



MINISTERO DELLA SALUTE

DIPARTIMENTO DELLA QUALITA'

*DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA,
DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA*

*Individuazione dei criteri di
Accesso alla Densitometria Ossea*

SOURCE DOCUMENT

II

Febbraio 2005

DIPARTIMENTO DELLA QUALITA'

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA,
DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA

Indice

OSTEOPOROSI: definizione.....	pag 3
Fattori di rischio maggiori	pag 4
➤ Per soggetti di ogni età di sesso femminile e maschile	pag 4
➤ Limitatamente a donne in menopausa	pag 24
Fattori di rischio minori	pag 25
➤ età	pag 25
➤ calcio	pag 26
➤ Vitamina D	pag 27
➤ Fumo di sigaretta	pag 28
➤ Alcool	pag 28
Bibliografia	pag 30
DENSITOMETRIA OSSEA IN ETÀ EVOLUTIVA	pag 41
Introduzione	pag 41
Impiego della densitometria nelle valutazioni longitudinali	pag 46
Conclusioni	pag 47
Bibliografia	pag 50
TECNICHE DENSITOMETRICHE	pag 53
Definizione densitometrica dell'osteoporosi	pag 55
Rapporti tra massa ossea e frattura	pag 56
Quale tecnica e quale sito scheletrico valutare	pag 58
Monitoraggio	pag 59
ULTRASONOGRAFIA OSSEA	pag 62
I parametri ultrasonici dipendono dalla struttura	pag 63
Apparecchi ad ultrasuoni	Pag 65
➤ Bibliografia	pag 75
SCREENING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS	pag 83
➤ Bibliografia	pag 84
LINEE GUIDA E CONSENSUS	pag 95
2002 CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS IN CANADA.....	pag 96
LEGENDA.....	pag 98

OSTEOPOROSI

DEFINIZIONE

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che induce un'aumentata fragilità ossea, con un conseguente aumento del rischio di frattura (1,2).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 1994, ha definito i seguenti criteri diagnostici (3):

Normalità: Densità minerale ossea (BMD) entro 1 DS (Deviazione Standard) al di sotto del valore medio di picco di massa ossea nel giovane adulto.

Osteopenia: BMD compreso tra - 1 e - 2.5 DS

Osteoporosi: valore di BMD al di sotto di 2.5 deviazioni standard (DS)

Osteoporosi severa: BMD al di sotto di 2.5 DS in presenza di una o più fratture da fragilità.

Questi criteri si applicano alle donne in menopausa e sono stati definiti utilizzando i dati provenienti dalle misurazioni della densità ossea effettuate con la tecnica DXA (dual X-ray absorptiometry). Considerando come cut-off il valore di -2.5 DS di massa ossea, si calcola che almeno il 30% delle donne caucasiche in post-menopausa sia affetto da osteoporosi a rischio di frattura (4).

L'applicazione di questi valori soglia per il T-score non è validato per metodiche diverse dalla DXA.

La definizione di osteoporosi racchiude il concetto che la massa ossea ridotta è una componente importante del rischio di frattura, anche se si sottolinea che nello scheletro si verificano altre modificazioni strutturali. Al momento attuale, solo la massa ossea è misurabile con precisione e accuratezza. La misurazione della massa ossea costituisce, quindi, la base per la diagnosi di osteoporosi. La relazione tra massa ossea e rischio di frattura è più forte che tra colesterolemia e rischio di malattia coronarica (5,6). La relazione tra massa ossea e rischio di frattura è inversa e continua (sulla base di numerosi studi prospettici). Il rischio di fratture di femore aumenta di 2,6 volte per ogni riduzione di 1 SD (deviazione standard) della densità minerale ossea (BMD, bone mineral density) del femore (7).

Negli ultimi anni si stanno raccogliendo dati per definire i criteri diagnostici anche negli uomini, nelle diverse razze e soprattutto nei bambini prima della completa maturazione scheletrica. Al momento gli stessi criteri diagnostici applicati alle donne post-menopausali, sono applicati anche nel sesso maschile e in altre razze (orientale, nera).

FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI:

1. Per soggetti di ogni età di sesso femminile e maschile

1.a.) Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di

fratture vertebrali

Un'anamnesi positiva per un qualsiasi tipo di frattura da fragilità (causata da trauma minimo) si associa ad un aumentato rischio di nuove fratture, come documentato da numerosi studi clinici presenti in letteratura medica (8-11). Tale rischio è da 1.5 a 9.5 volte maggiore rispetto ai soggetti che non hanno mai presentato fratture ed è dipendente dall'età di insorgenza, dal numero e dalla localizzazione delle pregresse fratture (9,10-19).

Immagini radiografiche del rachide e del torace in proiezione laterale vengono utilizzate per evidenziare la presenza di deformità vertebrali dovute all'osteoporosi. Le vertebre coinvolte possono apparire biconcave (perdita di altezza al centro della vertebra) o a forma di cuneo (perdita di altezza anteriore e mediana), mostrando segni di compressione o schiacciamento. Dal momento che le dimensioni delle vertebre presentano una variabilità inter- ed intra-individuale, sono stati messi a punto degli approcci morfometrici per classificare queste deformità (20,21). Possono essere utilizzate metodiche semiquantitative o quantitative basate sul rapporto dell'altezza anteriore, centrale e posteriore delle vertebre. L'attuale posizione ufficiale è che una riduzione di 3 o più deviazioni standard dal normale rapporto per quella determinata vertebra rappresenti un criterio per la presenza di una frattura (22).

1. b.) Riscontro radiologico di osteoporosi

Le tecniche radiologiche convenzionali sono utilizzate per valutare la presenza di fratture. Il riscontro di osteopenia radiologica rappresenta tuttavia una metodica poco sensibile per la diagnosi di osteoporosi, dal momento che la rarefazione ossea

appare evidente solo quando vi è una perdita di massa ossea superiore al 50%. La scarsa sensibilità della radiologia tradizionale, nell'evidenziare i segni più precoci di osteopenia, è dovuta alle limitazioni tecniche relative allo studio della spongiosa rispetto alla corticale. L'osteoporosi esordisce nella spongiosa, in quanto a tale livello già in condizioni fisiologiche il turnover osseo è circa otto volte maggiore rispetto a quello della corticale. Ne deriva che le alterazioni ossee non sono evidenziabili con l'esame radiografico standard salvo che nelle fasi più conclamate, cioè quando è interessato anche il compartimento corticale (23).

Il quadro radiografico dell'osteoporosi si caratterizza per tutta una serie di segni che vanno attentamente ricercati soprattutto a livello delle mani, del rachide e del collo del femore (23).

Mani: il segno radiologico peculiare è costituito dalla riduzione di spessore della corticale. Tale segno va rilevato a livello del secondo metacarpo ed è espressione di un riassorbimento endostale. L'osteoporosi si manifesta all'inizio in corrispondenza della superficie interna della corticale (endostio) e presenta quadri ingravescenti che vanno dalle sottili irregolarità e "dentellature" endostali sino alla progressiva riduzione dello spessore della corticale, con conseguente aumento del diametro midollare (indice di Nordin).

Rachide: il riassorbimento osseo esordisce ed interessa progressivamente le trabecole orizzontali, per cui quelle a decorso verticale (sottoposte a carico) si ipertrofizzano e si rendono radiologicamente evidenti, realizzando il cosiddetto aspetto della vertebra "a palizzata". Man mano che la rarefazione strutturale aumenta, la vertebra perde di densità ("vertebra nuda") e via via si deforma fino ai quadri di affossamento delle limitanti somatiche o ai cedimenti vertebrali (vertebra a cuneo).

Anca: il collo del femore è costituito da una serie di sistemi trabecolari. Il progressivo riassorbimento di detti sistemi trabecolari è segno del grado di osteopenia e viene utilizzato per quantificare la perdita del contenuto minerale dell'osso (indice di Singh) e il rischio di frattura. Tale rischio, ovviamente, è maggiore quanto maggiore è il riassorbimento trabecolare.

1.c.) **Terapie croniche (attuata o previste)**

- Cortico-steroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie \geq 5 mg/die di equivalente prednisonico).

- Levotiroxina (a dosi soppressive).
- Antiepilettici.
- Anticoagulanti (eparina).
- Immunosoppressori.
- Antiretrovirali.
- Sali di litio.
- Agonisti del GnRH.
- Chemioterapia solo in età pediatrica (nota 1)
- Radioterapia solo in età pediatrica. (nota 2)

Nota 1 e nota 2: negli adulti solo in presenza anche di altri fattori di rischio minori.

Terapie croniche (attuate o previste)

Numerosi farmaci possono interferire con il normale processo di rimodellamento osseo attraverso tre meccanismi principali: 1) un aumento dell'attività osteoclastica; 2) una soppressione diretta dell'attività osteoblastica; 3) un'inibizione della mineralizzazione del tessuto osteoide (24).

Corticosteroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie ≥ 5 mg/die di equivalente prednisonico)

L'utilizzo di corticosteroidi per uso sistemico e per un periodo maggiore di 2-3 mesi rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la perdita di massa ossea e per l'insorgenza di fratture, in modo particolare nelle donne in menopausa e negli uomini di età superiore ai 50 anni (25). La discussione scientifica circa l'individuazione di un dosaggio "sicuro" di glucocorticoidi per il tessuto osseo è da anni molto accesa. La maggior parte degli studi apparsi in letteratura medica indicava un dosaggio di prednisone = 7.5 mg (o di un suo equivalente) come cut-off per la prevenzione e la cura dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (25).i. Tuttavia studi recenti condotti su un numero molto elevato di pazienti hanno evidenziato come dosaggi inferiori determinino una significativa riduzione della massa ossea e soprattutto del numero di fratture. In uno studio retrospettivo di coorte, i cui dati provenivano dall'United Kingdom's General Practice Research Database, sono stati confrontati 244.235 pazienti che erano stati sottoposti a terapia steroidea con 244.235 pazienti di controllo appaiati per età, sesso ed attività fisica: è emerso che

dosi di steroide comprese fra 2.5 mg/die e 7.5 mg/die erano associate con un aumentato rischio di frattura (26).

Una meta-analisi successiva, che ha utilizzato i dati provenienti da 66 studi sulla densità ossea e 23 studi su fratture, ha esaminato gli effetti dei corticosteroidi assunti per via orale sulla densità minerale ossea e sul rischio di fratture. E' stata trovata una forte correlazione tra la dose cumulativa e la perdita di densità minerale ossea e fra la dose giornaliera e il rischio di frattura. Lo studio ha evidenziato che il rischio di frattura aumentava rapidamente dopo l'inizio della terapia corticosteroidica (dai 3 ai 6 mesi) e diminuiva dopo la sospensione della terapia. Il rischio rimaneva indipendente dalla patologia sottostante, dall'età e dal sesso. Dall'analisi di questi risultati si evince che un trattamento con corticosteroidi per via orale ad un dosaggio superiore ai 5 mg/die (di prednisolone o equivalente) conduce ad una riduzione della densità minerale ossea e ad un rapido incremento del rischio di frattura durante il periodo di trattamento (27).

Un problema non ancora del tutto delucidato, per la scarsità e la contraddittorietà dei dati disponibili in letteratura, riguarda gli effetti dei corticosteroidi sullo scheletro in relazione alla modalità di somministrazione dello steroide (28-30). Attualmente, infatti, è possibile somministrare steroidi a basse o alte dosi quotidiane, ma esistono schemi terapeutici che prevedono l'assunzione a giorni alterni, per boli endovenosi a dosi elevate e per trattamenti locali (uso di steroidi per via inalatoria e per uso topico) (31-33).

I glucocorticoidi esplicano molteplici azioni a livello osseo che possono, in parte, essere mediate dagli effetti sull'omeostasi del calcio e sull'asse GH-IGF-I-ormoni sessuali. Tuttavia, studi recenti hanno visto coinvolti nella patogenesi dell'osteoporosi indotta da steroidi anche vari fattori di crescita ossea (IGF-I/IGFBP-5, TGF- β , BMPs, prostaglandine e citochine) ed un complesso sistema di regolazione molecolare (24).

Levotiroxina (a dosi soppressive)

In assenza di studi clinici condotti su un adeguato numero di pazienti e ben disegnati, i dati disponibili escludono che la terapia sostitutiva abbia effetti deleteri sull'osso; pertanto i pazienti che ricevono tale trattamento debbono essere considerati in tal senso soggetti normali.

Una riduzione della BMD è stata osservata in bambini ed adolescenti trattati con dosi elevate di levotiroxina per struma multinodulare e cancro della tiroide (34). Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia per carcinoma tiroideo la somministrazione di levotiroxina è finalizzata a sopprimere completamente la secrezione di TSH che è ritenuta utile nel frenare la crescita di gozzi o noduli tiroidei benigni. In entrambi i casi i dosaggi di levotiroxina sono tali da generare un ipertiroidismo subclinico (35). Per tale motivo (vedi sottocapitolo sulle patologie endocrine) il paziente può andare incontro ad una perdita di massa ossea.

Antiepilettici

Malattie metaboliche ossee possono essere il risultato di terapie croniche e ad alto dosaggio con antiepilettici (36). L'assunzione cronica di questi farmaci comporta una riduzione della densità minerale ossea ed un aumento del rischio di fratture di circa il 34% rispetto alla popolazione di controllo (36). La maggior parte dei farmaci antiepilettici agisce in modo indiretto sul metabolismo minerale interferendo con il metabolismo della vitamina D (36).

Anticoagulanti (eparina)

La terapia cronica con dosi elevate di eparina, maggiori di 15.000 U/die, per più di tre mesi, è associata ad osteoporosi; l'effetto sembra essere correlato più alla dose che alla durata del trattamento ed appare reversibile alla sospensione del farmaco. La patogenesi è multifattoriale: studi in vitro e vivo nell'animale da esperimento dimostrano una riduzione dell'attività osteoblastica (37). La terapia con warfarin, al contrario di quella con eparina, sembrerebbe non influenzare la densità minerale ossea (38,39) né incrementare il rischio di frattura, soprattutto nelle donne anziane in postmenopausa. Tuttavia vi sono studi condotti su animali da cui è emersa la presenza di modifiche del tessuto osseo indotte dalla terapia con dicumarolici.

Immunosoppressori

Il Methotrexate è attualmente utilizzato in diverse patologie. I primi dati relativi alla presenza di osteoporosi in corso di trattamento con tale farmaco riguardano bambini affetti da neoplasie (36). I primi segni di osteopenia si instaurano tra i 6 e i 15 mesi dopo l'inizio della terapia e risultano essere dipendenti dal dosaggio e dalla durata del trattamento (36). La patogenesi dell'osteoporosi indotta da methotrexate è ancora dubbia.

