettiva	

Tabella 2. Principali fattori di rischio di frattura che, almeno in parte, possono essere considerati extrascheletrici, perché aumentano la probabilità di frattura agendo anche con meccanismi indipendenti dalla massa ossea

	RR non aggiustato per BMD	RR aggiustato per BMD	Referenza bibliografica
Età (per 5 anni dopo i 65)	1,6	1,4	[6]
Familiarità per fratture	1,4	1,3	[3]
Frattura di femore materna	1,5	1,4	[3]
Fattori genetici		2,1; 2,4	[7,8]
Storia di fratture dopo i 50 anni	1,7	1,5	[3]
Peso <57 kg	1,8	1,2	[6]

RR=rischio relativo

In una più recente rianalisi dei dati [6] l'età, una storia di frattura dopo i 50 anni, la familiarità per fratture (soprattutto quella femorale materna) e il peso mantengono (anche se in modo diverso) un potere predittivo di rischio di frattura dopo correzione per la massa ossea. Questi fattori sono i più frequenti e i più facilmente identificabili nella pratica clinica.

Al di là dell'età, che rappresenta il più importante fattore di rischio indipendente dalla BMD (una donna ultrasessantacinquenne ha un rischio aumentato del 40% di fratturarsi nei successivi 5 anni; RR: 1,4), l'importanza dei fattori di rischio sopramenzionati è differente e dipende dalla capacità predittiva del singolo fattore dopo correzione con gli altri [3] (Tabella 2). Per esempio, il RR in un soggetto con storia materna di frattura femorale (RR: 1,7) non si modifica particolarmente dopo aggiustamento per la BMD (RR: 1,5). Pertanto questo fattore può essere utilizzato in combinazione con il risultato densitometrico per indicare un profilo di rischio aumentato e superiore rispetto a quello della familiarità o della BMD valutati singolarmente. Anche i fattori genetici come il polimorfismo per il collagene di tipo 1 (COL1A1) e per il TGF beta-1 rappresentano importanti "marker" di frattura, poiché identificano una predisposizione genetica per la frattura osteoporotica anche indipendentemente dalla densità minerale ossea [7,8].

Altri fattori (il fumo e il peso <57 kg) sono parzialmente dipendenti (il RR si riduce dopo correzione per la BMD da 1,5 a 1,3 e da 1,8 a 1,2, rispettivamente) e pertanto il rischio combinato (peso o fumo attuale + BMD) non risulta significativamente superiore a quello ottenuto dai singoli fattori [6]. In ultima analisi, questi fattori di rischio aumentano la probabilità di frattura in buona parte determinando una riduzione della massa ossea e dovrebbero quindi essere utilizzati per identificare soggetti da sottoporre a densitometria o per aumentare il potere predittivo di frattura del risultato densitometrico.

L'importanza dei fattori extrascheletrici (cadute) nella genesi delle fratture appendicolari (in particolare di quella femorale) (Tabella 1) è supportata da numerosi lavori epidemiologici e di intervento pubblicati nell'ultimo decennio [9-12]. Nello studio HIP,

disegnato per valutare gli effetti di risedronato sul rischio di frattura di femore in circa 9000 donne anziane, il farmaco non è risultato in grado di ridurre l'incidenza di frattura nelle donne di età superiore a 80 anni, nelle quali verosimilmente il rischio dipendeva fortemente da fattori extrascheletrici (facilità di caduta) [9,10]. Analogamente, la seppur controversa efficacia dei protettori d'anca nella prevenzione delle fratture femorali in popolazioni a elevato rischio come gli anziani viventi in istituto confermerebbe il ruolo essenziale di questi fattori nella genesi dell'evento fratturativo [11].

Lo studio prospettico EPIDOS, condotto su una popolazione di oltre 7500 donne, ha identificato numerosi fattori di rischio correlati alla caduta in relazione alla frequenza di fratture femorali. Nella Tabella 3 sono riportati i più importanti

Tabella 3. Principali fattori di rischio extrascheletrici (cadute) per frattura di femore* [13]

	RR
Disabilità fisica (punteggio)	1,0
0	1,4
2	2,0
3	2,9
≥4	5,0
Velocità nella deambulazione (m/sec)	
<0,71	1,0
0,71-0,86	2,2
0,87-0,99	3,4
≥1,00	4,8
Tandem walk score	
1	1,0
2	1,7
3	3,0
4	5,2
Acuità visiva	
>7/10	1,0
5-7/10	1,9
3-4/10	3,0
≤2/10	4,3
Uso di ansiolitici	
No	1,0
Sì	1,4

*L'analisi "cruda" (rischio relativo, RR; *odd ratio*) mostra un incremento progressivo del rischio di frattura con l'aumentare del grado di deficit (*score*) di ogni singola variabile.

fattori extrascheletrici associati a un aumentato rischio di frattura femorale [13]. La disabilità fisica, il deterioramento della funzione neuromuscolare, la ridotta acuità visiva, la difficoltà alla deambulazione e l'utilizzo di farmaci ansiolitici rappresentano importanti predittori di rischio di frattura femorale. Dopo l'analisi multivariata e la correzione per la densità minerale ossea, la ridotta velocità di deambulazione, l'incapacità di eseguire un "tandem walk" (deambulazione con appoggio del piede dal tallone alle dita) e la ridotta acuità visiva si sono dimostrati fattori di rischio per frattura di femore indipendenti dal valore di BMD femorale o dalla valutazione densitometrica a ultrasuoni [13,14]. In un altro studio prospettico [3] un ulteriore *marker* di deterioramento funzionale, ossia l'incapacità di alzarsi da una sedia senza aiutarsi con le braccia (*chair test*) risulta in grado di mantenere un potere predittivo di rischio fratturativo anche dopo correzione per la massa ossea (RR: 2,3). Tutti questi fattori legati al deterioramento della *performance* neuromuscolare possono avere due ruoli distinti nel determinismo dell'evento fratturativo, in quanto da un lato aumentano di per sé il rischio di caduta e dall'altro riducono la velocità della deambulazione (con maggiore probabilità di caduta laterale), la coordinazione e le risposte protettive individuali durante la caduta [13].

