

## 2. I FATTORI DI RISCHIO EXTRASCHELETRICI *Up-to-date 2008*

**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

Recentemente, l'identificazione di 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 [1,2].

L'importanza dei fattori extrascheletrici (cadute) nella genesi delle fratture appendicolari (in particolare di quella femorale) è supportata da numerosi lavori epidemiologici e di intervento pubblicati nell'ultimo decennio [3-6]. Per esempio, nello studio HIP, disegnato per valutare gli effetti di risedronato sul rischio di frattura di femore in donne anziane, il farmaco non è stato in grado di ridurre l'incidenza della frattura femorale nelle donne di età superiore a 80 anni, dove verosimilmente il rischio dipendeva fortemente da fattori extrascheletrici (suscettibilità alle cadute) [3,4].

La maggior parte delle fratture deriva da una caduta. Le cadute possono determinare fratture indipendentemente dalla presenza di osteoporosi, ma ovviamente un soggetto osteoporotico ha un rischio maggiore di frattura se propenso alla caduta [7,8]. Pertanto una storia di cadute o la presenza di fattori che aumentano il rischio di cadere dovrebbero essere compresi nella valutazione del rischio globale di frattura.

Le cadute rappresentano la prima causa di incidente domestico, nonché la prima causa di ricovero e decesso, sempre per incidente domestico. Mentre negli uomini le lesioni che portano al decesso sono prevalentemente il trauma cranico e la frattura degli arti inferiori, nelle donne la causa prevalente di morte è rappresentata dalla sola frattura degli arti inferiori. In termini percentuali, le fratture degli arti inferiori costituiscono il 29% delle cause di morte dei maschi e il 68% delle femmine [9].

In particolare gli anziani sono a rischio cadute: ogni anno circa un terzo degli ultrasessantacinquenni e almeno il 50% dei soggetti oltre gli 80 anni è vittima di un incidente di questo tipo [10]. I soggetti anziani che cadono hanno maggiori probabilità (2-3 volte di più) di cadere nuovamente entro l'anno [11], e fra gli ospiti di strutture assistenziali la percentuale è ancora maggiore. Si calcola che l'incidenza delle cadute nelle case di cura e negli ospedali sia 2-3 volte superiore rispetto a quella a domicilio, e con complicazioni maggiori [9,10].

Circa il 30% di coloro che cadono soffre di danni che riducono la mobilità e l'indipendenza, con un aumento della probabilità di morte prematura [12]. La caduta (che avviene in circa la metà dei casi all'interno delle mura domestiche) rappresenta la più importante causa di morte nei soggetti ultrasessantacinquenni [13].

Nel corso della vita un terzo delle donne oltre i 50 anni va incontro a fratture da fragilità osteoporotica, per la maggior parte in seguito a caduta, mentre il *lifetime risk* di frattura nell'uomo è circa la metà di quello osservato nella donna. La frattura è segnalata come la causa di oltre il 50% di lesioni serie accidentali nei ricoveri ospedalieri e del 39% di lesioni mortali [14].

### **La frattura come complicanza della caduta**

Mentre la percentuale di cadute che hanno come esito una frattura nella popolazione generale è bassa, il numero assoluto di soggetti anziani che si fratturano dopo una caduta è elevato, con conseguenze rilevanti in termini di disabilità, ricoveri, mortalità e con un pesante impatto sui costi umani, sociali e materiali.

Il 10% dei soggetti che cadono va incontro a lesioni serie accidentali e il 5% di queste ultime è costituito da fratture. Quelle più frequenti, età-correlate, sono le fratture del radio, vertebrali, del femore, dell'omero prossimale, del bacino [15]. Nella popolazione ultrasessantacinquenne che vive in comunità la frattura del femore prossimale rappresenta il 25% di tutte le fratture, mentre l'incidenza nelle strutture protette è ancora più alta (superiore a 81 soggetti per 1000/anno, con una percentuale di almeno il 95% di fratture femorali causate da una caduta) [16].

Circa la metà dei soggetti con frattura di femore dopo una caduta perde la capacità di deambulare e il 20% va incontro a morte entro 6 mesi [12]. La sindrome "post-caduta" (anche in assenza di fratture) rappresenta una complicanza molto frequente nell'anziano come causa determinante di successive cadute: la perdita di sicurezza e la paura di cadere possono accelerare infatti il declino funzionale e indurre depressione e isolamento sociale [17].

Connesso alla caduta è il fatto che, se l'anziano rimane abbandonato a terra per un certo tempo, può andare incontro a disidratazione, ulcere da decubito, raddomiolisi, ipotermia e polmonite [18]. Pertanto gli anziani che cadono, in particolar modo quelli che cadono ripetutamente, sono ad alto rischio di successivo ricovero, di ulteriore limitazione fisica e di morte.

La ricerca nella letteratura ha evidenziato come numerosi fattori aumentino il rischio di cadere per gli anziani [14,19]. Questi fattori di rischio (Tabella 1) possono essere sia ambientali, sia individuali (in parte legati a patologie croniche o all'utilizzo di farmaci), sia neuromuscolari. A questi va aggiunta, come fattore di rischio indipendente con potere predittivo di cadute, anche la paura di cadere [9,19]. Un'attenta valutazione clinica che permette di individuare i soggetti a rischio di cadute rappresenta uno strumento fondamentale per prevenire l'evento caduta e, conseguentemente, la probabilità di frattura [19].