Ciclosporina, FK 506 e azatioprina, i principali farmaci immunosoppressori insieme ai glucocorticoidi e al methotrexate, sono associati ad una riduzione della densità minerale ossea e ad un aumentato rischio di fratture (40-42).

Antiretrovirali

Nei pazienti portatori di HIV molti studi hanno messo in evidenza una riduzione della densità ossea indipendente da sesso ed età. Nelle casistiche studiate la presenza di osteopenia si osserva nel 60% - 40% e quella di osteoporosi nel 14% - 20% dei casi. Molti sono i fattori legati alla patologia in sé che determinano una riduzione della densità ossea (ipogonadismo, carenze alimentari fino alla malnutrizione, alterazioni immunitarie, ad esempio i livelli di CD4) a questi si aggiungono le alterazioni indotte dalla terapia antiretrovirale. Durante tale terapia si osserva una progressiva riduzione del BMC (contenuto minerale osseo); 5,7 g di BMC sullo scheletro intero e ancora di più negli arti vengono persi ogni mese. Molte sono le cause per cui la terapia antiretrovirale acquisisce la perdita di massa ossea: alterazioni dei livelli delle citochine e alterazioni metaboliche indotte da terapia (acidosi, epatopatia) sono quelle più consistenti tra i vari studi (43-48).

Sali di litio

I sali di litio sono comunemente usati nella profilassi e nel trattamento dei disturbi bipolari. Sin dal 1973 sono stati descritti casi di iperparatiroidismo e di ipercalcemia associati all'utilizzo cronico di questi farmaci (49-57). L'incidenza di iperparatiroidismo può raggiungere il 40% dei pazienti trattati con litio (58). I meccanismi patogenetici dell'iperparatiroidismo in corso di trattamento con litio sono ancora sconosciuti. Per tale motivo (vedi sottocapitolo sulle patologie endocrine) il paziente può andare incontro ad una perdita di massa ossea e alla comparsa di osteoporosi.

Agonisti del GnRH

Gli agonisti del GnRH trovano impiego nel trattamento del carcinoma della prostata e di patologie ginecologiche quali l'endometriosi, fibromi e miomi uterini, menorragia, sindrome premestruale e neoplasia dell'ovaio. Vengono, inoltre, utilizzati nel trattamento del cancro alla mammella in fase avanzata, specialmente nelle donne in premenopausa. I GnRH-agonisti, come il leuprolide acetato e il goserelin acetato, stimolano le gonadotropine ed esplicano un effetto di down-

regulation a livello dei recettori dell'ipofisi anteriore. Questa down-regulation, che è reversibile, può causare una riduzione dei livelli di testosterone esitando in un quadro di ipogonadismo e quindi di osteoporosi nell'uomo (59-62). Nella donna i GnRH-agonisti riducono la produzione di estrogeni da parte dell'ovaio configurando uno stato di pseudomenopausa o ipoestrogenico (63). Il meccanismo patogenetico responsabile della perdita di massa ossea va ricercato nella perdita dell'azione inibitoria esplicita dagli estrogeni a livello dell'IL-6 da parte dei precursori osteoblastici (64). L'aumento dei livelli di IL-6 promuove la produzione di progenitori degli osteoclasti portando ad un aumento dei processi di riassorbimento osseo.

1.d.) **Patologie associate al rischio di osteoporosi**

- Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, deficit di GH, iperprolattinemia, diabete mellito tipo 1).
- Rachitismo e osteomalacia.
- Sindromi da denutrizione, anoressia nervosa e sindromi correlate.
- Celiachia e sindromi da malassorbimento, malattie infiammatorie intestinali croniche severe, epatopatie croniche colestatiche.
- Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica.
- Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, mastocitosi).
- Reumatismi infiammatori cronici (artrite reumatoide e patologie reumatiche correlate), connettiviti sistemiche.
- Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico.
- Trapianto d'organo.
- Allettamento e immobilizzazioni prolungate (>3 mesi).
- Paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale.

Osteoporosi secondarie

Il termine di "osteoporosi secondarie" è utilizzato per indicare un numeroso gruppo di condizioni patologiche nelle quali una causa specifica è in grado di determinare

una riduzione della massa ossea. In tali affezioni quindi, a differenza di quanto avviene nell'osteoporosi primitiva, l'eziopatogenesi della malattia ossea non può essere esclusivamente identificata nella cessazione dell'attività gonadica e/o nella fisiologica perdita di tessuto scheletrico associata alla senescenza. Numerose malattie, farmaci, fattori correlati allo stile di vita, influenzando l'entità del rimodellamento osseo, possono accelerare la perdita di tessuto scheletrico ed aumentare il rischio di frattura. In ogni caso, gli stessi agenti patogenetici possono agire come cofattore, aggravando una forma primitiva di osteoporosi e determinando una scarsa risposta alla terapia (65).

L'incidenza delle osteoporosi secondarie è piuttosto elevata nel maschio, potendo raggiungere, secondo le varie casistiche, il 60-70% circa dei casi. Nel sesso femminile, i dati della letteratura non sono al riguardo ancora conclusivi circa la frequenza (66). La revisione di una casistica di 180 pazienti osteoporotiche evidenzia come il 46% di queste presentasse almeno una condizione associata in grado di accelerare la perdita ossea; nell'11% dei casi l'osteoporosi era secondaria ad una malattia precedentemente ignorata (67). Secondo uno studio recente, nelle pazienti affette da osteoporosi secondaria il rischio di fratture vertebrali clinicamente severe sarebbe aumentato di 2.3 volte, mentre quello di fratture lievi o di media entità sarebbe immutato (68).

Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo

Le malattie endocrine rappresentano la causa più frequente di osteoporosi secondaria, responsabili del 20-30% circa di tutti i casi di osteopenia o osteoporosi nell'adulto.

Amenorrea

Periodi di amenorrea superiori a sei mesi comportano una riduzione della massa ossea. Tale riduzione dei valori di BMD risulta essere strettamente correlata alla durata dell'amenorrea ed alla gravità della carenza estrogenica più che alla natura della patologia di base. E' stata inoltre riferita una percentuale di perdita di massa ossea a livello vertebrale superiore al previsto in donne con cicli anovulatori o cicli con fasi luteali brevi (69, 70).

Ipogonadismi

L'ipogonadismo rappresenta un importante fattore di rischio per l'osteoporosi in entrambi i sessi. Nelle donne giovani, l'ipogonadismo può essere primario o secondario a condizioni quali: l'anoressia nervosa, l'amenorrea correlata ad intensa attività fisica, le malattie croniche, l'iperprolattinemia e i disordini ginecologici. Anche la menopausa precoce, sia spontanea che iatrogena (da chirurgia, chemioterapia, radioterapia) è associata ad un aumentato rischio di osteoporosi. Negli uomini, l'ipogonadismo può essere causato da varie patologie come la sindrome di Klinefelter, l'ipopituitarismo, l'iperprolattinemia e la castrazione (per esempio dopo chirurgia prostatica) (71).

Malattie associate ad un'amenorrea primitiva o secondaria possono causare il mancato raggiungimento del picco di massa ossea o una perdita di tessuto scheletrico; lo stesso vale allorché l'ipoestrogenismo sia subclinico, in assenza di amenorrea (72). L'osteoporosi è una complicanza comune della sindrome di Turner e delle sue varianti genetiche. Nelle pazienti affette da anoressia nervosa e nelle atlete impegnate in esercizi strenui (ballerine, ginnaste, podiste), che presentano un'amenorrea di origine ipotalamica, l'eziologia dell'osteoporosi è multifattoriale ed è legata al cattivo stato nutrizionale, al basso peso corporeo, all'ipogonadismo e all'ipercortisolismo (73,74). Nelle sindromi iperprolattinemiche, in cui tipicamente si sviluppa un ipogonadismo ipogonadotropo, è il deficit gonadico e non l'iperprolattinemia a causare l'osteoporosi. La densità minerale ossea misurata a livello vertebrale è infatti correlata alla durata dell'amenorrea; inoltre la riduzione della BMD osservata a livello della colonna si associa ad un aumento significativo dei marker di riassorbimento osseo (75).

Nel maschio l'ipogonadismo è considerato una delle cause più frequenti di osteoporosi e di fratture (76). Una riduzione dei livelli plasmatici di testosterone è stata in passato dimostrata nel 30% circa dei maschi affetti da osteoporosi, i cui livelli medi di ormone risultavano significativamente inferiori rispetto a quelli dei soggetti sani. Tuttavia, studi più recenti condotti su maschi con fratture osteoporotiche sembrano indicare una minore prevalenza dell'ipogonadismo (intorno al 12% dei casi). Sono poi di estremo interesse alcune recenti segnalazioni secondo le quali i valori di BMD appaiono correlati non tanto con i livelli circolanti di testosterone quanto con quelli di estrogeni. Questi dati suggeriscono che gli estrogeni svolgano un ruolo rilevante nel mantenimento della massa ossea anche

nei soggetti di sesso maschile (77). Nei maschi affetti da osteoporosi primitiva è stato recentemente dimostrato che il deficit di estrogeni circolanti è più comune di quello androgenico; si è ipotizzato che una riduzione acquisita dell'attività dell'aromatasi del tessuto adiposo sia responsabile dei bassi livelli estrogeni osservati in tali pazienti (78).

Iperparatiroidismo

Insieme alla calcitonina e alla vitamina D, o meglio i suoi metaboliti attivi, il paratormone (PTH) è uno dei principali regolatori di metabolismo fosfo-calcico. Come è noto i principali effetti del PTH consistono in una stimolazione della dismissione del calcio e del fosforo dallo scheletro, una stimolazione del riassorbimento del calcio a livello del tubulo renale ed un'inibizione del riassorbimento tubulare del fosforo. Inoltre il PTH concorre all'incremento della calcemia attraverso una stimolazione diretta della sintesi renale dell'1-25-diidrossicolecalciferolo, che rappresenta il principale stimolatore dell'assorbimento intestinale del calcio. A livello cellulare sia il PTH che il metabolita attivo della vitamina D (1-25-diidrossicolecalciferolo) agiscono direttamente sui recettori osteoblastici da cui partono segnali paracrini per l'osteoclasta, la cui differenziazione e la cui attività vengono stimulate dal PTH (36).

L'iperparatiroidismo è associato con una significativa perdita di massa ossea della componente corticale sia a livello vertebrale che femorale. L'eccessiva produzione di PTH si traduce in un aumento del rimodellamento osseo, aumentando, in tal modo, lo squilibrio tra formazione e riassorbimento osseo, e determinando una maggiore velocità di perdita di massa ossea. La riduzione della massa ossea nell'iperparatiroidismo primario è più rilevante nelle donne in post-menopausa che nelle donne più giovani o negli uomini. L'iperparatiroidismo primario può essere associato ad un maggior rischio di fratture vertebrali, raggiungendo una percentuale del 20% in alcune casistiche (36).

Ipertiroidismo

Gli effetti cellulari degli ormoni tiroidei sono mediati dall'interazione tra la tri-iodotironina ed il recettore specifico presente a livello del nucleo dell'osteoblasta. Gli ormoni tiroidei (T3 e T4) penetrano nella cellula dove T4 viene convertito in T3 per opera di una deiodinasi. La tri-iodotironina penetra nel nucleo dove si lega ad

un recettore specifico. Questa interazione comporta l'attivazione del processo di trascrizione genica che porterà alla sintesi di proteine specifiche. La risposta osteoblastica al T3 è caratterizzata dalla replicazione cellulare e dalla attiva ed intensa sintesi di sostanze specifiche quali fosfatasi alcalina, osteocalcina, collagene ed IGF-I, come dimostrano i risultati degli studi condotti su colture di cellule osteoblasto-simili (79). Non è ancora del tutto chiarito se l'osteoclasta possieda recettori per gli ormoni tiroidei. E' tuttavia, verosimile che la risposta osteoclastica sia mediata da informazioni paracrine di origine osteoblastica. Il metabolismo calcico viene influenzato dagli ormoni tiroidei a vari livelli. Nei pazienti ipertiroidici, specie in corso di tireotossicosi, la concentrazione sierica di calcio è mediamente aumentata. Contemporaneamente si osserva una riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio con aumento della sua escrezione urinaria. Nell'ipertiroidismo, verosimilmente in rapporto all'ipercalcemia, l'incremento di paratormone risulta depresso così come la produzione di 1-25 diidrossicolecalciferolo. In accordo con queste modificazioni biochimiche tutti i marcatori di turn-over osseo risultano aumentati ed il loro aumento correla con le concentrazioni di ormone tiroideo nel siero. Come conseguenza di questa condizione di elevato turn-over, la massa ossea si riduce progressivamente. L'effetto deleterio di eccessive concentrazioni di ormone tiroideo sembra più pronunciato a carico dell'osso corticale. La maggior parte degli studi clinici ha dimostrato nei pazienti ipertiroidici una riduzione della BMD ed un aumento del rischio di frattura del femore (80).

Sindrome di Cushing

L'associazione tra sindrome di Cushing ed osteoporosi è nota fin dal 1932, quando Harvey Cushing descrisse per la prima volta le caratteristiche cliniche dell'ipercortisolismo endogeno, ed è stata confermata da numerosi studi clinici successivi. La maggior parte dei pazienti affetti da questa patologia presenta osteoporosi vertebrale. La riduzione della massa ossea è più rilevante nell'osso trabecolare della colonna vertebrale e del collo del femore che nell'osso corticale dello scheletro appendicolare (36).

Acromegalia

Gli effetti dell'eccessiva e prolungata produzione di GH sullo scheletro adulto non sono ancora stati completamente chiariti. La riduzione dei valori di densità minerale

ossea riscontrati in corso di acromegalia è più evidente nei soggetti ipogonadici rispetto a quelli eugonadici (36).

Deficit di GH

L'ormone della crescita (GH) e l'insulin-like growth factor (IGF) sono essenziali per un corretto sviluppo e mantenimento dell'osso (81,82). La presenza di osteopenia è stata descritta sia nei bambini (83,84) che negli adulti (85) con deficit di GH e con resistenza all'ormone della crescita (86). L'osteopenia riscontrata nei pazienti affetti da deficit di GH sembrerebbe imputabile ad un inadeguato accrescimento minerale osseo piuttosto che ad un incremento di perdita della densità minerale ossea (36).

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia si riscontra in circa il 30% delle giovani donne con amenorrea secondaria ed è associata ad una riduzione della densità ossea vertebrale. La riduzione dei valori di BMD è più grave nelle donne con minor concentrazione di estradiolo in circolo, il che suggerisce che la perdita ossea sia dovuta alla carenza di estrogeni (36).