Anche la relazione fra ridotta acuità visiva e rischio di frattura femorale, in funzione della severità del deficit, è confermata in altri studi condotti su popolazioni anziane, dove il declino della funzione visiva può rappresentare il risultato di effetti cumulativi di deficit visivi correlati con l'età e con diverse patologie [12,15]. Infine la ridotta acuità visiva può aumentare il rischio di caduta (e di frattura del femore) anche determinando una limitata percezione degli ostacoli ambientali, una diminuita stabilità posturale e una ridotta mobilità.

Pertanto, alla luce di quanto esposto, una storia di cadute o la presenza di fattori che aumentano il rischio di cadere dovrebbero essere incluse nella valutazione del rischio globale di frattura [16].

In effetti, le fratture appendicolari, particolarmente nei soggetti di età più avanzata, non possono essere considerate solamente come il risultato dell'interazione di fattori di rischio scheletrici che riducono l'integrità dell'osso, ma, come già proposto più di un decennio fa da Cummings e Nevitt, devono essere considerate il risultato dell'interazione di fattori scheletrici ed extrascheletrici [15,17,18].

Cummings e Nevitt infatti propongono un modello in cui alcune condizioni (scheletriche ed extrascheletriche) devono essere soddisfatte affinché si manifesti la frattura:

- una caduta orientata in modo tale che la regione scheletrica interessata sia il punto di impatto
- l'assenza di risposte protettive
- l'incapacità dei tessuti molli circostanti di attutire l'impatto assorbendone l'energia
- un'energia residua dell'impatto applicata al segmento scheletrico superiore alla resistenza di quest'ultimo.

Stando al modello proposto, le fratture non vertebrali sarebbero quindi il risultato di una caduta, dove i limitati riflessi protettivi neuromuscolari e l'insufficienza dei tessuti molli ad assorbire il trauma determinerebbero l'impatto di un'area sche-

letrica quantitativamente e qualitativamente fragile contro una superficie. I fattori extrascheletrici, pertanto, avrebbero un ruolo centrale e non certo trascurabile nella patogenesi di molte fratture appendicolari.

Il modello proposto da Cummings e Nevitt spiegherebbe anche alcuni aspetti epidemiologici caratteristici delle fratture: la maggiore prevalenza della frattura di Colles nei primi anni dopo la menopausa, quando i riflessi neuromuscolari determinano una pronta risposta protettiva alla caduta (estensione dell'avambraccio che protegge l'impatto della regione peritrocanterica), sostituita in età più avanzata dalla frattura di femore (assenza di risposta protettiva nell'anziano, con impatto diretto sulla regione peritrocanterica) [15,18,19]. Infine, la modalità e l'orientazione della caduta svolgono un ruolo fondamentale nel determinare l'evento fratturativo femorale. Uno studio prospettico caso-controllo in una popolazione di anziani fragili [20] evidenzia come le donne con frattura di femore avessero una maggiore probabilità di caduta laterale che, insieme alla scarsa mobilità e alla ridotta massa ossea, si dimostra un fattore di rischio indipendente di frattura femorale (RR: 3,9).

Per quanto riguarda i fattori di rischio propriamente extrascheletrici, non esistono a tutt'oggi risultati ottenuti da metanalisi e revisioni di molteplici studi osservazionali *evidence-based*, come nel caso di altri fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD, i cui dati sono stati recentemente pubblicati da Kanis e coll. [1,2].

Tuttavia è stata chiaramente individuata una serie di condizioni individuali e ambientali correlate al rischio di caduta [10,12,13]. I principali fattori individuali sono:

- deterioramento delle capacità funzionali
- uso del bastone o di altri supporti
- storia di precedenti cadute
- alterazioni della deambulazione, dell'equilibrio e della forza muscolare
- deterioramento cognitivo
- deficit della funzione visiva
- malattie croniche neurologiche, articolari o cardiovascolari
- farmaci, particolarmente quelli con azione sul sistema nervoso centrale (benzodiazepine, antidepressivi, antipertensivi, alcool).

Tra i fattori ambientali si annoverano:

- superfici scivolose
- ostacoli (scale, gradini, mobili, tappeti, cavi elettrici)
- illuminazione eccessiva o insufficiente
- bagno senza appigli
- calzature troppo larghe, con soles lisce o con tacchi alti.

Va sottolineato che alcune delle condizioni elencate (alcool, patologie croniche, forza muscolare e immobilità) possono rappresentare anche fattori di rischio per osteoporosi e che pertanto il loro ruolo in termini extrascheletrici potrà essere chiarito solamente da analisi prospettiche che dimostrino una correlazione tra il fattore stesso e la caduta anche dopo normalizzazione del valore di BMD.

In conclusione, le fratture da fragilità appendicolari sono il risultato dell'interazione di determinanti scheletrici ed extrascheletrici, la cui importanza relativa può variare molto. Se quindi per la prevenzione delle fratture vertebrali l'uso di molecole attive sulla densità e sulla microarchitettura ossea può essere sufficiente, la pre-

venzione delle fratture non vertebrali, e in particolare di quelle di femore, dovrà tenere conto non solo della dimensione ossea del problema, ma anche degli aspetti extrascheletrici, attraverso l'implementazione di interventi e strategie multidisciplinari finalizzati a ridurre l'incidenza e le conseguenze delle cadute.

Rassegna bibliografica

■ Ansiolitici, sedativi, antidepressivi, neurolettici e rischio di frattura

Numerosi lavori pubblicati nell'ultimo decennio hanno dimostrato un'associazione tra alcuni farmaci con azione sul sistema nervoso centrale e rischio di frattura. Tali rilievi sono stati correlati a un aumentato rischio di cadute. Rimane incerto se l'aumentata facilità di caduta sia dovuta direttamente ai farmaci o sia conseguenza della patologia sottostante per la quale i farmaci sono comunemente usati (depressione, demenza, psicosi).