In conclusione, se per la prevenzione delle fratture vertebrali l'uso di molecole attive sulla densità e sulla microarchitettura ossea può essere sufficiente, la prevenzione delle fratture non vertebrali, e in particolare di quelle di femore, dovrà tenere

**Tabella 1. Fattori di rischio di caduta****Ambientali**

Superfici scivolose  
 Ostacoli (scale, gradini, mobili, tappeti, cavi elettrici)  
 Illuminazione eccessiva o insufficiente  
 Bagno senza appigli  
 Calzature troppo larghe, con soles lisce e tacchi alti

**Individuali**

Età  
 Sesso femminile  
 Storia di precedenti cadute  
 Ipotensione ortostatica  
 Deficit della funzione visiva e/o uso di lenti multifocali  
 Incontinenza urinaria  
 Deterioramento delle capacità funzionali e alterazione della mobilità  
 Isolamento sociale  
 Uso di bastoni o altri supporti  
 Deterioramento cognitivo  
 Malattie croniche neurologiche, articolari, cardiovascolari  
 Farmaci agenti sul sistema nervoso centrale (narcotici, analgesici, sedativi, ipnotici, benzodiazepine, anticonvulsivanti, antidepressivi), farmaci diuretici, antipertensivi, cardiovascolari  
 Alcool  
 Depressione, ansia, agitazione  
 Malnutrizione  
 Insufficienza di vitamina D [25-idrossivitamina D nel siero <30 ng/ml (75 nmol/l)]

**Neuromuscolari**

Instabilità posturale  
 Debolezza muscolare  
 Cifosi  
 Ridotta capacità propriocettiva

**Paura di cadere**

conto non solo della dimensione ossea del problema, ma anche degli aspetti extra-scheletrici, attraverso l'implementazione di interventi e strategie multidisciplinari, multifattoriali e personalizzati, finalizzati a ridurre l'incidenza e le conseguenze delle cadute.

**Analisi dei fattori di rischio di caduta (Tabella 1)**

Come sottolineato dalla linea guida NICE [19], l'appartenenza al sesso femminile e il crescere dell'età sono fattori di rischio rilevanti. Altri fattori identificati sono: con-

dizioni molto precarie di salute, malattie del sistema cardiovascolare, depressione, demenza, epilessia, difficoltà nell'estensione delle ginocchia, confusione, utilizzo di lenti multifocali, artrite e artrosi.

Alcuni dei fattori di rischio, quali camminare con l'ausilio di un bastone, di una stampella o di altro supporto, sono riportati in pochi studi, ma mostrano un rischio relativo molto alto. L'utilizzo di farmaci come fattore di rischio di caduta per gli anziani è stato oggetto di particolare attenzione nella letteratura analizzata e vi sono buone evidenze che si tratti di un importante fattore di rischio. Diversi Autori riferiscono che i pazienti trattati con più di tre o quattro farmaci contemporaneamente si trovano a rischio di cadute ricorrenti rispetto a pazienti trattati con un minor numero di farmaci. I farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale, sul sistema cardiovascolare, i diuretici e gli antipertensivi sono quelli che maggiormente aumentano il rischio di cadute [9,19].

Va sottolineato inoltre il fatto che alcune delle condizioni elencate (alcool, patologie croniche, ridotta 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 e la caduta anche dopo normalizzazione per il valore di BMD. Un importante fattore di rischio sia scheletrico sia extrascheletrico è rappresentato da un'insufficienza di vitamina D<sub>3</sub>. Come è noto, valori al di sotto di 20 ng/ml di 25(OH)D<sub>3</sub> nel siero si accompagnano a una ridotta forza muscolare e a un'alterazione dell'equilibrio e del tono posturale. Concentrazioni inferiori a 10 ng/ml si associano a una miopatia prossimale degli arti inferiori con dolori muscolari, difficoltà ad alzarsi dalla sedia e deficit della deambulazione. Una metanalisi che includeva 5 *trial* randomizzati con differenti dosi di vitamina D<sub>3</sub> in 1237 donne anziane residenti a domicilio o istituzionalizzate ha dimostrato una riduzione del rischio di caduta pari al 22% nei soggetti che assumevano vitamina rispetto al gruppo placebo o a quelli che prendevano solo calcio [20]. Questi risultati dimostrano pertanto come l'insufficienza di vitamina D<sub>3</sub> possa rappresentare anche un fattore di rischio extrascheletrico e supportano la necessità del mantenimento di uno stato vitaminico D<sub>3</sub> adeguato non solo per migliorare l'efficacia antifratturativa della terapia specifica farmacologica, ma anche per un'adeguata prevenzione del rischio di caduta.

Fino a poco tempo fa la paura di cadere era considerata una conseguenza del dramma psicologico derivante da precedenti cadute. Oggi la ricerca mostra che la paura di cadere riguarda anche gli anziani che non sono caduti e si ritiene che sia legata a diversi fattori fisici, psicologici e funzionali che accompagnano l'età avanzata. La linea guida NICE descrive la paura di cadere come fattore di rischio. È stato condotto uno studio prospettico di coorte [21] per esaminare la relazione temporale tra cadute e paura di cadere, con 2212 partecipanti residenti presso il proprio domicilio, di età compresa tra 65 e 84 anni.

Le eventuali cadute e la paura sono state misurate all'inizio dello studio e al *follow-up*, a 20 mesi di distanza. I risultati hanno mostrato come la paura di cadere all'inizio fosse significativamente predittiva di cadute al *follow-up*, con OR=1,78.