Diabete mellito di tipo 1

Valori ridotti di BMD sono stati riscontrati nella maggior parte degli studi condotti su pazienti diabetici di tipo 1 (87,88). Studi caso-controllo effettuati su pazienti diabetici di tipo 1 hanno riscontrato valori di BMD ridotti del 10%, sia a livello vertebrale che femorale, rispetto alla popolazione di controllo (89,90). Inoltre è stato dimostrato che i valori di BMD sono inversamente proporzionali alla durata del diabete (88). Studi epidemiologici hanno evidenziato, inoltre, il maggior rischio di frattura del femore nei soggetti diabetici, anche se non è stata valutata la sua correlazione con la durata della malattia (91,92). Tale rischio risulterebbe di 2 volte maggiore rispetto alla popolazione di controllo (93). Pazienti sottoposti a trapianto di rene per nefropatia diabetica hanno un rischio maggiore di frattura rispetto a pazienti sottoposti a trapianto renale per altre patologie (94). Il rischio di frattura è estremamente elevato (49%) nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e pancreas (95). La patogenesi dell'osteoporosi nel diabete mellito insulino-dipendente non è ancora completamente chiarita. Alcuni studi hanno notato una correlazione tra la gravità dell'osteopenia ed il controllo metabolico dei pazienti diabetici (93). Uno

scarso controllo metabolico potrebbe avere un impatto negativo sulla massa ossea interferendo con gli indici biochimici del turnover osseo. Pazienti diabetici con iperglicemia, glicosuria e livelli elevati di emoglobina glicata presentano valori di BMD ridotti, ipercalciuria ed iperparatiroidismo secondario (96). Studi recenti hanno dimostrato che la carenza di insulina e di IGF-I svolgono un ruolo chiave nella patogenesi dell'osteoporosi nel diabete di tipo 1 (36).

Per quanto attiene il diabete di tipo 2, la minor durata della malattia e il soprappeso e/o l'obesità associata a tale patologia giustificano la scarsa incidenza di osteoporosi fra i pazienti con diabete non insulino - dipendente. Infatti uno studio condotto su pazienti diabetici di tipo 1 e 2 e soggetti di controllo non ha evidenziato differenze significative nei valori di BMD fra diabetici di tipo 2 e soggetti normali (97).

Rachitismo e osteomalacia

L'osteomalacia è una patologia sistemica ossea caratterizzata da una difettosa mineralizzazione, che determina un accumulo di matrice (osteoide) non mineralizzata nello scheletro (98,99). L'osso così formato è più debole e molle del normale e subisce deformazioni con il carico. Il termine *osteomalacia* si riferisce alla malattia dell'adulto, che si sviluppa nell'osso dopo la saldatura delle cartilagini epifisarie. Il termine *rachitismo* è usato invece per lo scheletro ancora in crescita, quando il difetto di mineralizzazione riguarda sia l'osso sia la cartilagine epifisaria. La forma più frequente di osteomalacia è dovuta ad una carenza di vitamina D, che può essere determinata da ridotta produzione, malassorbimento, malattie epatiche, terapie anticonvulsivanti croniche. Meno frequenti sono le osteomalacie dovute a alterato metabolismo o resistenza all'azione della vitamina D, ipofosforemia e ipofosfatemia (100-105).

Per mineralizzare l'osteoide in modo soddisfacente, lo scheletro richiede una quantità adeguata di minerali (principalmente calcio e fosforo), normali livelli plasmatici dei metaboliti della vitamina D e normale attività degli osteoblasti. Nel normale processo di rimodellamento osseo, gli osteoblasti depositano osteoide (collagene di tipo I, glicoproteine, proteoglicani, lipidi,...) in un tratto osseo in precedenza eroso dagli osteoclasti. Quindi gli stessi osteoblasti mineralizzano l'osteoide favorendo la precipitazione di calcio e fosforo, che andranno incontro ad un processo di cristallizzazione (formazione di idrossiapatite). Una carenza di ioni

Ca⁺⁺ e fosfato (il principale è HPO₄⁻) o un livello inadeguato dei metaboliti attivi della vitamina D impedisce il normale processo di mineralizzazione e determina la comparsa di osteomalacia. Le manifestazioni cliniche dell'osteomalacia possono variare, ma sono simili nei diversi quadri eziologici, e tipicamente includono: dolore muscolo-scheletrico, deformità e fratture ossee, debolezza muscolare e ipocalcemia sintomatica. Nell'infanzia il rachitismo è caratterizzato da allargamento delle epifisi e ritardo nell'accrescimento.

Negli stadi iniziali l'osteomalacia può essere facilmente misconosciuta a causa della natura piuttosto vaga dei sintomi. Il paziente può riferire dolenzia o dolore aggravati dalla contrazione muscolare, ma perduranti anche a riposo. Successivamente l'osso non mineralizzato, più molle e elastico, può andare incontro a deformazioni, con comparsa di cifosi, scoliosi, deformità della gabbia toracica e della pelvi ("a cuore"), incurvamento delle ossa lunghe. Può svilupparsi una miopatia prossimale che provoca un'andatura ondeggiante, e che determina difficoltà ad alzarsi da una sedia o a salire una scala. Si possono verificare fratture per piccoli traumi o spontanee, e collassi vertebrali. Se è presente un'ipocalcemia di una certa entità si possono manifestare parestesie alle mani, al volto (soprattutto intorno alla bocca) e crampi, fino ai quadri più conclamati di tetania, con mani ad ostetrico e positività dei segni di Trousseau e di Chvostek. I bambini affetti da rachitismo presentano riduzione dell'altezza, incurvatura delle gambe, allargamento delle metafisi. Nelle forme più gravi, oggi di raro riscontro, si osserva una caratteristica deformazione del costato ("rosario rachitico"). Spesso i bambini presentano una profonda debolezza e una grave ipotonia, fino all'impossibilità di alzarsi e di camminare (106-114).

Le manifestazioni radiologiche più tipiche sono piuttosto rare, e sempre assenti nelle forme iniziali. La riduzione della densità ossea, caratterizzata da perdita delle trabecole e assottigliamento delle corticali, è indistinguibile da quella dell'osteoporosi (115).

Sindromi da denutrizione, anoressia nervosa e sindromi correlate

Anoressia nervosa

L'osteoporosi è di frequente riscontro in corso di anoressia nervosa, una patologia psichiatrica caratterizzata da malnutrizione e amenorrea. Nel corso di questa malattia si assiste, in media, ad una riduzione del valore di densità minerale ossea, sia a livello vertebrale che femorale, di 1-2 DS rispetto ai soggetti di controllo (116).

La frequenza e la gravità dell'osteoporosi in corso di anoressia nervosa possono essere spiegate dal precoce esordio della patologia e da tutta una serie di fattori di rischio aggiuntivi. Questa malattia psichiatrica, esordisce, infatti, durante l'adolescenza, periodo critico per il raggiungimento del picco di massa ossea. L'apporto di calorie, proteine e calcio è inadeguato ed il deficit può essere aggravato da un incremento della calciuria (116,117). L'ipogonadismo ipogonadotropo, la carenza di estrogeni, l'iperproduzione di glucocorticoidi endogeni e l'abuso di farmaci emetici e diuretici contribuiscono allo sviluppo di osteoporosi (116,118).

Morbo celiaco e malattie infiammatorie croniche intestinali

Il problema dell'osteoporosi in queste patologie gastroenterologiche è divenuto così rilevante che la Società Britannica di Gastroenterologia ha recentemente pubblicato delle linee-guida per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'osteoporosi secondaria a queste affezioni (119).

La riduzione della BMD nella malattia celiaca è ben documentata; il meccanismo che ne sottende lo sviluppo è probabilmente legato al malassorbimento del calcio con iperparatiroidismo secondario, aumento del turnover osseo e compromissione dell'osso corticale (119).

Per quanto attiene le malattie infiammatorie croniche intestinali, l'osteoporosi pare più comune nei pazienti con morbo di Crohn rispetto a quelli con rettocolite ulcerosa, anche in rapporto alla compromissione della funzione testicolare nei maschi (120). Essa risulta, inoltre, correlata alla terapia steroidea assunta dai pazienti affetti da tali patologie.

Epatopatie croniche colestatiche

Il termine di "osteodistrofia epatica" è genericamente utilizzato per indicare la malattia metabolica ossea riscontrata nel 50% dei pazienti con epatopatia di lunga durata, in particolare se associata a colestasi cronica (120 CRI). Nella maggior parte di questi pazienti l'anomalia scheletrica più comune non è tanto l'osteomalacia quanto l'osteoporosi, la cui patogenesi è multifattoriale e non chiaramente definita. Gli studi recenti suggeriscono la presenza di un aumento del riassorbimento minerale osseo, senza riduzione della formazione ossea, a differenza di quanto si riteneva in passato (121 CRI). Nei malati affetti da cirrosi biliare primitiva la riduzione della BMD sembra essere particolarmente pronunciata (120,122 CRI).

Malattie renali

Le patologie renali si associano alla comparsa di osteodistrofia renale, termine con il quale vengono definite le alterazioni patologiche del tessuto osseo che si possono osservare nei pazienti con insufficienza renale cronica. Le alterazioni del tessuto osseo e del metabolismo minerale rappresentano uno dei problemi clinici più importanti nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in fase uremica, e sono responsabili di gran parte della morbilità di questi pazienti e della loro cattiva qualità di vita. Lo sviluppo dell'osteodistrofia renale inizia in uno stadio precoce dell'insufficienza renale (123). Quando il volume di filtrazione glomerulare è ridotto del 50%, sono presenti alterazioni istologiche del tessuto osseo in quasi il 50% dei pazienti (124) e questa percentuale sale a quasi il 100% all'inizio del trattamento dialitico (125). La comparsa di osteopatie metaboliche nei pazienti con IRC deriva dal ruolo chiave svolto dal rene nella regolazione dell'omeostasi minerale. Infatti il rene modula l'equilibrio di calcio, fosforo e magnesio, presiede alla sintesi di $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, degrada e rimuove dal circolo l'ormone paratiroideo ed è il principale responsabile dell'escrezione di alluminio. L'osteodistrofia renale è la conseguenza di gravi e prolungate alterazioni metaboliche che alterano i processi di rimodellamento osseo, modificando il numero dei siti di rimodellamento e la durata delle fasi di ogni ciclo (126). L'iperparatiroidismo secondario e il conseguente aumento del turn-over osseo che si instaura nei pazienti con IRC è uno dei principali fattori, ma non il solo, responsabile della comparsa dell'osteodistrofia renale. La classificazione morfologica dell'osteodistrofia comprende tre gruppi principali di osteopatie renali: osteopatie ad alto e a basso turnover ed una forma mista (127). La forma ad alto turnover comprende l'iperparatiroidismo moderato e severo, ed è caratterizzata da un aumento del numero degli osteoclasti e degli osteoblasti, con elevato velocità di formazione ossea. Tipicamente questi pazienti presentano elevate concentrazioni di PTH (128). Le osteopatie a basso turnover includono l'osteopatia adinamica, caratterizzata da una ridotta velocità di formazione ossea e l'osteomalacia. I pazienti con osteopatia adinamica presentano frequentemente basse concentrazioni sieriche di PTH, che, però, può essere nei range di normalità o anche lievemente al di sopra della norma (129). La forma mista associa aspetti sia di iperparatiroidismo secondario sia di osteomalacia. La perdita di massa ossea riscontrabile nei pazienti con osteodistrofia renale può essere legata a molteplici fattori quali: iperparatiroidismo secondario, deficit di $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, pregressa terapia

immunosoppressiva, acidosi metabolica cronica, amenorrea secondaria, esposizione cronica ad alluminio ed eparina (130).

Altre condizioni patologiche quali l'ipercalciuria idiopatica e l'acidosi tubulare renale sono associate con una ridotta massa ossea (36).

Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo

Numerose patologie ematologiche (spesso associate ad infiltrazione midollare) possono alterare il rimodellamento scheletrico e predisporre allo sviluppo di un'osteopenia.

Mieloma multiplo

Una distruzione ossea è di comune riscontro nel mieloma multiplo. Lesioni osteolitiche e fratture patologiche, le principali anomalie riscontrate radiograficamente, sono spesso accompagnate da una demineralizzazione scheletrica (36). Le alterazioni ossee dovute al mieloma sono causate dalla produzione locale di citochine da parte delle plasmacellule malate che stimolano il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (131). Le citochine coinvolte, oltre al fattore di attivazione degli osteoclasti, sono: tumor necrosis factor β , linfotossina, interleuchina 1 e 6 (132).

Malattie linfoproliferative

Le malattie linfoproliferative sono associate ad osteoporosi diffusa e fratture (133). La causa della distruzione ossea può essere imputabile sia alla patologia stessa che al suo trattamento (radio-chemioterapia) (134). La patogenesi non è ancora completamente chiarita, ma sembrerebbe essere correlata con un alterato rapporto tra i processi di formazione e riassorbimento osseo. La prevalenza di osteopenia aumenta nei mesi successivi alla diagnosi passando dal 64% al 76% a 12 e 24 mesi dalla diagnosi (135). Secondo alcuni studi circa il 39% dei pazienti affetti da patologie linfoproliferative sviluppa almeno una frattura a due anni dalla diagnosi (136).

Talassemia

La talassemia major, una malattia ereditaria dovuta ad un'incapacità di sintetizzare le catene beta dell'emoglobina adulta, è associata ad una varietà di anomalie scheletriche (36). Il problema osteoporosi in questa patologia è emerso da quando il

miglioramento delle terapie ha aumentato l'aspettativa di vita di questi pazienti. Numerose sono le cause patogenetiche della riduzione della BMD e dell'aumento del riassorbimento osseo sono da annoverare i deficit ormonali e nutrizionali, l'espansione del midollo osseo, la tossicità da desferoxamina (36).

Mastocitosi

Circa il 70% dei pazienti affetti da mastocitosi presenta anomalie ossee radiograficamente evidenti e spesso i segni di osteopenia e fratture vertebrali rappresentano il sintomo di esordio di tale patologia (137). Anche in questo caso la patogenesi dell'osteoporosi non è stata ancora del tutto chiarita. E' noto, però, che le mastocellule secernono un numero di sostanze bioattive, quali prostaglandine, citochine, interleuchina 6, istamina che interferiscono con il metabolismo osseo (137).

Reumatismi infiammatori cronici, connettiviti sistemiche

E' stato dimostrato che la perdita di massa ossea che caratterizza l'artrite reumatoide (AR) è aggravata dall'impiego cronico di steroidi ma è presente e significativamente superiore rispetto ai controlli anche in soggetti non trattati con questi farmaci (138). Oltre che ai farmaci comunemente impiegati nel trattamento di questa malattia, l'osteoporosi in corso di AR riconosce almeno due altre cause legate all'induzione cronica di citochine stimolanti il riassorbimento osseo e alla ridotta attività fisica cui questi pazienti spesso sono costretti. Gli studi più recenti hanno dimostrato che la perdita di massa ossea nell'AR è particolarmente severa nei primi mesi di malattia (139) e che l'entità della perdita è strettamente correlata agli indici di attività della malattia e allo stadio funzionale (140). Per quanto attiene il rischio di frattura vertebrale nell'AR è di circa 6,2 volte maggiore rispetto ai controlli (141), mentre il rischio relativo di frattura di femore prossimale è di 2 volte maggiore (142).