L'obiettivo di questo studio caso-controllo condotto da Vestergaard e coll. [21] è stato quello di valutare la possibile associazione tra rischio di frattura e farmaci con azione sul sistema nervoso centrale (ansiolitici, sedativi, neurolettici, antidepressivi), dopo normalizzazione per le potenziali variabili confondenti (morbilità psichica e somatica, farmaci e caratteristiche socio-economiche degli individui). Il lavoro è stato condotto sull'intera popolazione danese (circa 5,3 milioni di individui), utilizzando il Registro Nazionale Dimissioni Ospedaliere (RNDO), il Registro Civile e il Registro Statistico dei Prodotti Medicinali. Sono stati identificati tutti i soggetti, senza limiti di età, che hanno presentato una frattura nel corso dell'anno 2000 (124.655 casi) attraverso il RNDO, e utilizzando il Registro Civile sono stati selezionati casualmente 3 controlli di età sovrapponibile per ogni caso (373.962 controlli). Mediante il Registro Statistico dei Prodotti Medicinali sono state identificate tutte le prescrizioni di ansiolitici, sedativi, neurolettici e antidepressivi eseguite dal 1° gennaio 1996 al momento della frattura (oppure al 31 dicembre 2000 per i controlli), sia per i casi sia per i controlli. Al fine di standardizzare la dose di farmaco assunto è stato utilizzato il sistema della "defined daily dose" (DDD) validato dall'OMS. Per quanto riguarda la relazione tra farmaci e rischio di frattura, sono state considerate nell'analisi statistica le seguenti potenziali variabili confondenti: la morbilità psichica (stato depressivo maggiore, schizofrenia, psicosi non altrimenti specificate, alcolismo e disturbi del comportamento alimentare), la comorbilità somatica definita dall'indice di Charlson, il numero di giorni di ricovero in ospedale l'anno precedente la frattura (1999), un'anamnesi positiva per frattura negli anni 1977-2000, il livello educativo, lo stato socio-economico, lo stato lavorativo e il numero di visite specialistiche o generali eseguite nel periodo 1996-2000.

L'analisi "cruda" (senza correzione per potenziali variabili confondenti) ha evidenziato una relazione dose-dipendente tra la dose media giornaliera del farmaco e il rischio relativo di frattura (di qualunque tipo) per le quattro categorie di farmaci esaminati. Nell'analisi finale (comprendente tutte le covariate considerate) il rischio relativo di frattura nei soggetti che assumevano neurolettici, sedativi o ansiolitici si è attenuato e ha presentato una relazione dose-dipendente solo con le fratture in talune sedi (Figure 1,2). Per le fratture vertebrali e dell'avambraccio distale è stata evi-

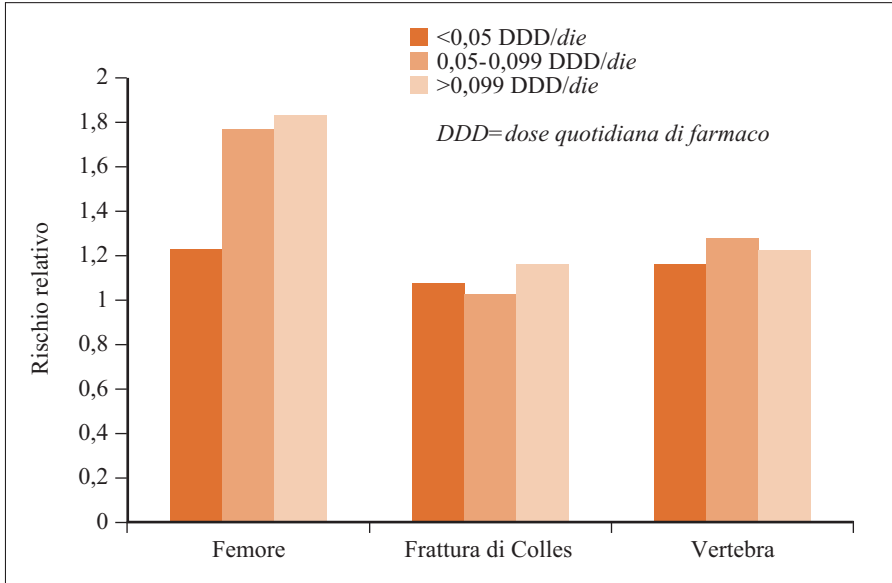


Figura 1. Relazione tra uso di neurolettici e rischio relativo di frattura in diversi siti scheletrici, in base alla dose quotidiana di farmaco, espresso come *odd ratio* normalizzata per potenziali fattori confondenti. Anche dopo correzione per tutte le covariate si evidenzia una significativa relazione dose-dipendente per le fratture femorali (Modificata da [21])

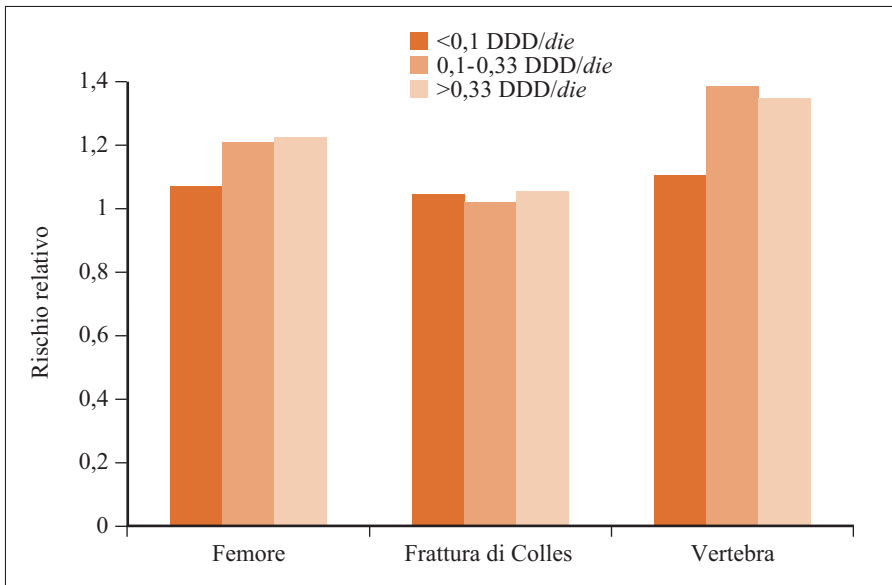


Figura 2. Relazione tra uso di ansiolitici e sedativi e rischio relativo di frattura in diversi siti scheletrici, in base alla dose quotidiana di farmaco, espresso come *odd ratio* normalizzata per potenziali fattori confondenti. Dopo tale correzione, si evidenzia una relazione significativa dose-dipendente solo a livello vertebrale (Modificata da [21])