## Rassegna bibliografica

### ■ **Sindrome clinica da fragilità e rischio di caduta, frattura e morte**

Nel 2001 Fried e coll. [22], nel tentativo di standardizzare la definizione della sindrome da fragilità nell'anziano, hanno proposto un fenotipo di fragilità caratterizzato dalla presenza di almeno 3 di 5 caratteristiche tipiche di questa popolazione: perdita di peso non intenzionale, ridotta forza muscolare, sensazione soggettiva di stanchezza, ridotta velocità del cammino e basso livello di attività fisica giornaliera. L'anziano fragile, quindi, sarebbe un soggetto con tali caratteristiche, con ridotte riserve omeostatiche e particolarmente vulnerabile a stimoli "stressanti" anche banali, con conseguente elevata suscettibilità a *outcome* negativi come la perdita dell'autosufficienza e la morte.

Al di là dell'interesse epidemiologico, la definizione di fragilità vuole essere un utile strumento clinico per identificare gli anziani a maggior rischio di disabilità, istituzionalizzazione e morte, *target* di interventi mirati per il mantenimento dell'autosufficienza e di un buon livello di qualità di vita. Alcuni lavori pubblicati nell'ultimo decennio, infatti, hanno dimostrato un'associazione tra la presenza della sindrome da fragilità e il rischio di cadute, fratture, disabilità, ospedalizzazione e morte [22-25].

Obiettivo dello studio di Ensrud e coll., qui presentato [25], è stato quello di valutare la possibile associazione tra il fenotipo di fragilità proposto da Fried e il rischio di caduta, di frattura e di morte in una coorte di 6724 donne di età superiore a 69 anni e viventi in comunità, arruolate tra le partecipanti ancora in vita dello studio SOF (Study of Osteoporotic Fractures) [26].

Le donne, esaminate tra il 1992 e il 1994, hanno completato un questionario/intervista relativo a stato di salute, livello di istruzione, abitudine al fumo, intenzione di perdere peso e cadute nell'ultimo anno. Sono stati registrati le principali patologie croniche, le fratture dopo i 50 anni e i farmaci assunti. Il livello di attività fisica giornaliera è stato calcolato con un questionario standardizzato. Utilizzando una scala di valutazione geriatrica si è determinato lo stato affettivo e la presenza di "sensazione soggettiva di stanchezza". Sono stati inoltre misurati: funzione cognitiva (Mini-Mental State Examination), stato funzionale nelle attività strumentali del vivere quotidiano, velocità del cammino, forza muscolare (dinamometro Jamar per arto superiore), densità minerale scheletrica del femore prossimale (DXA Hologic), peso, altezza e indice di massa corporea (BMI). In accordo con la definizione di Fried, le pazienti sono state considerate fragili quando presentavano almeno 3 caratteristiche su 5 delle seguenti: perdita di peso non intenzionale  $\geq 5\%$  negli ultimi 2 anni, forza muscolare dell'arto superiore nel quintile inferiore dopo stratificazione per BMI, sensazione soggettiva di stanchezza o scarsa energia, velocità del cammino nel quintile inferiore dopo stratificazione per altezza, e livello di attività fisica nel più basso quintile.

Le partecipanti erano invece definite robuste quando non era presente nessuna delle caratteristiche sopra elencate, e intermedie quando erano presenti 1 o 2 caratteristiche.

Sono infine state registrate ogni 4 mesi (intervista telefonica e/o cartolina postale; verifica radiologica; certificati di morte) le cadute (*follow-up* medio 11,9 mesi), le fratture non vertebrali (*follow-up* medio 8,9 anni) e la sopravvivenza (*follow-up* medio 9,2 anni).

Nel corso del *follow-up* 736 donne (11%) hanno presentato due o più episodi di caduta. L'analisi statistica ha evidenziato come, rispetto alle donne definite robuste, sia quelle intermedie (OR=1,23; IC 95%=1,02-1,48) sia le pazienti con sindrome da fragilità (OR=2,41; IC 95%=1,93-3,01) presentavano un rischio aumentato di cadute ricorrenti. Tuttavia, solo nelle donne fragili, indipendentemente dall'età, tale relazione risultava significativa (Figura 1) anche dopo normalizzazione per tutti i potenziali fattori confondenti considerati (OR=1,38; IC 95%=1,02-1,88).

Complessivamente 2106 (31%) pazienti si sono fratturate (1 o più fratture non vertebrali) nel corso dei 9 anni di *follow-up*. Di queste, 688 (10%) erano fratture del femore. L'analisi statistica ha rilevato sia per le donne intermedie (frattura del femore: HR=1,7; IC 95%=1,12-1,60) sia per quelle fragili (frattura del femore: HR=1,7; IC 95%=1,35-2,15) un rischio aumentato di frattura rispetto alle robuste. Tale relazione tuttavia si attenuava quando il modello statistico veniva corretto per tutti i potenziali fattori confondenti, includendo la densità minerale ossea (Figura 2).

Nel corso dello studio 2520 volontarie sono decedute. Anche in questo caso gli Autori hanno rilevato un aumentato rischio di decesso per i fenotipi intermedio e fragile.