In molte altre malattie reumatiche è stata segnalata la presenza di osteoporosi sia in relazione ai farmaci impiegati sia in dipendenza diretta della malattia di fondo (36). In particolare esistono segnalazioni di una ridotta massa ossea vertebrale in corso di spondiloartrite anchilopoietica, specie nelle sue fasi iniziali. Nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES), accanto alla cronica induzione citochimica e ai frequenti disturbi ovarici (amenorrea), esistono anche altri possibili meccanismi patogenetici quali la cronica astinenza dall'esposizione al sole e, probabilmente, un alterato metabolismo estrogenico (36).

Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico
Patologie come l'osteogenesis imperfecta, la sindrome di Ehler-Danlos, la sindrome di Marfan e l'omocistinuria, sono associate ad una ridotta massa ossea.

L'osteogenesi imperfetta è una sindrome caratterizzata da fragilità ossea e fratture ricorrenti che nei casi più gravi portano a deformità scheletriche. I segni clinici associati a tale patologia includono bassa statura, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, sordità in età adulta, scoliosi e lassità legamentosa. I pazienti affetti da osteogenesi imperfetta presentano una riduzione della densità minerale ossea sia a livello trabecolare che corticale.

L'omocistinuria, patologia ereditaria del tessuto connettivale, è associata a ritardo mentale, ectopia lentis, habitus marfanoide, malattia vascolare trombotica, osteoporosi con aumentato rischio di fratture sia vertebrali che femorali. Circa il 50% dei pazienti affetti da omocistinuria presenterà osteoporosi nei primi trent'anni di vita (143).

La sindrome di Marfan è una patologia autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di anomalie scheletriche, lesioni cardiovascolari e difetti oculari. La presenza di valori ridotti di densità minerale ossea è stata confermata da numerosi studi (144).

La sindrome di Ehler-Danlos costituisce un eterogeneo gruppo di patologie del tessuto connettivo accomunate dalla presenza di lassità legamentosa. Anche in questa malattia vi è una riduzione della densità minerale ossea prevalentemente a livello vertebrale (145).

Trapianto d'organo

L'osteoporosi è una complicanza ben riconosciuta del trapianto d'organo. La perdita di massa ossea che si osserva a breve termine in pazienti sottoposti a trapianto è drammaticamente importante: si calcola che nei primi 6-12 mesi dopo il trapianto essa possa raggiungere l'1-2% per mese ed essere maggiore del 15-20% entro il primo anno (36). Tale riscontro è ancora più drammatico se si considera che il 7-43% dei soggetti con insufficienza cronica terminale di rene, fegato, polmone e cuore risulta affetta da osteoporosi già prima del trapianto. La prevalenza di fratture scheletriche sembra essere 3-7 volte superiore rispetto a quella dei soggetti di controllo (36).

Le principali cause di osteoporosi nel trapiantato non sono ancora state del tutto chiarite, ma sono comunque ascrivibili alla malattia terminale d'organo ed alla terapia immunosoppressiva (36).

Immobilizzazione

L'immobilizzazione rappresenta un fattore di rischio rilevante per la perdita di massa ossea (146,147), dal momento che anche il semplice riposo notturno a letto è in grado di attivare i processi di riassorbimento scheletrico (148). L'effetto sullo scheletro è acuto (osteoporosi acuta) e massiccio: sono state riportate riduzioni pari all'1-2% di BMD alla settimana (149) che continua per circa 6 mesi, dopo di che la perdita ossea subisce un rallentamento e la massa ossea raggiunge un nuovo steady state. La perdita ossea durante l'immobilizzazione è dovuta sia ad una stimolazione del riassorbimento osseo e ad una diminuzione della formazione ossea. La riduzione della BMD si mantiene per molti anni sia sulla regione immobilizzata sia a livello vertebrale (150).

L'immobilizzazione porta ad una perdita ossea più rapida nelle ossa che sostengono il peso del corpo, il che suggerisce che la perdita ossea sia dovuta più a fattori meccanici locali che a variazioni dei fattori sistemici (36).

Paralisi

La diminuzione acuta di carico meccanico dovuta a paralisi o paresi è immediatamente accompagnata da un incremento dell'attività di rimodellamento dell'osso. Ciò che ne risulta è un aumento dei processi di riassorbimento osseo ed una perdita di massa ossea (36).

Una delle più frequenti complicazioni della Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è l'aumentata suscettibilità alle fratture, legata alla presenza di una ridotta densità ossea. L'utilizzo di una prolungata terapia steroidea, unica terapia per ora disponibile per rallentare la progressione della fibrosi muscolare, può compromettere ulteriormente la massa ossea e aumentare la suscettibilità alle fratture (151-153).

Le fratture, specie quelle degli arti inferiori e delle vertebre, provocano una ulteriore riduzione della mobilità in questi bambini, favorendo così la progressione dell'ipotonia muscolare. Inoltre le fratture riducono ulteriormente la qualità della vita di bambini in cui essa è già compromessa (154-156).

2. Limitatamente a donne in menopausa

- Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni.
- Menopausa prima di 45 anni .
- Magrezza: indice di massa corporea ≤ 19 kg/m² .

Anamnesi familiare per osteoporosi

Questo fattore di rischio è stato studiato in modo particolare per quanto attiene le fratture femorali. Lo “Study of Osteoporotic Fractures” (8) ha identificato nell’anamnesi familiare materna positiva per fratture femorali un fattore di rischio cardine per le fratture femorali in una popolazione di donne anziane (157). Anche una familiarità positiva per fratture femorali nelle nonne materne appare essere associata ad un aumentato rischio di fratture femorali. Sebbene la maggior parte di questi studi siano stati focalizzati sui parenti di sesso femminile, non bisogna dimenticare che l’osteoporosi ha una genesi multifattoriale, pertanto non deve essere ignorata la presenza di fratture osteoporotiche anche in parenti di sesso maschile (158).

L’influenza genetica sull’osteoporosi e sulla BMD è estremamente importante; è stato stimato, infatti, che l’ereditarietà rappresenta circa il 50-80% della variabilità nella BMD (159-161).

Menopausa prima di 45 anni

La menopausa precoce (spontanea, iatrogena, chirurgica) espone le donne ad una aumentata perdita di massa ossea alcuni anni prima di quanto sarebbe fisiologicamente atteso in base alla normale età di cessazione dell’attività gonadica (36). Le cause che determinano una riduzione di massa ossea durante la menopausa e nelle condizioni di ipogonadismo sono state esposte nei sottocapitoli relativi all’ipogonadismo, all’iperprolattinemia e all’amenorrea.

Magrezza

Sia nelle donne che negli uomini il peso corporeo presenta un indice di correlazione inversa con la densità minerale ossea (36) a causa sia dell’effetto meccanico esercitato dalla massa corporea stessa sia dagli aspetti particolari della composizione corporea (massa magra verso massa grassa, e distribuzione del tessuto adiposo).

FATTORI DI RISCHIO MINORI

PER LE DONNE IN MENOPAUSA

1. Età superiore a 65 anni.
2. Anamnesi familiare per severa osteoporosi.
3. Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale.
4. Inadeguato apporto di calcio.
5. Carenza di vitamina D.
6. Fumo > 20 sigarette/die
7. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool).

PER GLI UOMINI DI ETÀ SUPERIORE A 60 ANNI

1. Anamnesi familiare per severa osteoporosi.
2. Magrezza (indice di massa corporea \leq a 19Kg/m²).
3. Inadeguato apporto di calcio .
4. Carenza di vitamina D.
5. Fumo >20 sigarette/die
6. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool).

Età

E' stato ormai ampiamente dimostrato come l'età rappresenti un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di osteoporosi (162). Con l'aumentare dell'età si assiste ad una diminuzione della densità minerale ossea e ad un aumento del rischio di frattura di circa 4 volte tra i 50 e gli 80 anni (163). Secondo lo "US Preventive Service Task Force (USPSTF)" lo screening abituale per l'osteoporosi può essere giustificato dopo i 65 anni per tutte le donne e per quelle con fattori di rischio di frattura a partire dai 60. Il medesimo Ente ha valutato ancora insufficienti i dati scientifici esistenti per formulare raccomandazioni pro o contro accertamenti diagnostici per l'osteoporosi in età più giovane (164).

Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea, vi è un periodo di consolidamento in cui il diametro trasverso delle ossa lunghe e delle vertebre continua ad aumentare per sovrapposizione subperiostale. L'età in cui inizia la perdita di massa ossea è incerta, ma si ritiene ragionevolmente che possa iniziare intorno ai 40 anni di età sia per le donne che per gli uomini. La perdita di massa ossea continua lungo tutto l'arco della vita coinvolgendo sia la zona corticale che trabecolare dell'osso. Nel

sesto maschile, la perdita di massa ossea si stima essere compresa tra lo 0.5 e l'1% per anno (71). Nel sesso femminile si assiste ad un'accelerazione della perdita di massa ossea al tempo della menopausa di circa il 2% per anno, sebbene vi siano variazioni comprese tra l'1% e il 6 per anno. Negli anni immediatamente successivi alla menopausa la perdita di massa ossea a livello vertebrale supera quella di ogni altro distretto scheletrico perdendo circa il 35% ed il 50% di massa ossea nella zona corticale e trabecolare rispettivamente. Un minor picco di massa ossea raggiunto associato ad una maggiore perdita di massa ossea durante la menopausa e alla maggiore longevità contribuiscono all'aumentata incidenza di fratture osteoporotiche nel sesso femminile rispetto a quello maschile (165,166).

I fattori responsabili della perdita di massa ossea correlati all'età non sono ancora stati completamente chiariti. La carenza di estrogeni è un importante fattore implicato nella perdita di massa ossea durante la menopausa, infatti una menopausa precoce è associata con un maggiore rischio di osteoporosi. Nel sesso maschile, una ridotta produzione di ormoni sessuali può contribuire alla perdita di massa ossea correlata all'età, sebbene sia meno documentata che nel sesso femminile. La diminuzione dell'attività fisica svolta dai soggetti anziani rappresenta un altro fattore di rischio per l'insorgenza di osteoporosi sia nel sesso maschile che in quello femminile. Sono coinvolti anche fattori nutrizionali; la carenza di vitamina D è comune in molti soggetti anziani e si traduce in un iperparatiroidismo secondario ed in un incremento del turnover osseo tanto che vi è un'evidenza clinica di come nelle donne di mezza età la massa ossea sia direttamente correlata con i livelli di 25 OH-D ed inversamente correlata con la concentrazione di PTH. Inoltre, anche la carenza di calcio dovuto ad un ridotto assorbimento intestinale e ad una aumentata escrezione renale può influire sulla perdita di massa ossea correlata all'età (36).

Calcio

Negli ultimi anni si è resa sempre più evidente la stretta correlazione tra apporto di calcio e densità minerale ossea in tutte le fasce di età (71).

La relazione tra apporto di calcio e percentuale di fratture è meno certa. Mentre alcuni studi hanno riportato una correlazione inversa tra apporto dietetico di calcio e fratture (soprattutto a livello femorale), altri non hanno dimostrato alcuna

significativa correlazione, altri ancora hanno trovato una correlazione inversa (167-172).

Gli effetti del calcio possono essere mediati, almeno in parte, dalle variazioni nella secrezione di PTH. L'assorbimento intestinale di calcio presenta delle considerevoli variazioni inter-individuali ed è influenzato sia dai livelli di vitamina D che dall'apporto di calcio stesso. L'efficienza dell'assorbimento aumenta nel caso di un ridotto apporto di calcio e diminuisce nella condizione inversa; il declino età-dipendente nell'assorbimento del calcio è principalmente dovuto alla ridotta produzione di calcitriolo (173,174).

Sebbene l'introito di calcio con la dieta sia inferiore a quello raccomandato in molti soggetti, particolarmente a rischio di fratture sono gli anziani, le donne in menopausa, i soggetti con intolleranza al lattosio o sottoposti a diete speciali o affetti da anoressia (36).

Vitamina D

Due forme di malattie ossee possono essere associate alla carenza di vitamina D. Una grave carenza di vitamina D configura uno stato di rachitismo nell'infanzia e di osteomalacia nell'età adulta, condizioni che sono caratterizzate da un carente stato di mineralizzazione ossea. Gradi minori di carenza di vitamina D sono associati con un incremento di produzione di PTH che si traduce in un aumento del turnover osseo e in una perdita di massa ossea in assenza di altri difetti significativi di mineralizzazione (71).

Bassi livelli di vitamina D sono di comune riscontro nei soggetti anziani dei paesi occidentali e sono direttamente implicati nella patogenesi delle fratture da fragilità, in particolare a livello del femore prossimale. In diversi studi è stata evidenziata un'associazione diretta tra le concentrazioni di vitamina D e la densità minerale ossea in donne anziane, ed una relazione inversa tra i livelli di PTH e di densità minerale ossea (71).

La vitamina D viene ottenuta da due fonti: assunzione alimentare, che tuttavia costituisce una minima quota, e produzione cutanea. E' una vitamina liposolubile, presente in quantità significative solo in pochissimi alimenti (tranne nei casi in cui si addiziona), ed è assorbita nell'ileo distale. La capacità dell'intestino di assorbire vitamina D diminuisce fino al 40% con l'età ed anche la capacità della pelle di produrre vitamina diminuisce significativamente con l'età. Le concentrazioni

sieriche di vitamina D diminuiscono significativamente con l'età, per cui, secondo alcuni studi, fino all'80% delle persone anziane presenta questa carenza, probabilmente dovuta ad un insieme di fattori che comprendono una ridotta esposizione alla luce solare, una minor capacità della pelle di produrre vitamina D, il ridotto assorbimento intestinale e la ridotta conversione di calcidiolo in calcitriolo (36).

Fumo di sigaretta

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che i fumatori hanno una massa ossea ridotta rispetto ai non fumatori (175, 176). I fattori che contribuiscono a ciò comprendono il minor peso corporeo dei fumatori, l'effetto inibitorio diretto del tabacco sugli osteoblasti e una menopausa anticipata nelle donne fumatrici rispetto alle donne che non fumano. Da una recente meta-analisi è emerso che il fumo aumenta il rischio di frattura del femore nelle donne di circa il 50% (177).