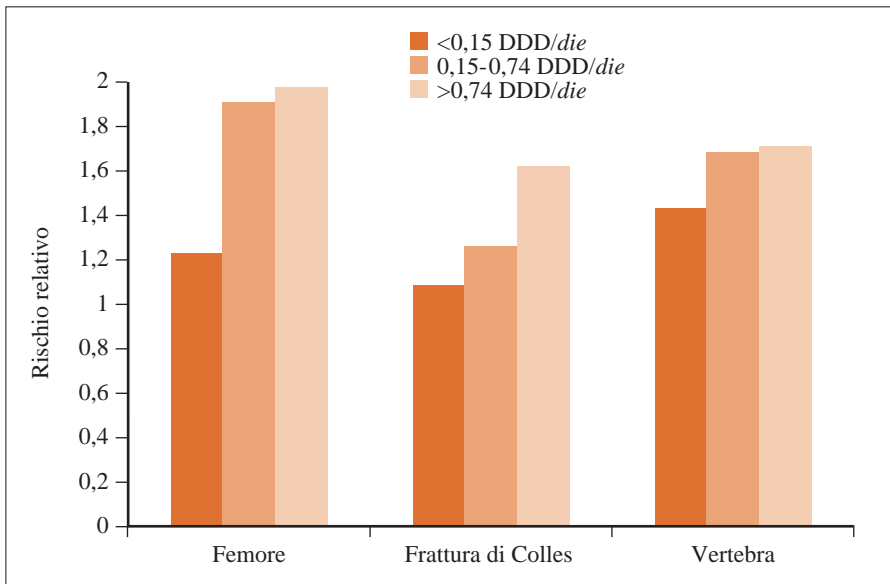


Figura 3. Relazione tra uso di antidepressivi e rischio relativo di frattura in diversi siti scheletrici, in base alla dose quotidiana di farmaco, espresso come *odd ratio* normalizzata per potenziali fattori confondenti. Dopo correzione per tutte le covariate si evidenzia una significativa relazione dose-dipendente a livello femorale, dell'avambraccio (frattura di Colles) e vertebrale (Modificata da [21])

denziata un'associazione dose-dipendente con gli antidepressivi (Figura 3). L'utilizzo di questi ultimi farmaci ha aumentato significativamente anche il rischio di fratture femorali, con un andamento dose-dipendente. In particolare, fra gli antidepressivi, gli inibitori della ricaptazione della serotonina hanno determinato un incremento significativo del rischio di frattura in ogni sito scheletrico, sempre in maniera dose-dipendente. Lo stesso tipo di relazione positiva, per quanto riguarda il sito femorale, è stato comunque dimostrato fra rischio di frattura e assunzione di ansiolitici/sedativi o neurolettici. L'analisi multivariata ha evidenziato anche un'interazione con l'età (nei soggetti di età inferiore a 40 anni non si è rilevata alcuna correlazione tra uso di farmaci e rischio di frattura) (Figura 4). Infine, la presenza di psicosi o di uno stato depressivo maggiore non è risultata associata con il rischio di frattura.

Commento

Il lavoro di Vestergaard e coll., pur confermando precedenti rilievi su campioni minori [22-24], introduce alcuni elementi di novità, nella definizione del rapporto tra farmaci con azione sul sistema nervoso centrale e rischio di frattura, che meritano di essere commentati brevemente. La relazione esistente tra farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e fratture, particolarmente per gli antidepressivi, ma in misura minore anche per le altre tre categorie considerate, sembrerebbe indipendente dalla patologia sottostante per la quale tali molecole sono utilizzate e, pertanto, strettamente associata all'uso del farmaco. Tale rilievo assume una certa impor-

tanza considerando che, già di per sé, le patologie che alterano le funzioni cognitive e affettive, soprattutto nei soggetti anziani, sono considerate fattore di rischio per cadute e fratture (di femore). L'effetto indipendente dei farmaci comunemente usati per trattare tali condizioni morbose nell'anziano fragile agirebbe sinergicamente incrementando il rischio di caduta: nel caso degli antidepressivi, gli stessi farmaci indurrebbero un'aumentata suscettibilità di frattura [25,26].

Un'altra importante osservazione emersa da questo lavoro riguarda l'associazione rilevata tra farmaci e fratture, che risulta significativa prevalentemente nelle fasce di età sopra i 60 anni (Figura 4). È plausibile supporre che nei soggetti più anziani l'interazione tra farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e tutta una serie di modificazioni età-correlate di sistemi, organi e apparati determini un'aumentata facilità di cadute e, di conseguenza, un incrementato rischio di frattura.

In conclusione, occorre sottolineare che l'elevata numerosità del campione in esame, rispetto ai precedenti lavori pubblicati [22-24], rappresenta il punto di forza dello studio e ne sottolinea l'unicità. Il solo limite del lavoro, peraltro giustificabile dalla metodologia utilizzata per arruolare i soggetti, è rappresentato dalla mancanza di informazioni relative a possibili altre variabili confondenti come il livello di attività fisica giornaliera, l'abitudine al fumo, il peso corporeo o l'indice di massa corporea, l'assunzione di calcio e vitamina D e la densità minerale ossea. Tali parametri avrebbero infatti permesso di meglio definire il ruolo della facilità di cadute nella relazione rilevata tra farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e fratture.