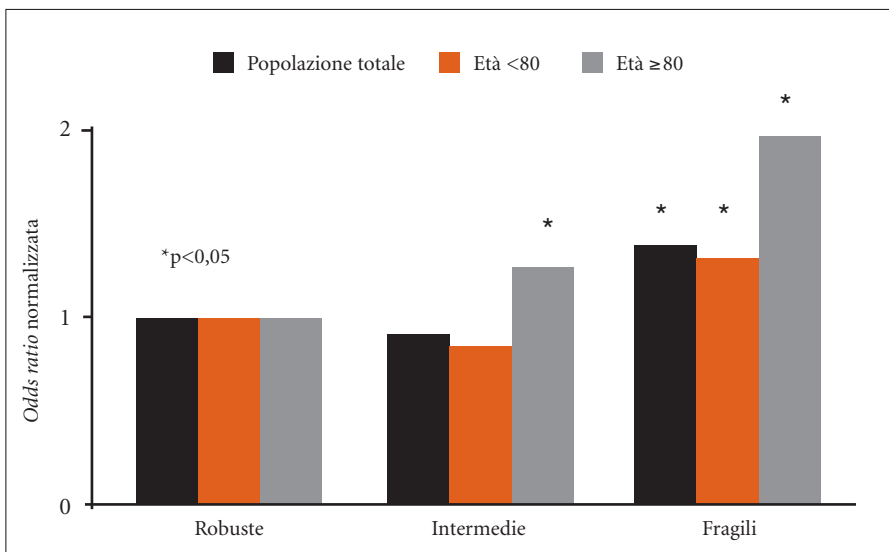


Figura 1. Rischio di caduta ricorrente (*odds ratio* normalizzata per tutti i potenziali fattori confondenti) nelle donne definite intermedie e/o fragili, rispetto alle robuste. La relazione tra fragilità e rischio di cadute viene presentata sia nella popolazione totale, sia nelle donne di età inferiore e superiore a 80 anni [25]

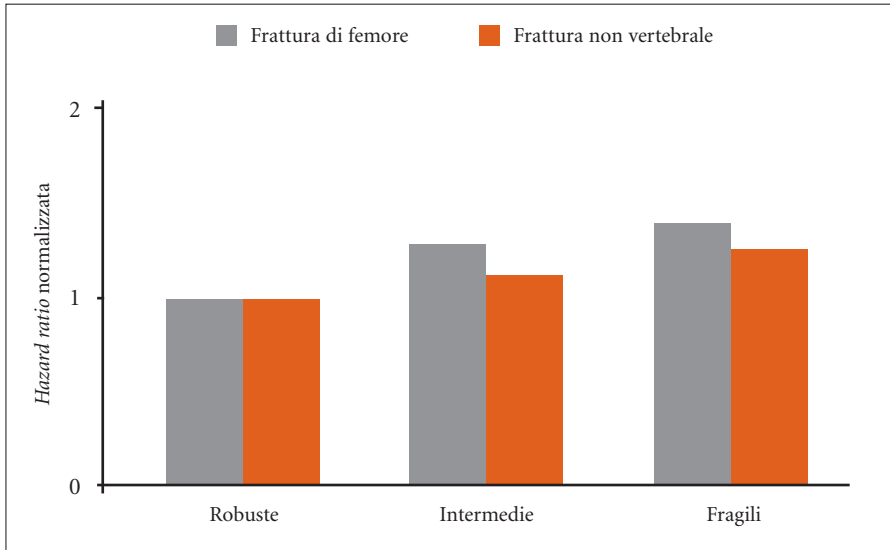


Figura 2. Rischio di frattura di femore e di frattura non vertebrale (*hazard ratio* normalizzata per tutti i potenziali fattori confondenti) nelle donne definite intermedie e/o fragili, rispetto alle robuste [25]

## Commento

Il lavoro di Ensrud e coll. [25], pur confermando e rafforzando precedenti rilievi su campioni simili o minori, introduce alcuni elementi di solidità nella definizione del rapporto tra fragilità e rischio di caduta e di frattura. L'ampio numero di variabili considerate come potenziali fattori confondenti, e le stesse variabili considerate, permettono infatti agli Autori di dimostrare come il rischio di frattura di femore nell'anziano fragile sia aumentato (rispetto al non fragile) indipendentemente dal valore di densità ossea o dalla presenza di fattori di rischio clinici per frattura indipendenti dalla BMD come il BMI, l'anamnesi positiva per pregresse fratture e l'abitudine al fumo di sigaretta [2]. Analogamente, il rapporto tra fragilità e rischio di caduta sembrerebbe, alla luce dell'analisi di Ensrud, indipendente dal numero di farmaci, dalla presenza di demenza o sindrome depressiva, dallo stato funzionale e ancora dall'anamnesi positiva per cadute, tutti fattori che in studi precedenti avevano dimostrato una forte correlazione con il rischio di cadute ricorrenti [27].

La casistica arruolata e soprattutto il periodo di *follow-up*, particolarmente nel caso delle fratture, rappresentano senza dubbio altri due punti saldi del lavoro.

Dal punto di vista pratico, infine, non bisogna sottovalutare l'impatto di questi risultati nella comune pratica clinica. L'identificazione della sindrome da fragilità, così come proposta da Fried e coll. [22], richiede infatti la valutazione di variabili clinico-strumentali di misurazione rapida e poco costosa, che permetterebbero di individuare facilmente soggetti a rischio di caduta e di frattura, *target* di interventi multidisciplinari in grado di produrre sia un enorme risparmio in termini econo-

mici e di risorse per i sistemi sanitari, sia una riduzione del rischio di disabilità, di peggioramento della qualità di vita e di mortalità negli anziani valutati.

### ■ **Supplementazione di vitamina D e rischio di caduta in anziani istituzionalizzati**

Gli anziani che vivono in istituto presentano un elevato rischio di caduta e frattura femorale [28,29]. In questa popolazione particolarmente fragile e a rischio di disabilità e morte, l'ipovitaminosi D sembrerebbe svolgere un ruolo sostanziale nella patogenesi delle cadute ricorrenti e della frattura di femore [30,31].