Alcool

L'alcolismo cronico, in modo particolare nel sesso maschile, aumenta l'incidenza di osteoporosi associata ad una percentuale di frattura compresa fra il 24 ed il 50% (178,179) a livello vertebrale (180), della cresta iliaca e del femore prossimale (178). L'osso trabecolare risulta maggiormente coinvolto rispetto a quello corticale. L'etanolo sia in vivo che in vitro esplica effetti diretti sulla funzione osteoblastica (181-183) con diminuzione dei livelli di osteocalcina e sugli osteoclasti con un incremento dei processi di riassorbimento. L'etanolo può potenziare gli effetti dell'IL-6 ed inibire l'asse GHRH-GH-IGF-I. Negli esseri umani (184), la malnutrizione, l'ipomagnesemia (alterata secrezione di PTH), l'insufficienza epatica, la disfunzione gonadica, la mancanza di attività fisica, il fumo di sigaretta e la carenza di vitamina D possono contribuire all'insorgenza di osteopenia. E' stata segnalata, inoltre, una condizione di ipocalcemia associata ad un alterato assorbimento intestinale di calcio imputabile all'ipovitaminosi D e all'ipoparatiroidismo secondario alla grave ipomagnesemia. L'ipogonadismo nel sesso maschile indotto dall'abuso di etanolo (che rappresenta la causa principale dell'insorgenza di osteoporosi) è causato da: 1. effetto tossico diretto dell'etanolo e dei suoi metabolici sul testicolo; 2. riduzione dei recettori per l'LH; 3. aumento della clearance epatica del testosterone; 4. aumentata conversione del testosterone in estrogeni; 5. incremento della SHBG (sex hormone-binding globulin) che porta ad una diminuzione dei livelli di testosterone libero; 6.

alterazione della secrezione pulsatile di gonadotropine 7. effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi a causa della cronica malnutrizione (36). Una moderata assunzione di alcool non è associata ad effetti negativi sulla densità minerale ossea ed anzi può esplicare effetti benefici nelle donne in menopausa a causa dell'aumento dei livelli di estradiolo associati alla sua assunzione (24).

Bibliografia

1. Consensus development conference. 1991 Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90: 107-110.
2. Consensus Development Conference V. 1994 Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis. *Ann J Med* 90: 646-650.
3. World Health Organisation. 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO.
4. Kanis JA and the WHO Study Group. 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Synopsis of a WHO Report. *Osteoporosis Int* 4: 368-381.
5. Melton LJ III. Epidemiology of fractures. 1995 in: Riggs BL, Melton LJ III (eds) *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 225-247.
6. Kanis JA. Osteoporosis and its consequences. 1994 in: Kanis JA (ed) *Osteoporosis*. Cambridge, MA: Blackwell Science Inc. 1-20.
7. Marshall D, Johnell O, Wedel H. 1996 Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996;312:1254-1259.
8. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
9. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by nonspine fractures. *Osteoporosis Int* 1994;4:1-5.
10. Davis JW, Grove JS, Wasnich RD, Ross PD. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. *Bone* 1999;24:261-4.
11. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman P, Abbott TAI, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-39.
12. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
13. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Predictors for falls and fractures in the longitudinal aging study Amsterdam. *J Bone Miner Res* 1998;13:1932-9.
14. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:90-101.
15. Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K, Study of Osteoporotic Fractures. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors, a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000;11:1018-23.

16. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
17. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:821-8.
18. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3): 320-3.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen W, Roux C, et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
20. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW et al: Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 207-15.
21. Black DM, Palermo L, Nevitt MC et al: Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 890-902.
22. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS et al: The assessment of vertebral deformity. A method for use in population studies in clinical trials. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 138-47.
23. Resnick D: *Bone and Joint Imaging* (II edition). W.B: Saunders Company.
24. Tannirandorn P, Epstein S: Drug-induced bone loss. *Osteoporosis International* 2000; 11:637-659.
25. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Siminoski KG. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-51.
26. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
27. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2002; 13: 777-787.
28. Ayres JG, Harris TAJ, Lunback B, Bateman ED. A comparison of the safety and efficacy of fluticasone propionate and budesonide in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1994; 7 (S18): 366S.
29. Bootsma GP, Dekhuijzen PN, Festen J, Mulder PG, Swinkels LM, Van Herwaarden CL. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:924-930
30. Ebeling PR, Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Rubinfeld AR. Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with long-term inhaled or oral glucocorticoids. *J Bone Miner Res* 1998; 3:1283-9.
31. Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 1995 Aug;57(2):115-9.

32. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Nov;96(5 Pt 1):571-9.
33. Ward MJ. Inhaled corticosteroids--effect on bone? *Respir Med.* 1993 Feb;87 Suppl A:33-5; discussion 35-6.
34. Radetti G, Castellan C, Tato L, Platter K, Gentili L, Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine 1993 *Horm Res*; 3:127-131.
35. Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130:750-758
36. Marcus R, Feldman, Kelsey J. Osteoporosis. II Edition Academic Press.
37. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, Baron AE, Barton PL. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar;170(3):862-9.
38. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1998 May 15;128(10):829-32.
39. Piro LD, Whyte MP, Murphy WA, Birge SJ. Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Feb;54(2):470-3.
40. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, Ma YF, Liang H, Yuan Z, Jee WS, Epstein S. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res.* 1997 Apr;12(4):607-15
41. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest.* 1996 Jul;26(7):549-55.
42. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 1997 Feb 15;63(3):380-6.
43. Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, Studd JW, Johnson MA Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS.* 2001 Sep 7;15(13):1731-3
44. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, Neit-Ngeilh L, Rozenbaum W, De Vernejoul MC BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):402-9.
45. McDermott AY, Shevitz A, Knox T, Roubenoff R, Kehayias J, Gorbach S Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. *Am J Clin Nutr.* 2001 Nov;74(5):679-86
46. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano A Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):24-8.
47. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000 Mar 10;14(4):F63-7.

48. Tebas P, Powderly W, Yarasheski K Response to 'Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy' by Drs Weil and Lenhard. *AIDS*. 2000 Oct 20;14(15):2417
48. Viganò A, Mora S Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on bone density. *Expert Opin Drug Saf*. 2004 May;3(3):199-208. Review.
49. Ananth J, Dubin SE. Lithium and symptomatic hyperparathyroidism.
50. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I. Lithium, hypercalcemia, hypermagnesemia, and hyperparathyroidism. *Lancet*. 1976 Oct 30;2(7992):969.
51. Transbol I, Christiansen C, Baastrup PC, Nielsen MD, Giese J. Endocrine effects of lithium. III. Hypermagnesaemia and activation of the renin-aldosterone system. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978 Jul;88(3):619-24.
52. Franks RD, Dubovsky SL, Lifshitz M, Coen P, Subryan V, Walker SH. Long-term lithium carbonate therapy causes hyperparathyroidism. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Sep;39(9):1074-7.
53. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet*. 1973 Aug 11;2(7824):331-2.
54. Graze KK. Hyperparathyroidism in association with lithium therapy.
55. Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med*. 1986 Apr;146(4):770-6.
56. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):2844-8.
57. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med*. 1996 Dec;240(6):357-65.
58. Stancer HC, Forbath N. Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med*. 1989 May;149(5):1042-5.
59. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer*. 1997 Feb 1;79(3):545-50.
60. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley WF Jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med*. 1987 Mar;106(3):354-61.
61. Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *BMJ*. 1990 May 26;300(6736):1361-4.
62. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner*. 1993 Feb;20(2):133-40.
63. Fogelman I. Gonadotropin-releasing hormone agonists and the skeleton. *Fertil Steril*. 1992 Apr;57(4):715-24.
64. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):305-11.

65. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27:325-348.
66. Taxel P, Kenny A. Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000; 2:11-21.
67. Johnson BE, Lucasey B, Robinson RG, Lukert BP. Contributing diagnosis in osteoporosis. *Arch Intern Med* 1989; 149:1069-1070
68. Elton LJ, Atkinson EJ,, Khosla S, O'Fallon WM, Riggs BL. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. *Bone* 1999; 24:49-55.
69. Gourlay ML, Brown SA Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 22;164(6):603-14.
70. Warren MP, Goodman LR. Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest.* 2003 Sep;26(9):873-8.
71. Report on osteoporosis in the European community. Action for prevention 1998.
72. Tudor-Locke C, McColl RS. Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):1-24.
73. Jagielska G. Osteoporosis in anorexia nervosa: a literature review] *Psychiatr Pol.* 1999 Nov-Dec;33(6):887-96.
74. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000 Jul;28(1):107-12.
75. Shaarawy M, El-Dawakhly AS, Mosaad M, El-Sadek MM. Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. *Clin Chem Lab Med.* 1999 Apr;37(4):433-8.
76. Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R. Osteoporosis and osteoporotic fractures in men: a clinical perspective. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;14(2):299-315.
77. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest.* 1997 Oct 1;100(7):1755-9.
78. Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):697-701.
79. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol.* 1993 Oct;139(1):9-18.
80. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med.* 1999 May 4;130(9):750-8.
81. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1988 Mar 31;318(13):818-28
82. Inzucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Sep;79(3):691-4.
83. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82(8):2423-8

84. Zamboni G, Antoniazzi F, Radetti G, Musumeci C, Tato L. Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991 Sep;119(3):483-5.
85. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 May;76(5):1344-8
86. Bachrach LK, Marcus R, Ott SM, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martinez V, Martinez AL, Rosenfeld RG, Guevara-Aguirre J. Bone mineral, histomorphometry, and body composition in adults with growth hormone receptor deficiency. *J Bone Miner Res.* 1998 Mar;13(3):415-21. Erratum in: *J Bone Miner Res* 1998 May;13(5):910.
87. Hui SL, Epstein S, Johnston CC Jr. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Jan;60(1):74-80
88. Weber G, Beccaria L, de'Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi MA, Turba F, Frisone F, Guarneri MP, Chiumello G. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner.* 1990 Jan;8(1):23-30.
89. Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1988 Jan;37(1):8-12.
90. Forst T, Pfitzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H, Andreas J, Bockisch A, Beyer J. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1995 Oct;12(10):874-9.
91. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest.* 1979 Sep;64(3):729-36.
92. Wientroub S, Eisenberg D, Tardiman R, Weissman SL, Salama R. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? *Lancet.* 1980 Nov 1;2(8201):983.
93. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int.* 1991 Sep;49(3):155-60.
94. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation.* 1999 May 15;67(9):1218-22.
95. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR Jr, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Apr;9(4):677-83.
96. Gregorio F, Cristallini S, Santeusanio F, Filipponi P, Fumelli P. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract.* 1994 Feb;23(1):43-54.
97. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1196-200.
98. Doube A. Osteomalacia. *N Z Med J.* 2004 Aug 20;117(1200):U1034.
99. Negri AL, Bogado CE, Zanchetta JR. Bone densitometry in a patient with hypophosphatemic osteomalacia. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(5):514-7

100. Ghose R. Osteomalacia: recovery of bone density. *N Z Med J.* 2004 Jun 18;117(1196):U940.
101. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 2:S41-7.
102. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 2:S3-15.
103. Hajjar RR, Kamel HK. Osteoporosis for the home care physician. Part 1: etiology and current diagnostic strategies. *J Am Med Dir Assoc.* 2004 May-Jun;5(3):192-6.
104. Prince RL, Glendenning P. Disorders of bone and mineral other than osteoporosis. *Med J Aust.* 2004 Apr 5;180(7):354-9
105. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A, Karnsombat P, Choubtum L, Sriphrapadang A, Domrongkitchaiporn S, Sirisriro R, Rajatanavin R. Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3966-72.
106. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Aug;15(8):857-64.
107. Simon J, Leboff M, Wright J, Glowacki J. Fractures in the elderly and vitamin D. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(6):406-12.
108. Al-Jurayyan NA, El-Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents. *Saudi Med J.* 2002 Feb;23(2):182-5
109. Tortolani PJ, McCarthy EF, Sponseller PD. Bone mineral density deficiency in children. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002 Jan-Feb;10(1):57-66
110. Gross RA, Gidal BE, Pack AM. Patient page. Antiseizure drugs and reduced bone density. *Neurology.* 2004 Jun 8;62(11):E24-5
111. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 2:S30-5.
112. Al-Jurayyan NA, El-Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents. *Saudi Med J.* 2002 Feb;23(2):182-5.
113. Rauch F. The rachitic bone. *Endocr Dev.* 2003;6:69-79.
114. Valimaki VV, Alfthan H, Lehmuskallio E, Loyttyniemi E, Sahi T, Stenman UH, Suominen H, Valimaki MJ. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):76-80
115. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, Sodini F, De Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. *Pediatr Res.* 2003 Jul;54(1):125-36. Epub 2003 Apr 16.
116. Carmichael KA, Carmichael DH. Bone metabolism and osteopenia in eating disorders. *Medicine (Baltimore).* 1995 Sep;74(5):254-67
117. Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV, Vieira NE, Stuff JE, Meyers R, Majd M, Yergey AL. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr.* 1993 Aug;123(2):326-31.

118. Biller BM, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Mar;68(3):548-54
119. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut.* 2000 Jan;46 Suppl 1
120. Idilman R, de Maria N, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology.* 1997 Mar-Apr;44(14):574-81.
121. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Hegarty JE. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int.* 1999 Apr;64(4):295-300.
122. Wolfhagen FH, van Buuren HR, Vleggaar FP, Schalm SW. Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):629-41.
123. Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Aug;41(2):339-45.
124. Smith AJ, Faugere MC, Abreo K, Fanti P, Julian B, Malluche HH. Aluminum-related bone disease in mild and advanced renal failure: evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis. *Am J Nephrol.* 1986;6(4):275-83.
125. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993 Nov;44(5):1071-7.
126. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int.* 1990 Aug;38(2):193-211.
127. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int.* 1993 Feb;43(2):436-42
128. Fournier A, Oprisiu R, Said S, Sechet A, Ghazali A, Marie A, el Esper I, Brazier M, Achard JM, Moriniere P. Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997 Jul;6(4):333-48.
129. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, Sherrard D. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int.* 1993 Jul;44(1):159-64.
130. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, Wark JD, Becker GJ. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996 Oct;28(4):515-22.
131. Mundy GR. Myeloma bone disease. *Eur J Cancer.* 1998 Feb;34(2):246-51.
132. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature.* 1986 Feb 6-12;319(6053):516-8.
133. Samuda GM, Cheng MY, Yeung CY. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature.* 1986 Feb 6-12;319(6053):516-8

134. Cohn SL, Morgan ER, Mallette LE. The spectrum of metabolic bone disease in lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1987 Jan 15;59(2):346-50.
135. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:35-9.
136. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, Barr RD. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*. 1996 Nov;11(11):1774-83.
137. Johansson C, Roupe G, Lindstedt G, Mellstrom D. Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing*. 1996 Jan;25(1):1-7.
138. Reid DM, Kennedy NS, Smith MA, Tohill P, Nuki G. Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Jul 31;285(6338):330-2.
139. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring EF, Bhalla AK. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994 Jun;33(6):541-5.
140. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994 Jul 2;344(8914):23-7.
141. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995 Oct;54(10):801-6.
142. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis*. 1995 Jan;54(1):49-52.
143. Brenton DP. Skeletal abnormalities in homocystinuria. *Postgrad Med J*. 1977 Aug;53(622):488-96.
144. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med*. 1993 Dec;95(6):568-72.
145. Coelho PC, Santos RA, Gomes JA. Osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994 Mar;53(3):212-3
146. del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scarpa R, Oriente P. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporos Int*. 1996;6(1):50-4.
147. Prince RL, Price RI, Ho S. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporos Int*. 1996;6(1):50-4.
148. Sairanen S, Tahtela R, Laitinen K, Karonen SL, Valimaki MJ. Nocturnal rise in markers of bone resorption is not abolished by bedtime calcium or calcitonin. *Calcif Tissue Int*. 1994 Nov;55(5):349-52.
149. LeBlanc A, Schneider V, Krebs J, Evans H, Jhingran S, Johnson P. Spinal bone mineral after 5 weeks of bed rest. *Calcif Tissue Int*. 1987 Nov;41(5):259-61.
150. Tavassoli M. Medical problems of space flight. *Am J Med*. 1986 Nov;81(5):850-4.
151. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummunigs EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:353-6.