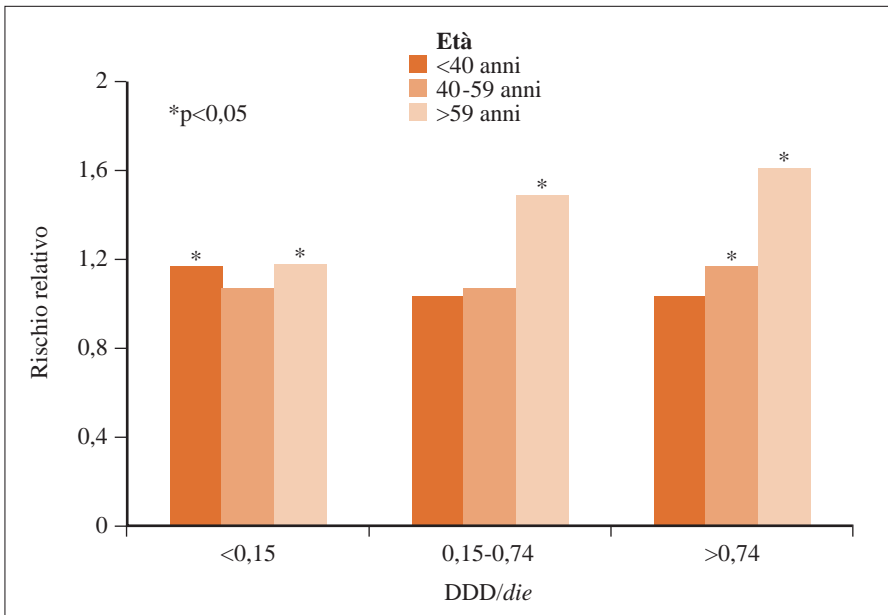


Figura 4. Relazione tra rischio di frattura (di qualunque tipo) e uso di antidepressivi, stratificato per fasce di età. Nei soggetti di età inferiore a 40 anni, l'incremento del rischio di frattura correlato agli antidepressivi è modesto e non mostra una relazione dose-dipendente. Al contrario, il rischio di frattura dopo i 40 anni aumenta con l'aumentare della dose di farmaco (Modificata da [21])

■ Ipercifosi e rischio di fratture osteoporotiche: lo studio “Rancho Bernardo”

È noto come l'ipercifosi dorsale, spesso causata da fratture vertebrali multiple, possa determinare compromissione della funzione respiratoria, disabilità e incremento della mortalità negli individui affetti. Recentemente, è stata riscontrata un'associazione tra cifosi, disordini dell'equilibrio e aumentato rischio di cadute [27]. Inoltre l'ipercifosi, quando è legata a fratture vertebrali, rappresenta a sua volta un fattore di rischio di una nuova frattura [28].

Il lavoro di Huang e coll. si propone di chiarire la complessa relazione esistente tra cifosi e rischio di frattura [29]. In particolare l'obiettivo degli Autori è quello di verificare fino a che punto la relazione tra ipercifosi dorsale e fratture incidenti sia indipendente dalla presenza di osteoporosi, ovvero da pregresse fratture.

Sono state arruolate 596 donne da un più ampio studio epidemiologico osservazionale (Rancho Bernardo), con età media di 71 anni (*range* 47-92). A tutte è stato effettuato al momento dell'ingresso nello studio un esame densitometrico con metodica DXA. Nella posizione supina sull'apparecchio densitometrico è stato misurato il grado di cifosi dorsale con il metodo dei blocchi di 1,7 cm interposti tra l'occipite e la superficie di appoggio. All'inizio dello studio e nel corso del *follow-up* è stata valutata la presenza di fratture sia attraverso un questionario dedicato, sia mediante l'esecuzione di radiografie della colonna (utilizzando il metodo classificativo di Genant). Sono state poi considerate, oltre alla densitometria e alle fratture prevalenti all'ingresso, diverse altre variabili che potevano costituire potenziali fattori confondenti nella relazione tra cifosi e fratture: esercizio fisico, fumo, alcool, stato di salute oggettivo e soggettivo.

Il 18% dei soggetti esaminati presentava ipercifosi dorsale. Complessivamente 107 donne sono incorse in una nuova frattura durante il *follow-up*. In un modello di analisi normalizzato per età e fratture prevalenti all'ingresso nello studio, la donne con ipercifosi presentavano un rischio di frattura 1,74 volte superiore ai controlli non cifotici (IC 95% 1,02-2,98, $p=0,04$) (Figura 5). Anche dopo correzione per il valore basale di BMD al femore o alla colonna tale incremento del rischio risultava significativo e si manteneva nel *range* (OR) 1,73-1,77 (Figura 5). Nessuna delle covariate considerate e introdotte nell'analisi ha dimostrato di modificare significativamente tale associazione. Inoltre gli Autori hanno rilevato una correlazione tra la severità della cifosi e il rischio di nuova frattura: OR 2,6 quando più di tre blocchi venivano interposti tra occipite e superficie.

Infine, per eliminare ogni dubbio circa il possibile ruolo delle fratture vertebrali, causa della cifosi, quale fattore di rischio per successiva frattura, l'analisi è stata ripetuta utilizzando la presenza di una frattura vertebrale prevalente al basale come categoria separata (Figura 5). Anche in questo caso, dopo normalizzazione per potenziali variabili confondenti, si è confermata la relazione già precedentemente rilevata (OR 1,92; IC 95% 1,13-3,28).