La supplementazione di vitamina D in pazienti anziani ricoverati in istituto ha dimostrato, in numerosi *trial* randomizzati e controllati, di ridurre il rischio di caduta in percentuale variabile dal 23% al 53% [20,32,33]. Nonostante l'elevato numero di studi pubblicati sull'argomento, rimane tuttavia incerta la definizione della dose di vitamina D sufficiente a determinare una riduzione significativa del rischio di caduta, anche in relazione all'eterogeneità dei disegni e delle dosi somministrate [33].

L'obiettivo del presente lavoro di Broe e coll. [33] era valutare, in un *trial* randomizzato e controllato contro placebo, l'effetto di 4 differenti dosaggi di vitamina D sul rischio di caduta in un gruppo di anziani istituzionalizzati.

Centoventiquattro pazienti (età media 89 anni; *range* età 68-104 anni; donne 73%), residenti definitivamente da almeno 3 mesi presso un istituto e con un'aspettativa di vita superiore a 6 mesi, sono stati randomizzati in 5 gruppi: placebo (n=25), 200 UI/*die* di vitamina D (n=26), 400 UI/*die* (n=25), 600 UI/*die* (n=25) e 800 UI/*die* (n=23). Il disegno dello studio prevedeva l'arruolamento di pazienti che non fossero in trattamento con farmaci in grado di influenzare il metabolismo minerale scheletrico (calcio e vitamina D compresi), e tanto meno affetti da patologia metabolica ossea o con frattura recente (nei 6 mesi precedenti). Al momento dell'arruolamento sono stati misurati e registrati: valori sierici di 25(OH)D (25-idrossivitamina D), età, sesso, peso, altezza, indice di massa corporea, numero di cadute nell'ultimo anno, uso di prodotti multivitaminici.

Nei 5 mesi successivi sono state registrate (*endpoint* primario) le cadute, definite come improvviso e non intenzionale cambiamento di posizione che causa la caduta a terra, e la *compliance* alla terapia con vitamina D.

Complessivamente 10 pazienti non hanno terminato lo studio (7 decessi, 3 *dropout*). I 5 gruppi erano sovrapponibili rispetto alle caratteristiche basali considerate, eccetto che per l'età (età media più elevata nel gruppo 200 UI/*die*). Il valore medio basale di 25(OH)D era 19,5 ng/ml. La *compliance* media nel corso del *follow-up* è stata del 97,6% circa, senza significative differenze tra i gruppi.

Nel corso dei 5 mesi di *follow-up*, il 59% degli arruolati ha presentato almeno una caduta. Il numero dei pazienti caduti nei singoli gruppi era così distribuito: 11 nel gruppo placebo, 15 nel gruppo 200 UI/*die*, 15 nel gruppo 400 UI/*die*, 15 nel gruppo 600 UI/*die* e 5 nel gruppo 800 UI/*die*.

Complessivamente, quindi, non si è potuta evidenziare una relazione dose-

risposta tra la quantità di vitamina D assunta e la riduzione del rischio di caduta, ma solamente una significativa riduzione del rischio nei soggetti trattati con 800 UI/die rispetto agli altri quattro gruppi (Figura 3). In particolare il gruppo 800 UI/die presentava una riduzione del rischio pari al 71% rispetto agli altri quattro (*hazard ratio* corretta=0,29; IC 95%=0,11-0,72), con una *incidence rate ratio* ridotta del 72% rispetto al placebo (*rate ratio* corretta=0,28; IC 95%=0,10-0,75). Il confronto tra gli altri sottogruppi (200 UI, 400 UI e 600 UI) e placebo non ha dimostrato invece significative differenze, sia in termini di rischio sia in termini di incidenza.

Alla conclusione del *follow-up* i valori medi di 25(OH)D risultavano di circa 30 ng/ml nel gruppo 800 UI/die e compresi tra 22 e 24 ng/ml negli altri 4 gruppi.

## Commento

Alcuni aspetti metodologici del lavoro meritano di essere sottolineati per la non trascurabile rilevanza. Per quanto riguarda la popolazione inclusa nello studio e selezionata per l'arruolamento, va sottolineata la scelta meritevole di utilizzare criteri di inclusione piuttosto ampi, che ha permesso la partecipazione dei pazienti indipendentemente dal grado di disabilità, comorbilità e dalla presenza di declino cognitivo, dimostrando la fattibilità di tali programmi nella popolazione generale istituzionalizzata non selezionata. Questo rappresenta senza dubbio un aspetto importante, in un momento in cui si sta discutendo sulla necessità, soprattutto per i *trial*