152. Aparicio LF, Jurkovic M, DeLullo J. Decreased bone density in ambulatory patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2002;22:179-81.
153. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20:71-4.
154. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med* 2000;160:2917-22.
155. Esbjorner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmes M. Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:1127-30.
156. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F., Moranti L. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy *Osteoporos Int* 14: 761-767, 2003.
157. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:293-7.
158. Patel MS, Rubin LA, Cole DEC. Genetic determinants of osteoporosis. In Henderson JE, Goltzman D (editors). *The osteoporosis primer*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000:131-46.
159. Nyquist F, Gardsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O. Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to occurrence of fracture in men: a prospective population-based study. *Bone* 1998;22:147-51.
160. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:918-24.
161. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:255-63.
162. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Fifth edition.
163. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC 1998 Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81:1804-1809.
164. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2002 Sep 17;137(6):526-8.
165. Mazess RB: On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982; 165: 239-52.
166. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL et al: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981; 67: 328-35.
167. Kanders B, Dempster DW, Lindsay R: Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 145-9.
168. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al: Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-7.

169. Dawson-Hughes B, Fowler SE, Dalsky G, Gallagher C: Sodium excretion influences calcium homeostasis in elderly men and women. *J Nutr* 1996; 126: 2107-12.
170. Välimäki MJ, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C et al: Exercise, smoking and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. *BMJ* 1994; 309: 230-5.
171. Welten D, Kemper HCG, Post GB, van Staveren W: A meta-analysis of the effect of calcium and bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125: 2802-13.
172. Compston JE, Cooper C, Kanis JA: Bone densitometry in clinical practice. *BMJ* 1995; 310: 1507-10.
173. Kärkkäinen M, Ray C, Vanninen T, Lamberg-Allardt C: The effect of an habitual calcium intake on markers of calcium and bone metabolism. *Osteoporosis Int* 1996; 6 (suppl 1): 152.
174. McKane WR, Khosla S, Egan KS et al: Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid hormone function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1699-703.
175. Laitinen K, Välimäki M: Bone and the „Comforts of life“. *Ann Med* 1993; 25: 413-25.
176. Hopper JL, Seeman E: The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 30: 387-92.
177. Law MR, Hackshaw AK: A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-6.
178. Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med.* 1985 Jul;103(1):42-8.
179. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amanda C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism.* 1987 Apr;36(4):322-6.
180. Schnitzler CM, Solomon L. Bone changes after alcohol abuse. *S Afr Med J.* 1984 Nov 10;66(19):730-4.
181. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med.* 1989 Mar;86(3):282-8.
182. Long RG, Meinhard E, Skinner RK, Varghese Z, Wills MR, Sherlock S. Clinical, biochemical, and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut.* 1978 Feb;19(2):85-90.
183. Turner RT, Greene VS, Bell NH. Demonstration that ethanol inhibits bone matrix synthesis and mineralization in the rat. *J Bone Miner Res.* 1987 Feb;2(1):61-6.
184. Bikle DD. Effects of alcohol abuse on bone. *Compr Ther.* 1988 Feb;14(2):16-20.

DENSITOMETRIA OSSEA IN ETÀ EVOLUTIVA

INTRODUZIONE

Diverse evidenze cliniche hanno documentato che l'osteopenia, cioè quella condizione caratterizzata, in senso generale, da una riduzione dei valori di densità minerale ossea, colpisce non solo l'adulto ma anche il bambino e l'adolescente. L'osteopenia può associarsi, con vari meccanismi, a diverse condizioni patologiche (1 - 4). La diagnosi di osteopenia, oltre che su criteri clinici, deve basarsi su un'accurata valutazione della densità minerale ossea mediante metodiche densitometriche. Infatti, l'impiego di queste metodiche può consentire di individuare riduzioni del contenuto minerale osseo anche di lieve entità, intorno al 3 - 4%; al contrario, il comune esame radiografico, oltre a non fornire dati quantitativi sui valori della massa ossea, risulta poco accurato in quanto è in grado di rilevare una riduzione del contenuto minerale osseo solo quando questo è diminuito almeno del 30% (5).

Tuttavia, l'interpretazione clinica dei risultati della densitometria ossea nel bambino e nell'adolescente deve essere eseguita in modo molto accurato tenendo presenti le caratteristiche specifiche delle diverse metodiche densitometriche per ridurre il rischio di un eccesso o di un difetto di diagnosi di osteopenia (6)

Caratteristiche delle principali tecniche densitometriche utilizzate in età pediatrica

Le caratteristiche delle principali tecniche densitometriche usualmente utilizzate per la valutazione della densità minerale ossea nel bambino e nell'adolescente sono riportate in tabella 1. Nessuna delle tecniche densitometriche attualmente disponibili è la migliore in assoluto poiché ognuna presenta alcuni vantaggi o svantaggi che sono legati alle caratteristiche fisiche della tecnica stessa e alla sua applicazione in un soggetto in fase di crescita.

La metodica attualmente più utilizzata, sia nell'adulto che nel bambino e nell'adolescente, è la densitometria a doppio raggio-x (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA) per la bassa dose radiante, la breve durata dell'esame (7) e l'ampia diffusione sul territorio nazionale. Inoltre, sono disponibili in letteratura i valori di riferimento per l'età evolutiva per quanto riguarda le sedi scheletriche più frequentemente valutate (vertebre lombari e collo femorale) (8). I valori di riferimento per la popolazione pediatrica italiana ottenuti con le varie apparecchiature DXA (i

valori normali di riferimento variano in relazione al produttore dell'apparecchiatura) sono attualmente molto scarsi. Per quanto riguarda l'apparecchiatura DXA di una casa produttrice sono stati recentemente realizzati i valori di normalità della densità minerale ossea vertebrale, corretta sia per l'area che il volume osseo, per la popolazione pediatrica italiana da 4 a 18 anni (9).

Una metodica che in questi ultimi anni ha avuto un interesse sempre maggiore in pediatria, data l'assenza dell'uso di radiazioni ionizzanti, è la densitometria ossea ad ultrasuoni (*quantitative ultrasound*, QUS). Le tecniche ad ultrasuoni si basano sulla misura del grado di attenuazione (*broadband ultrasound attenuation*, BUA) o della velocità degli ultrasuoni (*speed of sound*, SOS; *amplitude-dependent speed of sound*, AD-SoS; *bone transmission time*, BTT) durante l'attraversamento in senso trasversale del segmento osseo in esame (es. falangi della mano, calcagno) oppure sulla misura della velocità dell'onda ultrasonica dopo trasmissione lungo l'asse longitudinale dell'osso esaminato (es. porzione mediale della tibia). Date le caratteristiche fisiche degli ultrasuoni queste metodiche possono fornire utili informazioni, non solo sulla densità, ma anche sulla struttura ossea e sulle proprietà meccaniche del segmento osseo in esame (10, 11). Le metodiche ad ultrasuoni mostrano caratteristiche specifiche in relazione ai parametri esaminati, alle modalità di acquisizione dei dati, alla sede scheletrica di valutazione e alla ditta produttrice. Questi fattori rendono completamente diverse tra loro le varie metodiche di ultrasonografia ossea. Sono disponibili i valori di riferimento per le misurazioni a livello delle falangi della mano, del calcagno e della tibia per le varie fasce di età dell'infanzia e dell'adolescenza (8), ma i valori di riferimento ottenuti nella popolazione italiana sono attualmente disponibili soltanto per l'ultrasonografia ossea falangea (12, 13).

Le tecniche densitometriche a singolo (*single-photon absorptiometry*, SPA) e a doppio raggio fotonico (*dual-photon absorptiometry*, DPA) sono ormai poco utilizzate nella pratica clinica essendo state sostituite dalla DXA. La tomografia computerizzata quantitativa (*quantitative computed tomography*, QCT) della colonna vertebrale, seppur molto precisa poiché misura la densità minerale ossea volumetrica, è una metodica improponibile nel bambino e nell'adolescente per l'elevata dose radiante a cui viene esposto il soggetto (200 -1000 μ Sv) (7). La tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT), che misura la densità minerale ossea volumetrica a livello del radio e sull'ulna, utilizza invece una dose radiante molto bassa (7, 14). Tuttavia, i valori di riferimento per la popolazione normale ed i risultati

dell'applicazione clinica nelle patologie del metabolismo minerale ed osseo sono attualmente molto scarsi. Inoltre, la disponibilità delle apparecchiature sul territorio nazionale è ancora molto limitata.

In sintesi, le tecniche attualmente impiegate per la valutazione della densità minerale ossea in età pediatrica sono rappresentate essenzialmente dalla DXA con misurazione del segmento lombare della colonna vertebrale e, più raramente, del collo femorale, e la QUS con misurazione a livello delle falangi della mano o del calcagno. Tali metodiche non sono alternative una all'altra, bensì forniscono valutazioni complementari tra loro sulla base delle caratteristiche fisiche specifiche di ciascuna tecnica.

Definizione di osteopenia nel bambino e nell'adolescente

L'OMS definisce *osteopenia* quella condizione caratterizzata da una riduzione della densità minerale ossea compresa tra -1 e -2.5 ds rispetto al valore medio trovato nelle giovani donne adulte (t-score), che corrisponde al valore medio del picco di massa ossea) ed *osteoporosi* una riduzione della densità minerale ossea di oltre 2.5 ds rispetto a questo parametro. Viene definita *osteoporosi grave* quella condizione nella quale una riduzione della densità minerale ossea di oltre 2.5 ds rispetto al valore medio del picco si associa ad una o più fratture (15, 16). Questi criteri sono validi soltanto per la donna di origine caucasica in post-menopausa e non possono pertanto essere applicati al bambino e all'adolescente in quanto non sono disponibili dati, ottenuti su ampie popolazioni di individui, sulla correlazione esistente tra valori di densità minerale ossea e rischio di frattura in soggetti in età evolutiva (3, 17 - 20). Inoltre, non è stata ancora universalmente codificata la definizione di osteopenia o osteoporosi per quanto riguarda l'età evolutiva.

Nel bambino e nell'adolescente una riduzione dei valori di densità minerale ossea di oltre 2 ds rispetto alla media per l'età ed il sesso potrebbe essere considerata patologica, analogamente a come viene normalmente fatto nella pratica clinica per i vari parametri auxologici (3, 18 - 20). Tuttavia, oltre all'età, altre variabili come la razza, la statura, il peso e lo stadio puberale, potrebbero interferire sensibilmente sui valori di riferimento.

Quindi, almeno fino a quando non saranno disponibili dati clinici più accurati, l'osteopenia dell'età evolutiva potrebbe essere definita, sulla base dell'esame densitometrico (eseguito con qualsiasi metodica), come una condizione caratterizzata da valori di densità minerale ossea al di sotto di 2 ds rispetto al

valore medio per l'età e il sesso [$z\text{-score} = (\text{valore del paziente in esame} - \text{media di riferimento per età e sesso}) / \text{ds della media di riferimento per età e sesso}$] (3, 18 - 20). Tale riduzione della densità minerale ossea può associarsi o meno a fratture.

Valutazione della densità minerale ossea: indicazioni pediatriche

Le principali condizioni patologiche del bambino e dell'adolescente nelle quali è stata riportata la possibile associazione di osteopenia sono riportate in tabella 2. Più frequentemente l'osteopenia si associa ad alcune malattie endocrine, all'uso cronico di alcuni farmaci, in particolare dei corticosteroidi, ad alterazioni nutrizionali, disordini metabolici, immobilizzazione/scarso uso o a malattie croniche (1 - 3, 21 - 23). La diagnosi di osteoporosi idiopatica giovanile si basa sulla esclusione di tutte le cause conosciute di osteopenia; in particolare, questa rara condizione deve essere differenziata dalle forme lievi di osteogenesi imperfetta (24 - 26).

In generale, tutti i pazienti affetti da condizioni patologiche che possono determinare un danno a carico del metabolismo minerale e osseo dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione della densità minerale ossea. Inoltre, l'osteopenia può essere anche un reperto occasionale rilevato mediante un esame radiografico eseguito, ad esempio, per un trauma scheletrico. L'insorgenza di fratture recidivanti, soprattutto se spontanee o determinate da traumi minimi, rappresenta un'altra indicazione importante ad eseguire una valutazione densitometrica.

Applicazione clinica della densitometria ossea

L'applicazione clinica della densitometria ossea nel bambino e nell'adolescente deve tenere in considerazione alcuni fattori, legati alla metodica utilizzata e all'anatomia del segmento osseo esaminato, che possono essere fonte di errore, anche sensibile, nell'interpretazione dei risultati:

- I valori di riferimento più appropriati per la comparazione con quelli misurati nel soggetto in esame sono, senza dubbio, quelli ottenuti localmente utilizzando la stessa apparecchiatura densitometrica. Se questi non sono disponibili possono essere utilizzati valori di riferimento della letteratura, purchè essi siano stati acquisiti in modo analogo e le popolazioni esaminate siano compatibili con quella del soggetto in esame.
- Non è possibile confrontare i valori di densità minerale ossea di un bambino o di un adolescente con quelli di riferimento per l'età adulta, utilizzando quindi il valore del T-score, cioè la deviazione standard calcolata rispetto al valore di

picco di densità minerale ossea (3, 18 - 20, 27). Nel bambino e nell'adolescente i valori di densità minerale ossea devono essere espressi invece in Z-score, cioè utilizzando la deviazione standard calcolata rispetto al valore medio per l'età ed il sesso (18 - 20). Questo criterio deve essere ritenuto valido per tutte le metodiche densitometriche applicate al bambino e all'adolescente.