Commento

L'aspetto più rilevante del lavoro di Huang e coll. è che la relazione tra cifosi dorsale e fratture incidenti sembra essere indipendente non solo dalla presenza di osteoporosi, ma soprattutto dalle pregresse fratture, in particolare vertebrali. Due sono le possibili

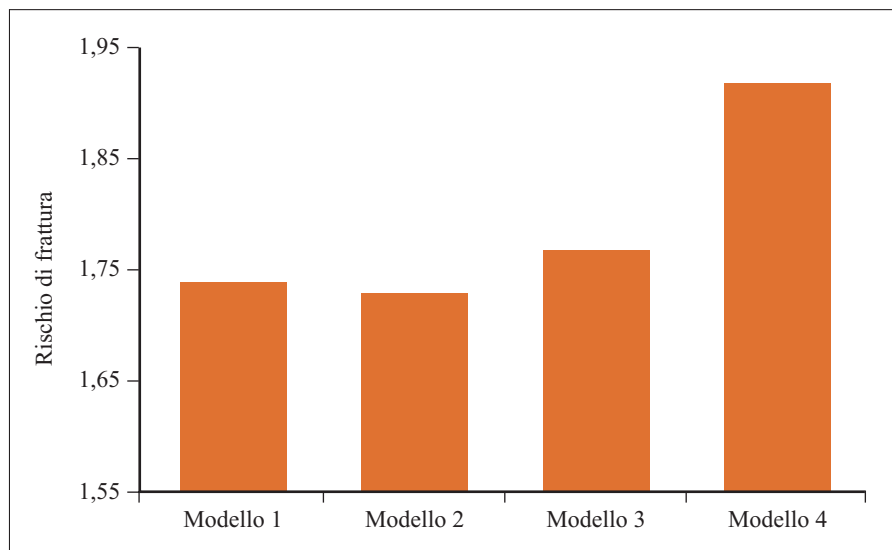


Figura 5. Relazione tra ipercifosi dorsale e rischio di frattura, espresso come *odds ratio* normalizzata per potenziali fattori confondenti. Il modello 1 mostra la relazione dopo normalizzazione per età e fratture prevalenti al momento dell'arruolamento. Il modello 2 indica la relazione dopo normalizzazione per le variabili del primo modello + BMD della colonna. Il modello 3 esprime la relazione dopo correzione per le variabili del primo modello + BMD del femore. Il modello 4 è quello di analisi finale con normalizzazione per tutte le covariate considerate + la presenza di fratture vertebrali all'ingresso. Nessuna delle covariate considerate e introdotte nell'analisi (le fratture vertebrali in particolare) modifica significativamente la relazione tra cifosi e rischio di frattura (Modificata da [29])

ragioni di tale correlazione, proposte dagli Autori e da noi condivise. La prima è che l'ipercifosi dorsale, al di là del suo significato (deformità vertebrali non osteoporotiche o fratture), rappresenta un marcatore surrogato di osteoporosi e ridotta qualità dello scheletro. La seconda, suggerita dallo studio di Sinaki e coll. [27], è che una postura "ipercifotica", spostando il baricentro nell'individuo affetto, determini alterazioni dell'equilibrio significative e tali da incrementare il rischio di caduta. Ci sembra plausibile considerare realistiche entrambe le ipotesi. In questo senso l'ipercifosi dorsale andrebbe a inserirsi tra i fattori di rischio scheletrici e quelli extrascheletrici di frattura.

Per concludere, il lavoro presentato merita ancora due considerazioni relative al limite principale e ad alcune implicazioni pratiche. La mancanza di informazioni riguardanti le cadute durante la *follow-up* e la mancata valutazione del rischio di caduta con uno strumento validato non ci permettono di comprendere il ruolo dei disturbi posturali causati dalla marcata cifosi sul rischio di frattura da fragilità. Considerata l'estrema semplicità con cui è possibile rilevare e misurare la cifosi dorsale, come dimostrato anche dallo studio, e viste le rilevanti implicazioni di tale deformità non solo in termini osteo-metabolici, ma più in generale in ambito clinico-geriatrico, potrebbe essere utile considerare l'opportunità di introdurre una valutazione clinica standardizzata della cifosi nella pratica clinica, allo scopo di individuare i soggetti più a rischio non solo di frattura, ma anche di *outcome* negativi, meritevoli di interventi mirati di prevenzione.

■ Effetti dell'esercizio fisico sui fattori di rischio extrascheletrici per frattura di femore in donne anziane con ridotta densità minerale ossea (BMD)

L'instabilità posturale, uno scarso equilibrio dinamico e una riduzione della forza muscolare e della velocità di deambulazione sono considerati importanti fattori di rischio extrascheletrici per cadute e fratture (di femore) [30-32]. Programmi controllati di esercizio fisico a domicilio, in popolazioni selezionate, hanno dimostrato un effetto benefico sulla forza muscolare e sulla riduzione del rischio di cadute a breve termine (≤ 1 anno) [33,34]. Tuttavia, a causa dei differenti *outcome* esaminati, delle caratteristiche delle popolazioni considerate (soprattutto donne sane in post-menopausa) e della durata limitata dei programmi d'intervento e del *follow-up*, rimangono incerti i benefici a lungo termine di programmi di esercizio fisico protratto in popolazioni non selezionate.

L'obiettivo del lavoro di Korpelainen e coll. [35] è stato quello di valutare gli effetti di un programma di allenamento a lungo termine (30 mesi) su alcuni parametri correlati a cadute, come l'equilibrio dinamico, la forza muscolare e l'instabilità posturale, in una popolazione di donne anziane con ridotta densità minerale ossea. Centosessanta donne finlandesi (età media 72 anni) con BMD femorale inferiore a -2 DS sono state randomizzate in due gruppi: il primo di intervento (84 donne, esercizio fisico) e il secondo di controllo (76 donne). Le partecipanti (volontarie) sono state arruolate utilizzando il Registro Nazionale della Popolazione, sulla base della data di nascita (stesso anno di nascita) e di alcuni criteri volti a escludere quelle con disabilità fisiche o con patologie di grado severo, con anamnesi farmacologica positiva per farmaci attivi sul metabolismo osseo e con grave compromissione cognitiva. Le donne di entrambi i gruppi sono state invitate a partecipare due volte all'anno a seminari finalizzati a fornire informazioni su nutrizione, salute e prevenzione delle cadute. Le donne randomizzate nel gruppo di intervento si sono sottoposte per 30 mesi a un programma che prevedeva, per sei mesi l'anno (ottobre-marzo), un'ora alla settimana di esercizio fisico rivolto al potenziamento muscolare e al miglioramento dell'equilibrio e dei riflessi neuromuscolari. Gli stessi soggetti (gruppo di intervento) dovevano eseguire a domicilio (per un tempo di 20 minuti/die), nel corso di tutto l'anno, gli esercizi appresi durante le sessioni di gruppo. Ai soggetti assegnati al gruppo di controllo era stato semplicemente richiesto di proseguire le normali attività giornaliere.