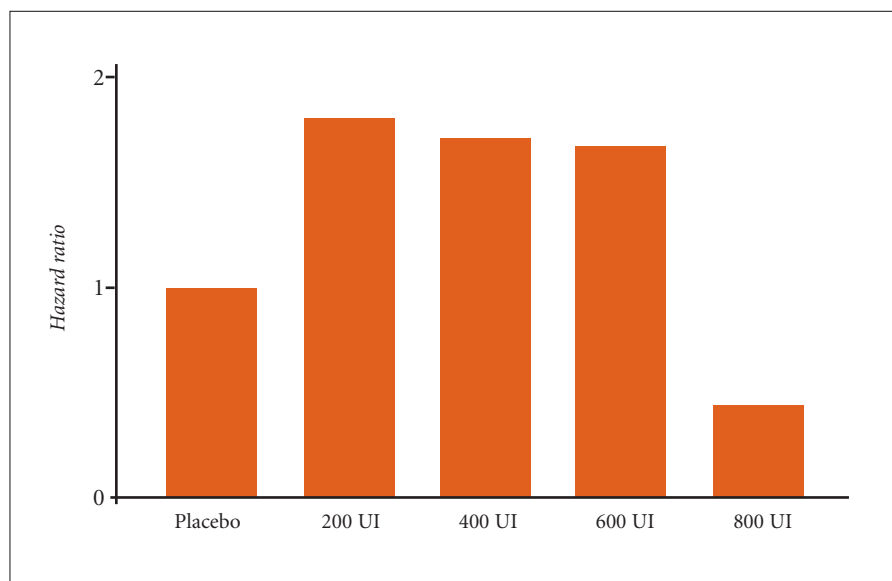


Figura 3. Rischio di caduta (*hazard ratio*), rispetto al placebo, in anziani viventi in istituto e trattati con differenti dosi di 25(OH) D (200 UI/die, 400 UI/die, 600 UI/die e 800 UI/die). Solo la supplementazione con 800 UI di vitamina D al giorno ha determinato una significativa riduzione del rischio di caduta rispetto al placebo [33]

di intervento farmacologico, di dati *real world* o comunque ricavati da popolazioni non selezionate, verso le quali tali interventi sono rivolti nella normale pratica clinica [34,35].

Rilevante anche la scelta di utilizzare 4 differenti e crescenti dosaggi giornalieri di vitamina D, che ha permesso di dimostrare l'assenza di una relazione dose-risposta, evidenziando soprattutto come solamente dosaggi superiori a 800 UI al giorno siano in grado di ridurre il rischio di caduta. Quest'ultimo rilievo assume particolare importanza, andando a confermare e sostenere i risultati di numerosi altri *trial* e metanalisi che hanno dimostrato la necessità di somministrare dosi di vitamina D superiori a quelle comunemente suggerite dalle linee guida e utilizzate nella pratica clinica, per ridurre il rischio di frattura, e in questo caso di caduta, negli anziani fragili [36]. È necessario infine sottolineare come, sempre in linea con la proposta di alcuni esperti internazionali, la riduzione del rischio di caduta in corso di supplementazione con vitamina D sia risultata significativa solo nel gruppo (800 UI/*die*) che ha raggiunto al termine del *follow-up* valori sierici medi pari a circa 30 ng/ml, considerati appunto desiderabili per la prevenzione di cadute e fratture [36].

In accordo con la conclusione degli Autori, possiamo quindi affermare che, sebbene la caduta negli anziani istituzionalizzati riconosca una patogenesi multifattoriale, la supplementazione con vitamina D a dosaggi di almeno 800 UI al giorno sembra avere un ruolo non irrilevante, visto anche il rapporto costo-beneficio, nella prevenzione primaria e secondaria di eventi che, spesso causa di frattura, possono avere conseguenze drammatiche nella vita degli anziani fragili viventi in istituto.

### ■ Lesioni alla sostanza bianca encefalica e incidenza di frattura di femore

Recentemente è stata riscontrata un'associazione tra la presenza di lesioni vascolari (focali e diffuse) della sostanza bianca encefalica e il rischio di caduta. Lesioni di natura microangiopatica in "aree chiave" interemisferiche sarebbero infatti responsabili di alterazioni dell'equilibrio e dell'andatura e della compromissione dei riflessi protettivi [37,38]. L'aumentata suscettibilità alle cadute dovuta a tali alterazioni di natura cerebrovascolare è stata pertanto proposta come potenziale fattore di rischio extrascheletrico per la frattura di femore.

Il lavoro di Corti e coll. [39] si propone di chiarire la complessa relazione esistente tra la presenza di lesioni della sostanza bianca encefalica (rilevate con la risonanza magnetica), il rischio di caduta e la frattura del femore. In particolare l'obiettivo degli Autori è stato quello di verificare in quale misura la relazione tra queste lesioni e la frattura femorale incidente sia indipendente dalla presenza di osteoporosi e di noti fattori di rischio clinici per frattura.

Sono stati arruolati 822 soggetti (di entrambi i sessi) da un più ampio studio epidemiologico osservazionale (Progetto Veneto Anziani, 1599 volontari arruolati tra il 1995 e il 1997 e seguiti per 9 anni), di età media pari a 73 anni. A tutti i soggetti è stata effettuata, al momento dell'ingresso nello studio, un'approfondita valutazione di variabili potenzialmente associate al rischio di caduta e frattura: anamnesi posi-

tiva per cadute e fratture, abitudine al fumo, livello di attività fisica, farmaci assunti, presenza di incontinenza urinaria, compromissione cognitiva (Mini-Mental State Examination), livello di autonomia nelle attività di base del vivere quotidiano, indice di massa corporea e presenza di ipotensione ortostatica. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a un esame osseo ultrasonografico del calcagno e a test validati per valutare la funzione degli arti inferiori e le *performance* fisiche (velocità del cammino, equilibrio in posizione eretta e test della sedia). Infine, al momento dell'arruolamento, attraverso anamnesi, esame obiettivo, cartelle ospedaliere, esami ematici e strumentali, sono state registrate le malattie presenti. Nel corso del *follow-up* sono state attribuite e registrate le fratture del femore incidenti, sulla base delle interviste effettuate a 5 e 7 anni, delle schede di dimissione ospedaliere e delle radiografie.