- I valori ottenuti con una tecnica densitometrica non possono essere comparati con quelli acquisiti con un'altra tecnica. Inoltre, per quanto riguarda la DXA, i valori ottenuti con una determinata apparecchiatura non possono essere comparati con i valori di riferimento ottenuti con la stessa tecnica ma con apparecchi di produttori diversi (8, 19, 27).
- I valori di densità minerale ossea ottenuti mediante una tecnica bi-dimensionale, come la DXA, dovrebbero essere corretti, almeno in parte, per le dimensioni del segmento osseo esaminato, poiché queste, che sono in relazione con le caratteristiche auxologiche del soggetto, influiscono sensibilmente sulla stima dei valori di densità minerale ossea (28 - 32). Infatti, i valori di densità minerale ossea possono risultare artificialmente sovrastimati nei bambini di alta statura e con grandi dimensioni ossee e, al contrario, sottostimati nei bambini di bassa statura e piccole dimensioni ossee (32). La mancata considerazione degli effetti delle dimensioni ossee sulla stima dei valori di densità minerale ossea può determinare un erroneo inquadramento diagnostico e un trattamento inadeguato del soggetto in esame (6). Per ridurre l'interferenza delle dimensioni ossee sulla stima dei valori di densità minerale ossea vertebrale e del collo femorale misurati con la DXA sono stati proposti alcuni sistemi correttivi. Tra questi, i metodi maggiormente utilizzati sono rappresentati dalla correzione dei valori della densità minerale ossea per l'età ossea (33), il volume osseo del segmento scheletrico esaminato stimato mediante formula matematica sulla base di alcuni indici dimensionali forniti dalla apparecchiatura stessa (28 - 32), e la normalizzazione per l'area del segmento osseo esaminato, la statura, lo stadio puberale o la massa magra (34, 35). Tuttavia, nessuno dei sistemi correttivi proposti sembra risolvere completamente il problema dell'interferenza delle dimensioni ossee sul calcolo della densità minerale ossea.

- Per una corretta interpretazione dei risultati densitometrici è importante escludere la presenza di alterazioni scheletriche (es. esiti di fratture, anomalie morfologiche congenite o acquisite) nella sede in cui viene effettuata la misurazione, poiché queste possono influenzare i risultati (3, 27). In questi casi è utile eseguire un preliminare esame radiologico (oppure esaminare esami radiologici eseguiti in precedenza) nella stessa sede scheletrica in cui verrà misurata la densità minerale ossea per escludere eventuali fattori confondenti.

Impiego della densitometria ossea nelle valutazioni longitudinali

Oltre ad avere un significato diagnostico, la densitometria ossea è utile per monitorare nel tempo gli effetti di una eventuale terapia per la cura della ridotta densità minerale ossea. Per quanto riguarda gli intervalli tra un esame densitometrico e l'altro bisogna considerare che le variazioni della densità minerale ossea avvengono piuttosto lentamente in quanto un ciclo di rimodellamento osseo richiede un periodo di circa 4 mesi dal suo inizio al suo completamento (36). Pertanto, la valutazione della densità minerale ossea a intervalli inferiori ai 4 mesi ha uno scarso significato clinico. Una valutazione densitometrica a intervalli di 6 mesi può trovare indicazione in tutte le forme di osteopenia rapidamente ingravescenti, come ad esempio nei pazienti sottoposti a trattamento cronico e/o ad alte dosi di corticosteroidi o in trattamento con chemioterapici, nei malassorbimenti intestinali, nelle condizioni di grave malnutrizione, o per esaminare le variazioni della densità minerale ossea a breve termine in un soggetto affetto da osteopenia in trattamento farmacologico. In generale, comunque, nel paziente cronico, è sufficiente una valutazione della densità minerale ossea ogni 12 - 24 mesi.

Nelle valutazioni longitudinali della densità minerale ossea è opportuno, per evitare errori di interpretazione, utilizzare la stessa metodica e la stessa apparecchiatura che è stata impiegata alla diagnosi o alla prima valutazione densitometrica (27, 37). Inoltre, nell'interpretazione dei risultati devono essere considerate eventuali variazioni della composizione corporea che sono avvenute durante le valutazioni densitometriche e che possono influenzare, anche sensibilmente, i valori della densità minerale ossea, come può accadere nei soggetti obesi durante il dimagrimento o in pazienti affetti da anoressia nervosa durante la fase di recupero ponderale (27, 37).

Errori di riposizionamento del segmento osseo in cui vengono effettuate le successive misurazioni della densità minerale ossea o l'esecuzione dell'esame utilizzando differenti modalità di scansione possono portare ad una non corretta interpretazione dei risultati (36, 38). E' quindi opportuno che il personale addetto alla densitometria ossea sia adeguatamente preparato per l'applicazione della densitometria in campo pediatrico.

Conclusioni

L'osteopenia è una condizione che, attraverso diversi meccanismi patogenetici, colpisce non solo l'adulto ma anche il bambino e l'adolescente.

La densitometria ossea, insieme ai dati anamnestici e all'esame clinico, può consentire di diagnosticare una condizione di osteopenia e di effettuare un programma di prevenzione dell'osteoporosi dell'età adulta. I criteri per la diagnosi densitometrica di osteopenia nel bambino e nell'adolescente sono diversi da quelli utilizzati nell'adulto i quali non possono essere automaticamente trasferiti al soggetto in età evolutiva.

La misurazione della densità minerale ossea nel bambino e nell'adolescente e l'interpretazione clinica dei risultati richiedono la presenza di personale specializzato con provata esperienza sull'applicazione clinica della densitometria ossea in età evolutiva.

Tabella 1. Caratteristiche delle principali tecniche densitometriche per l'utilizzo in età evolutiva.

TECNICA	Sito di misurazione	Componente ossea misurata	Precisione, %	Accuratezza, %	ED, \square Sv	Durata esame, min
Singolo raggio fotonico (SPA)	radio	corticale e trabecolare integrata	1 - 3	5 - 8	1 - 50	3 - 5
Doppio raggio-x* (DXA)	vertebre lombari, collo femore, radio, corpo <i>in toto</i>	corticale e trabecolare integrata	1 - 3	4 - 8	0.08 - 4.6°	2 - 5°
Tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT)	radio/ulna	corticale e trabecolare separate	1 - 3	5 - 8§	< 2	3 - 5
Ultrasonografia quantitativa (QUS)	falangi della mano, calcagno, tibia	corticale e trabecolare integrata	0.4 - 4	-	Nessuna	5

Tra parentesi è riportata l'abbreviazione comunemente impiegata.

**Metodi "pencil beam".*

Per i metodi "fan beam" il tempo di scansione è di 10-30 sec. con ED (dose radiante effettiva) 6.7-31 μ Sv (7, 14).

°colonna lombare e femore.

§Limiti riferiti alla BMD volumetrica corticale e trabecolare.

Tabella 2: Principali condizioni di osteopenia nel bambino e nell'adolescente

<i>Malattie endocrine</i>	<i>Iatrogene</i>	<i>Difetti genetici</i>	<i>Malattie cromosomiche</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Ipogonadismo - Sindrome da insensibilità agli estrogeni - Sindrome da insensibilità agli androgeni - Deficit di ormone della crescita - Panipopituitarismo - Iperteroidismo - Sindrome di Cushing - Iperparatiroidismo primitivo - Sindrome di McCune Albright 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroidi - Anticonvulsivanti - Chemioterapici - Analoghi del GnRH - Dosi elevate di L-tiroxina - Terapia antiretrovirale in pazienti HIV positivi - Anticoagulanti 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteogenesi imperfetta - Omocistinuria - Sindrome di Marfan - Sindrome di Ehlers-Danlos - Sindrome di Menkes - Intolleranza alle proteine con lisinuria - Fenilchetonuria - Malattia di Gaucher - Fibrosi cistica 	<ul style="list-style-type: none"> - Sindrome di Turner - Sindrome di Klinefelter
<i>Alterazioni nutrizionali</i>	<i>Malattie croniche</i>	<i>Malattie maligne</i>	<i>Miscellanea</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Anoressia nervosa - Intolleranza al latte - Carenza di calcio, rame - Diete vegetariane - Malnutrizione - Carenza di vitamina C, K, - Nutrizione parenterale totale - Eccessivo consumo di bevande a base di cola 	<ul style="list-style-type: none"> - Reumatiche (artrite giovanile idiopatica, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite) - Renali (insufficienza renale cronica, acidosi tubulare renale, ipercalciuria idiopatica) - Infiammatorie intestinali (malattia di Crohn, colite ulcerosa) - Epato-biliari (forme colestatiche) - Cardiache (insufficienza cardiaca congestizia) - Ematologiche (talassemia, emocromatosi ereditaria, emofilia A, anemia a cellule falciformi) - Immunologiche (mastocitosi sistemica, sindrome da iper-IgE) 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia - Linfoma - Tumori solidi 	<ul style="list-style-type: none"> - Immobilizzazione-scarso uso - Intensa attività fisica - Post-trapianto - Morbo di Paget giovanile - Ipofofosfatasia - Malattie osteolitiche - Malattia di Rett - Osteoporosi idiopatica giovanile

BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 245-50.
2. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 12: 817-32.
3. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 12: 833-59.
4. Apkon SD. Osteoporosis in children who have disabilities. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2002; 13: 839-55.
5. Jergas M, Genant HK. Radiology of osteoporosis. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism-5th Ed.* Washington, American Society for Bone and Mineral Research, 2003: 195-212.
6. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999; 135: 182-8.
7. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot* 1999; 50: 215-36.
8. Baroncelli GI, Bertelloni S, Saggese G. Valori densitometrici di riferimento. In: Greggio NA, Rigon F, Zacchello F, Eds. *Osteopatie pediatriche emergenti: fisiopatologia, clinica e terapia.* Padova, Piccin, 2003; 267-73.
9. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Galli L, Vanacore T, Saggese G. Normal values of lumbar bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry (Lunar Co.) in italian children and adolescents. Third International Conference on Children's Bone Health, Sorrento, May 11 - 14, 2005 (Abstract).
10. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707-30.
11. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997; 7: 7-22.
12. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, De Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanxes of the hand in healthy subjects aged 3-21 years. *Pediatr Res* 2001; 49: 713-8.
13. Vignolo M, Brignone A, Mascagni A, Ravera G, Biasotti B, Aicardi G. Influence of age, sex, and growth variables on phalangeal quantitative ultrasound measures: a study in healthy children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 681-8.

14. Schonau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 420-9.
15. Lindsay R, Meunier PJ. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8 (Suppl. 4): S1-S88.
16. Brown JP, Josse RG, on behalf of Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167 (Suppl. 10): S1-S34.
17. Taback SP. Osteoporosis in children: 2002 guidelines do not apply. *CMAJ* 2003; 168: 675-6.
18. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, Downs RW Jr; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3651-5.
19. The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004; 7: 17-26.
20. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, Schmeer P, Prince RL, El-Hajj Fuleihan G, Hans D. Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2004; 15: 779-84.
21. Orlic ZC, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998; 2: 79-92.
22. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
23. Arikoski P, Voutilainen R, Kroger H. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 343-53.
24. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 68-77.
25. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 409-12.
26. Norman ME. Juvenile osteoporosis. Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism-5th Ed.* Washington, American Society for Bone and Mineral Research, 2003: 382-6.
27. Fewtrell MS, on behalf of British Paediatric and Adolescent Bone group. Bone densitometry in children assessed by dual X-ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795-8.

28. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
29. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 137-145.
30. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1586-90.
31. Boot AM, De Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 57-62.
32. Baroncelli GI, Saggese G. Critical ages and stages of puberty in the accumulation of spinal and femoral bone mass: the validity of bone mass measurements. *Horm Res* 2000; 51 (Suppl 1): 2-8.
33. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Measurement of volumetric bone mineral density accurately determines degree of lumbar undermineralization in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3150-4.
34. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 837-42.
35. Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FD, Evans WD, Webb DK, Gregory JW. Measured and predicted bone mineral content in healthy boys and girls aged 6-18 years: adjustment for body size and puberty. *Acta Paediatr* 1998; 87: 244-9.
36. Schoenau E, Saggese G, Peter F, Baroncelli GI, Shaw NJ, Crabtree NJ, Zadik Z, Neu CM, Noordam C, Radetti G, Hochberg Z. From bone biology to bone analysis. *Horm Res* 2004; 61: 257-69.
37. Bachrach LK. Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 983-8.
38. Watts NB. Fundamentals and pitfalls on bone densitometry using dual energy x-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int* 2004; 15: 847-54.

TECNICHE DENSITOMETRICHE

CENNI STORICI e TECNOLOGICI

La Densitometria Ossea nasce all'inizio degli anni sessanta come assorbimetria a singolo raggio fotonico (SPA) a livello del radio e successivamente ha evoluzione tecnologica come assorbimetria a doppio raggio fotonico (DPA) (a livello del radio, della colonna vertebrale, dell'anca e dello scheletro in toto) e come tomografia computerizzata quantitativa (QCT) dell'osso trabecolare (a livello dei corpi delle vertebre lombari)(1-4). Tuttavia la tecnica che più di ogni altra è stata responsabile della recente rapida crescita delle applicazioni cliniche della densitometria ossea è l'assorbimetria a doppio raggio X (DXA)(5). Rispetto alla DPA, la DXA consente una migliore precisione, tempi di scansione più brevi e una calibrazione più stabile (6). Rispetto alla QCT essa ha una precisione migliore, comporta una minore dose di radiazioni per il paziente ed ha un costo inferiore (7).

Il principio fondamentale che è alla base della densitometria a doppio raggio è la misurazione della attenuazione (maggiore nei tessuti più densi) dei raggi provenienti da due diverse fonti di energia, ciò permette di quantizzare le masse di due tipi di tessuto (in questo caso l'osso e il tessuto molle). Nella tecnica DPA, usata inizialmente, si usava una fonte di radionuclidi Gd/153, con due emissioni a 44 e 103 keV. Ad energie fotoniche superiori a 100 keV si hanno poche differenze nell'attenuazione da parte del tessuto osseo e dei tessuti molli e le misurazioni della trasmissione rispecchiano la massa totale di tessuto. Energie fotoniche di circa 40 keV sono ideali per il fascio a bassa energia, perché vi è un buon contrasto fra osso e tessuto molle senza eccessiva attenuazione del segnale che raggiunge il rivelatore. La sostituzione della fonte di Gd-153 con un tubo a raggi X ha migliorato le prestazioni dei densitometri ossei a doppio raggio fotonico combinando un elevato flusso con le piccole dimensioni del tubo a raggi X. La disponibilità di un fascio di radiazione intenso e ristretto ha ridotto il tempo di scansione e migliorato la definizione dell'immagine e ha permesso un concomitante incremento di precisione.