Al momento dell'arruolamento e a 12, 24 e 30 mesi sono stati valutati:

- la forza muscolare degli estensori della gamba (dinamometro isometrico) e della mano (*hand grip* dinamometro)
- l'instabilità posturale misurata con un metodo "*inclinometry-based*"
- l'equilibrio statico e dinamico con il "*timed up and go*" test (TUG)
- la distanza percorsa in 2 minuti di cammino
- la velocità del cammino
- le capacità funzionali nelle attività della vita quotidiana (Frenchay Activities Index).

Le funzioni cognitive (Mini Mental State Examination) e lo stato affettivo (Geriatric Depression Scale) sono stati valutati come potenziali variabili confon-

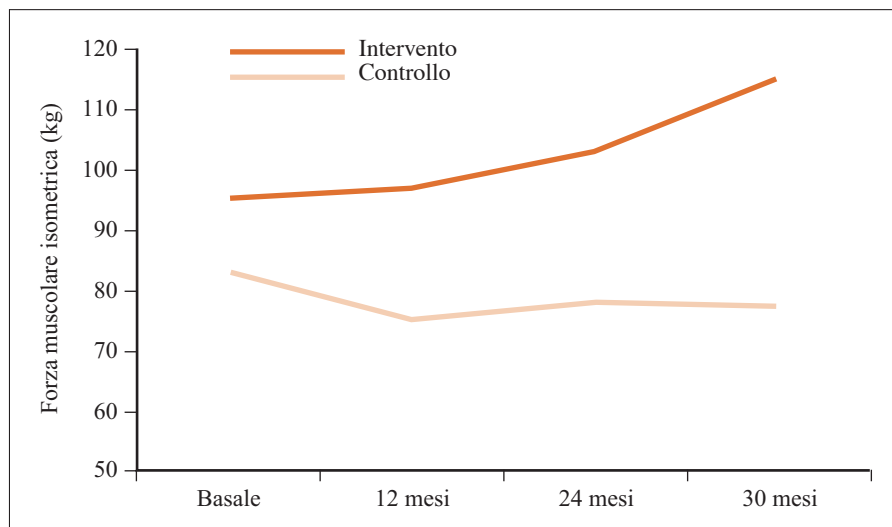


Figura 6. Effetto di un programma a lungo termine di esercizio fisico sulla forza muscolare isometrica dell'arto inferiore in donne anziane con ridotta BMD. I soggetti che hanno seguito il programma di allenamento presentavano, ai tempi del *follow-up*, un significativo incremento medio della forza muscolare dell'arto inferiore rispetto ai controlli. Interazione tempo \times gruppo $<0,001$ (Modificata da [35])

denti. Complessivamente 15 soggetti nel gruppo di intervento e 9 controlli hanno interrotto lo studio nel corso del primo anno: 5 per l'introduzione di un farmaco originariamente considerato criterio di esclusione, 12 per motivi personali non correlati allo stato di salute e 7 per motivi clinici. In generale i soggetti nel gruppo di intervento hanno dimostrato una buona frequenza di partecipazione alle sessioni di gruppo (74% a 30 mesi) e alle sessioni a domicilio. Rispetto al gruppo di controllo, le donne arruolate nel braccio di intervento hanno mostrato ai tempi del *follow-up*:

- un significativo incremento medio della forza muscolare dell'arto inferiore: intervento +19,1 kg, IC 95% 13,1-24,7; controllo -8,0 kg, IC 95% -12,4-(-3,8); interazione tempo \times gruppo, $p <0,001$ (Figura 6)
- un incremento della velocità del cammino (variazione media): intervento 0,25 m/sec, IC 95% 0,18-0,29 m/sec; controllo -0,07 m/sec, IC 95% -0,12-(-0,02); interazione tempo \times gruppo, $p <0,001$
- un incremento della distanza percorsa in 2 minuti (variazione media): intervento 20,8 m, IC 95% 16,1-25,6 m; controllo -2 m, IC 95% -6,2-2,2; interazione tempo \times gruppo, $p <0,001$ (Figura 7)
- una riduzione dell'instabilità posturale e un miglioramento dello score del TUG. Entrambi i gruppi hanno invece evidenziato una riduzione della forza muscolare dell'arto superiore e delle capacità funzionali nelle attività della vita quotidiana.

Commento

Alcuni aspetti metodologici di questo lavoro meritano di essere sottolineati per la non trascurabile rilevanza. La durata dello studio, e in particolare del *training* (fino

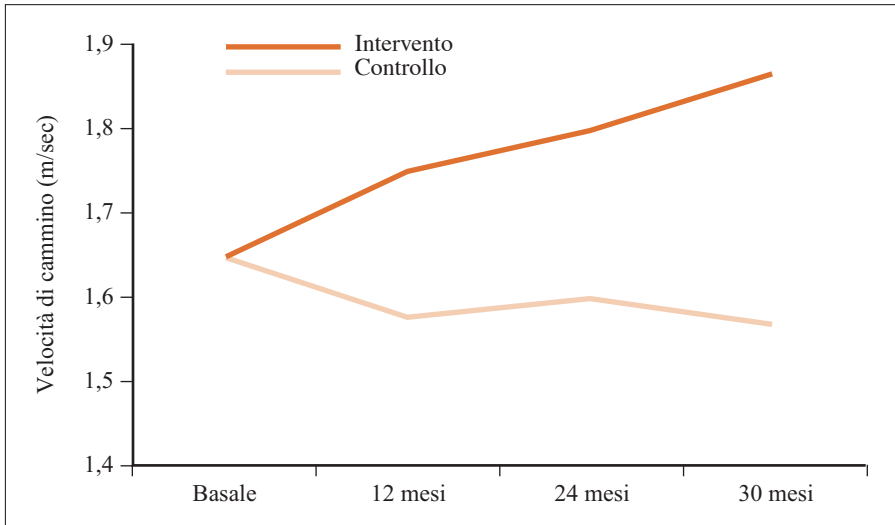


Figura 7. Effetto di un programma a lungo termine di esercizio fisico sulla velocità di cammino in donne anziane con ridotta BMD. I soggetti che hanno seguito il programma di allenamento presentavano, ai tempi del *follow-up*, un significativo aumento medio della velocità di cammino rispetto ai controlli. Interazione tempo \times gruppo $<0,001$ (Modificata da [35])