Tutti i soggetti, al momento dell'arruolamento, sono stati sottoposti a una risonanza magnetica cerebrale per valutare la presenza di lesioni encefaliche, definite come focali, se in numero di 1 o 2 anche in aree corticali, e diffuse, se in numero  $\geq 3$  sottocorticali o peri-ventricolari.

Nel corso dei 9 anni di *follow-up*, 51 soggetti hanno subito una frattura di femore, con un'incidenza pari a 10,6 casi per 1000 persone-anno. L'analisi statistica ha evidenziato un'associazione tra presenza di lesioni diffuse della sostanza bianca encefalica e incidenza di frattura solo nei soggetti di età inferiore a 80 anni (Figura 4). Questi soggetti presentavano, infatti, un rischio di frattura di femore

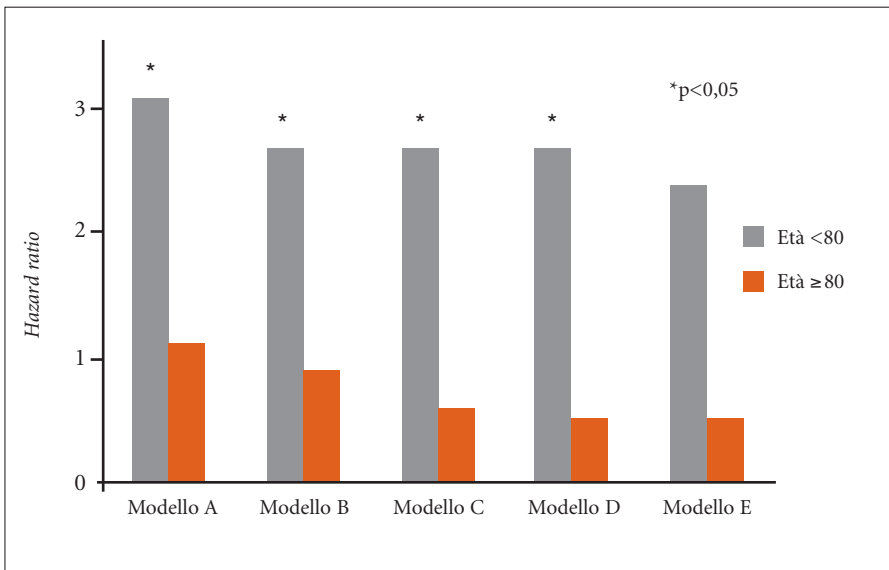


Figura 4. Lesioni diffuse della sostanza bianca encefalica e rischio di frattura del femore (*hazard ratio*). Modello A: *hazard ratio* (HR) cruda; Modello B: normalizzata per età e sesso; Modello C: normalizzata per Modello B + osteoporosi; Modello D: normalizzata per Modello C + livello di istruzione, fumo e numero di farmaci assunti; Modello E, normalizzata per Modello D + pregressa frattura, pregressa caduta, livello di attività fisica, pressione arteriosa, stato cognitivo, *performance* fisiche e farmaci cardiovascolari [39]

circa 3 volte superiore rispetto ai volontari senza lesioni (HR 2,7; IC 95%=1,1-7,1;  $p=0,04$ ), anche dopo correzione per età, sesso, presenza di osteoporosi (definita come  $T\text{-score} < -2,5$  DS), livello di istruzione, abitudine al fumo e numero di farmaci assunti. Questa associazione è risultata di poco al di sopra dei limiti della significatività (HR 2,4; IC 95%=0,9-7,1;  $p=0,07$ ) quando è stata normalizzata per alcuni fattori di rischio clinici per frattura e caduta, considerati dagli Autori parte integrante della relazione causale tra lesioni della sostanza bianca e frattura di femore, quali: pregressa frattura del femore, pregresse cadute, ridotto livello di attività motoria, declino cognitivo, ridotte *performance* fisiche ed elevato numero di farmaci cardiovascolari assunti. In altre parole, sulla base dell'analisi statistica si è potuta postulare una sequenza temporale lungo il percorso fisiopatologico che correla le lesioni della sostanza bianca alla frattura di femore: lesioni diffuse encefaliche determinerebbero una riduzione delle *performance* fisiche e cognitive e una compromissione delle capacità compensatorie, che a loro volta predisporrebbero alla caduta e in ultima istanza alla frattura del femore. Questa interpretazione, proposta dagli Autori, permetterebbe di giustificare la perdita di significatività della relazione in presenza di variabili quali ridotte *performance* fisiche, declino cognitivo e anamnesi positiva per pregresse cadute (fattori classicamente associati ad aumentato rischio di cadere).

Per quanto riguarda invece i soggetti di età superiore o uguale a 80 anni, gli Autori non hanno potuto dimostrare una significativa associazione tra lesioni encefaliche e fratture. Questo rilievo sembrerebbe, anche sulla base delle caratteristiche basali di questo sottogruppo, essere correlato a due fattori principali: la relativa minore numerosità dei volontari arruolati con età  $\geq 80$  anni (161 soggetti) e la maggiore prevalenza, in questo sottogruppo più longevo, di numerosi fattori di rischio per frattura (sesso femminile, osteoporosi, patologie croniche neurologiche e cardiovascolari), che in parte potrebbe aver ridotto il significato delle lesioni encefaliche nell'associazione, per il maggior peso degli altri fattori di rischio presenti.

## Commento

La numerosità del campione esaminato e sottoposto a una risonanza magnetica, il disegno dello studio e il cospicuo numero di variabili considerate rendono questo lavoro unico e di non trascurabile rilevanza.