a 30 mesi), rappresenta senza dubbio uno dei punti di forza del *trial*. Come già accennato, infatti, gran parte dei lavori pubblicati sull'argomento negli ultimi anni si limitava a considerare i vantaggi dell'esercizio fisico a breve termine, con programmi di 10 settimane e senza *follow-up*. Di fatto Korpelainen e coll. hanno dimostrato come i benefici dell'esercizio fisico regolare sui parametri considerati si mantengano e migliorino nel tempo quando il programma si protrae a lungo termine. Rispetto alla popolazione inclusa nello studio e selezionata per l'arruolamento, occorre sottolineare la scelta non facile, ma meritevole, di utilizzare criteri di inclusione molto ampi, che ha permesso la partecipazione di donne con vario grado di comorbilità somatica, dimostrando la fattibilità di tali programmi nella popolazione generale non selezionata. Questo rappresenta senza dubbio un aspetto importante, in un momento in cui si sta discutendo sulla necessità, soprattutto per i *trial* di intervento farmacologico e riabilitativo, di dati "real world" o comunque ricavati da popolazioni non selezionate, sovrapponibili alla popolazione generale verso la quale tali interventi sono rivolti nella normale pratica clinica [36].

Rilevante, infine, risulta essere l'elevato numero di variabili considerate, che ha permesso di dimostrare l'effetto benefico dell'esercizio fisico su un ampio spettro di parametri comunemente considerati fattori extrascheletrici di rischio di frattura. Riguardo ai parametri valutati è necessaria, per concludere, un'ultima considerazione. La forza muscolare e la velocità del cammino sono due dei cinque parametri proposti dalla Fried nel 2001 per l'identificazione dell'anziano fragile [37], ovvero di quei soggetti in età avanzata caratterizzati da un precario equilibrio omeostatico, incapaci di reagire efficacemente a eventi esterni anche banali, che spesso sono causa di disabilità, istituzionalizzazione e morte. Fino a oggi, nonostante il grande inte-

resse rivolto alla sindrome clinica da fragilità, soprattutto in relazione alle proiezioni demografiche dei prossimi anni, relativamente ridotte sono le esperienze che hanno valutato l'efficacia di interventi mirati a minimizzare le conseguenze di tale condizione nell'anziano. Sebbene queste considerazioni si collochino al di là dell'obiettivo degli Autori, il lavoro di Korpelainen e coll. indica la fattibilità e l'efficacia di interventi di allenamento fisico sulle problematiche dell'anziano fragile, ponendo le basi per future ricerche in questa complessa area di studio.

Bibliografia

1. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16:581-589
2. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 7:390-406
3. National Osteoporosis Foundation (1998) Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. *Osteoporos Int* 8[Suppl. 4]:1-88
4. Johansson H, Oden A, Johnell O et al (2004) Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment - a test analysis. *J Bone Miner Res* 19:906-913
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al (2007) 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* Feb 24; [Epub ahead of print]
6. Black DM, Steinbuch M, Palermo L et al (2001) An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 12:519-528
7. Uitterlinden AG, Burger H, Huang O et al (1998) Relation of alleles of the collagen type Ialpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 338:1016-1021
8. Bertoldo E, D'Agruma F, Furlan F et al (2000) Transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, bone turnover, and bone mass in Italian postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 15:634-639
9. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340
10. Hanssens L, Reginster JY (2003) Relevance of bone mineral density, bone quality and falls in reduction of vertebral and non-vertebral fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 3:189-193
11. Sawka AM, Boulos P, Beattie K et al (2007) Hip protectors decrease hip fracture risk in elderly nursing home residents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 60:336-344
12. Lefauveau P, Fardellone P (2004) Extraskelatal risk factors for fractures of the proximal femur. *Joint Bone Spine* 71:14-17
13. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H et al (1996) Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 348:145-149
14. Dargent-Molina P, Schott AM, Hans D et al (1999) Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 9:188-192
15. Nevitt MC, Cummings SR (1993) Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 41:1226-1234
16. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada (2002) 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 167[Suppl 10]:1-34
17. Cummings SR, Nevitt MC (1989) A hypothesis: the causes of hip fractures. *J Gerontol* 44: 107-111
18. Cummings SR, Nevitt MC (1994) Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 4[Suppl. 1]:67-70
19. Melton LJ 3rd (1988) Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ 3rd (Eds.) *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. Raven Press, New York:133-154
20. Greenspan SL, Myers ER, Kiel DP et al (1998) Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med* 104:539-545
21. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 17:807-816
22. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM et al (2003) Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 163:949-957
23. Cumming RG, Klineberg RJ (1993) Psychotropics, thiazide diuretics and hip fractures in the elderly. *Med J Aust* 158:414-417

24. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W et al (1987) Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 316:363-369
25. Mussolino ME (2005) Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Public Health Rep* 120:71-75
26. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA et al (1999) Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 159:484-490
27. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA et al (2005) Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 16:1004-1010
28. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375-382
29. Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA, Kado DM (2006) Hyperkyphotic posture and risk of future osteoporotic fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 21:419-423
30. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701-1707
31. Lord SR, Ward JA, Williams P, Anstey KJ (1994) Physiological factors associated with falls in older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc* 42:1110-1117
32. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al (1995) Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332:767-773
33. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND et al (1990) High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA* 263:3029-3034
34. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC et al (2003) Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000340
35. Korpelainen R, Keinanen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J et al (2006) Effect of exercise on extraskeletal risk factors for hip fractures in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 21:772-779
36. Giusti A, Barone A, Oliveri M et al (2006) An analysis of the feasibility of home rehabilitation among elderly people with proximal femoral fractures. *Arch Phys Med Rehabil* 87:826-831
37. Fried LP, Tangen C, Walston J et al (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:146-156