Uno degli aspetti più interessanti è il fatto che, al di là dell'obiettivo iniziale di correlare le lesioni della sostanza bianca encefalica con la frattura di femore incidente, gli Autori rilevano come i soggetti con lesioni vascolari diffuse siano più compromessi dal punto di vista fisico e cognitivo e sperimentino con maggiore frequenza cadute e fratture. Lesioni diffuse della sostanza bianca, quindi, come già dimostrato, sarebbero causa nell'anziano di un complesso quadro di manifestazioni patologiche, caratterizzate da depressione, riduzione delle *performance* fisiche e cognitive e compromissione delle funzioni motorie e dell'equilibrio, che nell'insieme renderebbero il soggetto più suscettibile alle cadute e alla frattura del femore [37-40].

Lo studio presentato merita ancora due considerazioni relative al limite principale e ad alcune implicazioni pratiche. Sicuramente, se gli Autori avessero avuto a

disposizione informazioni circa la localizzazione e il grado di severità delle lesioni encefaliche, sarebbero stati in grado di approfondire con maggiore precisione la relazione esistente, eventualmente identificando aree encefaliche “più sensibili” e determinanti nella patogenesi della frattura del femore. Attualmente la presenza di lesioni encefaliche diffuse in regioni cerebrali “non nobili”, spesso rilevata nel corso di esami strumentali eseguiti per i più vari motivi clinici, viene considerata come un rilievo età-correlato di significato clinico non ben definito, e pertanto spesso è sottovalutata.

Alla luce dei risultati di questo studio, il significato di tale rilievo appare di importanza clinica tutt'altro che scarsa. Saranno quindi utili in futuro *trial* condotti con il massimo rigore scientifico, volti a verificare se l'identificazione, anche casuale, di tali lesioni debba essere considerata un campanello d'allarme per implementare interventi multidisciplinari e coordinati finalizzati a ridurre il rischio di caduta e frattura del femore.

### Bibliografia

1. Johansson H, Oden A, Johnell O et al (2004) Optimisation of BMD measurements to identify high risk groups for treatment-a test analysis. *J Bone Miner Res* 19:906-913
2. 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* 18:1033-1046
3. McClung M, 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
4. 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
5. 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
6. Lefauveau P, Fardellone P (2004) Extraskelatal risk factors for fractures of the proximal femur. *Joint Bone Spine* 71:14-17
7. 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
8. 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
9. Brigoni P, De Masi S, Di Franco M et al (2007) Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani. Programma nazionale per le linee guida (PNLG) 13
10. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG et al (2000) Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ* 320:341-346
11. O'Loughlin, J, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S (1993) Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 137:342-354
12. Freeman C, Todd C, Camilleri-Ferrante C et al (2002) Quality improvement for people with hip fracture: experience from a multi-site audit. *Qual Saf Health Care* 11:239-245
13. Tinetti ME (2003) Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 348:42-49
14. Baim S, Dawson-Hughes B, Favus MJ et al (Eds.) (2008) Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation
15. Friedman SM, Williamson JD, Lee BH et al (1995) Increased fall rates in nursing home residents after relocation to a new facility. *J Am Geriatr Soc* 43:1237-1242
16. Butler M, Norton R, Lee-Joe T et al (1996) The risks of hip fracture in older people from private homes and institutions. *Age Ageing* 25:381-385
17. Tinetti ME (1987) Factors associated with serious injury during falls by ambulatory nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 35:644-648
18. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI (1994) Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol* 49:140-147
19. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (2004) Falls: the assessment and prevention of falls in older people. National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical guideline 21

20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al (2005) Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006
21. Friedman SM, Munoz B, West SK et al (2002) Falls and fear of falling: which comes first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention. *J Am Geriatric Soc* 50:1329-1335
22. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:146-156
23. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL et al; Women's Health Initiative (2005) Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 53:1321-1330
24. Boyd CM, Xue QL, Simpson CF et al (2005) Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med* 118:1225-1231
25. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC et al; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group (2007) Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:744-751
26. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al (1990) Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 263:665-668
27. Tromp AM, Pluijm SM, Smit JH et al (2001) Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol* 54:837-844
28. Rubenstein LZ (1997) Preventing falls in the nursing home. *JAMA* 278:595-596
29. Sugarman JR, Connell FA, Hansen A et al (2002) Hip fracture incidence in nursing home residents and community-dwelling older people, Washington State, 1993-1995. *J Am Geriatr Soc* 50:1638-1643
30. Flicker L, Mead K, MacInnis RJ et al (2003) Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc* 51:1533-1538
31. Barone A, Giusti A, Pioli G (2007) Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in the elderly: risk factors for hip fracture or markers of frailty? *Osteoporos Int* 18:1561-1562
32. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W et al (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
33. Broe KE, Chen TC, Weinberg J et al (2007) A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 55:234-239
34. 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
35. Barone A, Giusti A, Pioli G et al (2007) Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 55:752-757
36. Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA (2007) Therapy of osteoporosis with calcium and vitamin D. *J Bone Miner Res* 22[Suppl. 2]:59-63
37. Starr JM, Leaper SA, Murray AD et al (2003) Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:94-98
38. Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW (2001) A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology* 57:990-994
39. Corti MC, Baggio G, Sartori L et al (2007) White matter lesions and the risk of incident hip fracture in older persons: results from the Progetto Veneto Anziani study. *Arch Intern Med* 167:1745-1751
40. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T (1999) Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:658-660