Gli scanner di alcune case produttrici utilizzano l'assorbimento in un filtro di terre rare per dividere il fascio di raggi X in componenti a bassa e ad alta energia che imitano le emissioni provenienti da Gd-153. I sistemi di DPX dell'una hanno un

filtro di cerio e usano l'analisi dell'altezza pulsata per distinguere i raggi X a bassa e ad alta energia. I sistemi dell'altra utilizzano un filtro di samario e separano i rilevatori di energia alta e bassa. Negli scanner del QDR di una casa costruttrice il fascio di raggi X a doppia energia è generato commutando il generatore HV fra 70 e 140 kvp durante mezzi cicli alternati dell'alimentazione di corrente, una ruota girevole che contiene filtri equivalenti all'osso e ai tessuti molli calibra la scansione pixel per pixel.

La prima generazione di scanner DXA utilizzava un fascio sottile accoppiato ad un solo rilevatore nel braccio di scansione. Un importante sviluppo della tecnologia della DXA è stata l'introduzione di scanner con un fascio a ventaglio accoppiato ad un rilevatore lineare. Gli esami con fasci a ventaglio vengono acquisiti dal braccio di scansione che esegue un solo passaggio attraverso il paziente invece della scansione bidimensionale necessaria per la geometria a fascio sottile. Di conseguenza, i tempi di scansione sono significativamente abbreviati. Una serie di studi ha dimostrato l'equivalenza delle misurazioni della BMD mediante fascio sottile e a ventaglio (8). Tuttavia, a causa della geometria del fascio a ventaglio, le misurazioni dell'area proiettata e del contenuto minerale osseo (BMC) sono sensibili all'altezza delle sedi di misurazione al di sopra del tavolo di scansione.

Quando si usava la scansione con DPA, una sola scansione richiedeva 20-30 minuti e un esame completo della colonna vertebrale e dell'anca richiedeva un'ora. I primi sistemi di DXA a fascio sottile riducevano i tempi di scansione a 5-10 minuti e aumentavano la resa a due pazienti l'ora. Oggi l'ultima generazione di sistemi a fascio a ventaglio, eseguono singole scansioni in 15-30 secondi e permettono di studiare fino a quattro pazienti all'ora. Un esame più rapido dei pazienti è uno dei principali vantaggi dei nuovi sviluppi della tecnologia DXA. Un altro significativo miglioramento è costituito da una migliore definizione dell'immagine che consente un'identificazione più facile della struttura vertebrale unitamente agli artefatti dovuti a patologia degenerativa che sono un limite significativo della DXA convenzionale. Grazie all'introduzione dei sistemi più recenti con elevata risoluzione e brevi tempi di scansione, si è stati in grado di produrre immagini laterali della colonna vertebrale che facilitano l'identificazione delle fratture vertebrali (morfometria vertebrale).

DEFINIZIONE “DENSITOMETRICA” DELL’OSTEOPOROSI

La definizione di osteoporosi si basa su tre punti (9,10,11) :

- 1) Riduzione della massa ossea.
- 2) Deterioramento della microarchitettura (diminuzione del numero di interconnessioni trabecolari).
- 3) Aumento della fragilità con maggior rischio di frattura.

Questa definizione include il concetto importante che il paziente con maggior rischio di frattura può essere identificato sulla base di indagini non invasive che valutino la massa ossea, l’integrità dell’architettura dell’osso e la sua mineralizzazione.

Di fatto la possibilità di una valutazione specificamente qualitativa dell’osso è al momento solo oggetto di ricerca (TAC, RMN, valutazione frattalica). A tal riguardo la metodica ultrasonometrica ha notevoli potenzialità, ma devono esserne meglio definiti e studiati i parametri più caratteristici della qualità dell’osso. Una bassa massa ossea viene pertanto riconosciuta correntemente come il più importante fattore predittivo del rischio di frattura (12). L’indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale, che giustifica il 60-80% della resistenza meccanica dell’osso. Quest’ultima risulta anche correlata ad altre caratteristiche dell’osso quali la microarchitettura, il metabolismo e la conformazione geometrica.

Per l’OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione del risultato densitometrico raffrontato a quello medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso (Picco di massa ossea). L’unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score) o dal valore medio di massa ossea dei soggetti di pari età e sesso (Z-score) . È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T-score < -2.5 SD, che secondo l’OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi.

T-score	Diagnosi
> -1	NORMALE
-1 a -2.5	OSTEOPENIA
< -2.5	OSTEOPOROSI
< -2.5 con frattura osteoporotica	OSTEOPOROSI CONCLAMATA

Definizioni diagnostiche secondo i valori densitometrici in T-score (12,13)

La densitometria ossea rappresenta, quindi, il test diagnostico di osteoporosi e di valutazione del rischio di frattura come la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e quindi il rischio di ictus. Trattasi tuttavia solo di una diagnosi densitometrica che solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale può o meno tradursi in diagnosi clinica.

La soglia diagnostica in T-score non coincide con la soglia terapeutica poiché altri fattori scheletrici ed extrascheletrici condizionano il rischio di frattura del singolo soggetto e la decisione di intraprendere o meno un trattamento.

RAPPORTI FRA MASSA OSSEA E FRATTURE

Una demineralizzazione superiore a 2,5 SD rispetto a quella media dei giovani adulti determina una impennata del rischio di frattura a tal punto che, in modo eccessivamente schematico ma efficace, tale demineralizzazione è stata identificata con la malattia osteoporosi, è stata distinta dall'osteopenia che non è un'entità nosologica riconosciuta, ed ha determinato la definizione altrettanto schematica della *soglia di frattura*.

Le basi di tutto ciò risalgono a prime valutazioni istomorfometriche (14) e cliniche in soggetti fratturati e non (15-17). Una limitazione nel definire una soglia per l'osteoporosi e per le fratture sta nel fatto che esiste un gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea, ma è altrettanto evidente che la relazione non è rettilinea bensì esponenziale (18). In particolare oltre una perdita di massa ossea di 2-2,5 SD si verifica che per ulteriori piccole perdite di minerale si hanno ampi incrementi del rischio di frattura. Ciò è determinato ovviamente dal subentrare di alterazioni architetturali e qualitative dell'osso legate alla frammentazione trabecolare.

Nel paziente anziano subentrano anche fattori non ossei individuali e fattori ambientali che aumentano il rischio di frattura e che riducono ulteriormente la predittività della densitometria nei riguardi delle fratture, soprattutto se sono già presenti fratture (19).

Molti dei dati sulla stima del rischio di frattura sono stati ottenuti dalla BMD misurata a livello assiale con la DXA. Bisogna comunque tener conto che la DXA del rachide e del femore non è attualmente disponibile in aree dove la densità di popolazione è bassa. In casi simili sono disponibili tecniche meno costose e più

facilmente trasportabili come l'ultrasonometria, la radiogrammetria, l'assorbimetria radiografica e l'assorbimetria a singolo fotone (SPA), ma per queste tecniche la relazione fra la riduzione della BMD in una sede periferica e l'incremento del rischio di frattura non è così ben conosciuta.

Esistono evidenze di I livello che la DXA (in considerazione dell'età) è il modo migliore per stimare il rischio di frattura nelle donne caucasiche in postmenopausa (20, 21).

Il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte (a seconda del sito di misurazione e del tipo di frattura) per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea. La misurazione della BMD del polso con la SPA è predittivo del rischio di frattura da fragilità sia per gli uomini che per le donne (22). Quando è stata monitorata per frattura una vasta popolazione di donne di razza bianca dopo la misurazione della BMD assiale e periferica, la BMD periferica è risultata predittiva del futuro rischio di frattura (23). Il rischio relativo di frattura del femore per una riduzione di 1 SD della BMD era identico per il "mid-radio" (RR 1.7), per il radio distale (1.8) e per il rachide lombare (RR 1.7). In questo stesso studio, il rischio relativo era più grande quando le valutazioni erano effettuate sul calcagno (RR 2.3) oppure sul femore (RR 3.0). In un altro studio (24), l'Odds Ratio (OR) per il rischio di deformità vertebrali era simile usando l'assorbimetria radiografica del metacarpo, la DXA del rachide lombare, l'SPA del radio, la DXA o la QUS del calcagno. Gli OR erano di 1.4-1.9 per 1 SD di riduzione BMD dopo correzione per l'età, e tutte le misurazioni fornivano utili informazioni sulla probabilità di insorgenza di deformità vertebrali .

Come è ovvio, il potere predittivo della BMD diminuisce man mano che passano gli anni dall'effettuazione dell'esame densitometrico (una BMD eseguita a 50 anni è più affidabile per il decennio fra 50 e 60 anni piuttosto che per il decennio fra 70 e 80 anni) e col subentrare di altri fattori di rischio come l'età e la presenza di una o più fratture. Pertanto si discute sulla durata della previsione densitometrica, ma si discute molto di più sul valore predittivo della densitometria eseguita nei pazienti più anziani.

La radiogrammetria è una misurazione geometrica delle dimensioni dell'osso effettuata su radiografie ad alta risoluzione. La recente introduzione di analisi computerizzate di immagini rx digitalizzate ha migliorato la precisione della radiologia tradizionale, rendendola confrontabile con la DXA e suggerendo un

possibile ruolo diagnostico per tali indagini là dove la tecnica DXA non è disponibile. La radiogrammetria si correla sia con i risultati DXA dello scheletro assiale che periferico (25). La radiogrammetria, in base a studi trasversali, fornisce informazioni sulla BMD e sul rischio di frattura del tutto simili a quelle ottenute utilizzando la SPA più che la tomografia computerizzata quantitativa (26). Non sono disponibili, comunque, dati che mettano in relazione la radiogrammetria computerizzata col rischio di frattura.

La BMD misurata tramite assorbimetria a raggi x delle falangi si correla con la BMD del segmento distale dell'avambraccio, del rachide e del femore prossimale (27).

QUALE TECNICA E QUALE SITO SCHELETRICO VALUTARE

Attualmente il gold-standard per la diagnosi densitometrica di osteoporosi è rappresentato dalla DXA del femore e della colonna lombare. Il valore predittivo del rischio di frattura è più elevato se si misura il sito specifico. La valutazione del "total body", meno sensibile, anche se molto precisa, non è ancora stata validata per la diagnosi e per la valutazione del rischio di frattura.

Anche se in misura inferiore, la valutazione densitometrica a raggi X o ad ultrasuoni di siti periferici (polso, calcagno, falangi) è comunque predittiva di fratture in sedi scheletriche clinicamente più rilevanti, quali quelle vertebrali e di femore. Per la loro praticità ed il loro basso costo queste densitometrie periferiche potrebbero candidarsi come indagini di screening. Tuttavia mentre i metodi che misurano la densità ossea del rachide o del femore prossimale sono adatti a porre diagnosi di osteoporosi, la densitometria ossea periferica deve invece essere utilizzata solo per la stima del rischio di frattura e pertanto la diagnosi va poi confermata, se possibile, con una misurazione centrale.

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea postmenopausale o in corso di terapia cortisonica. Il sito lombare è, tuttavia, poco accurato in presenza di osteofiti vertebrali, calcificazioni extra-scheletriche o, paradossalmente, di esiti di frattura. Per questo motivo la valutazione della densità femorale si sta affermando come quella di riferimento non solo nei pazienti anziani, ma anche in soggetti più giovani con patologie del rachide. Per il femore (soprattutto a livello del collo e totale) sono presenti riferimenti di normalità più standardizzati

su popolazioni più numerose e quindi è più accurato il calcolo del T-score, anche in riferimento alle diverse case produttrici di densitometri.

Qualora la metodica DXA assiale non sia disponibile può essere giustificato il ricorso ad altre metodiche densitometriche, ma si devono tenere presenti le loro limitazioni di impiego. Nell'impossibilità o nell'attesa di eseguire una densitometria della colonna o del femore, in presenza di altri fattori di rischio per frattura, si può impostare un regime terapeutico anche sulla base del risultato di una densitometria periferica a raggi X o ad ultrasuoni.

MONITORAGGIO

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie, sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La ripetizione di esami nel tempo va riservata solo ai casi in cui la conoscenza delle variazioni di massa ossea può effettivamente modificare le decisioni cliniche nei confronti del singolo paziente.

Per trattamenti di dimostrata efficacia in termini di "evidence based medicine" la percentuale dei cosiddetti "non responders" è minima e spesso legata più alla limitata precisione delle metodiche che all'effettiva inefficacia della terapia; controlli ripetuti, specie se troppo frequenti, sono pertanto spesso inutili o possono essere addirittura fuorvianti.

Comunque, la perdita di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% all'anno e la maggior parte delle terapie portano ad un incremento della BMD dell'1-6% in 3 anni. Alla luce di questi piccoli cambiamenti, solo un test veramente preciso riuscirà ad individuare variazioni a breve termine. Una chiara conoscenza dell'interpretazione delle misurazioni sequenziali e dei principi statistici che sostanziano la loro interpretazione è necessaria per decidere se un cambiamento è clinicamente significativo e per evitare di interpretare come reali variazioni l'errore di precisione della metodica. Ciò porterà conseguentemente a stabilire l'intervallo minimo di tempo richiesto fra le misurazioni, al fine di ottenere una valutazione accurata della risposta al trattamento o della progressione della malattia.

Fattori umani (sia considerando l'operatore che il paziente) piuttosto che gli apparecchi sono usualmente la maggior fonte di variazioni del dato densitometrico.

Un programma di qualità, per monitorare la performance sia degli operatori che degli apparecchi, garantirà ottimi test e procedure appropriate (30, 31, 32).

Sono state messe a punto procedure per poter paragonare i risultati provenienti da differenti apparecchiature. Sebbene i risultati DXA provenienti da differenti apparecchi siano altamente correlati, i metodi non sono sufficientemente accurati per essere applicati al singolo paziente mentre sono adatti a studi su gruppi di pazienti, così come avviene nei trials clinici (33, 34). I risultati provenienti da apparecchi DXA dalla stessa casa produttrice e dello stesso modello possono evidenziare differenze significative di calibrazione. Anche dopo “cross” calibrazioni, l'errore di precisione fra le differenti apparecchiature è più grande dell'errore ottenuto quando viene utilizzata una singola apparecchiatura (35). Per cui nel monitoraggio dovrebbe essere usato lo stesso apparecchio per la misurazione basale e per quelle successive.

E' aperto il dibattito circa il modo di esprimere le variazioni delle misurazioni e la loro interpretazione. Una variazione può essere riportata come differenza assoluta nella densità ossea (g/cm^2) o come una variazione relativa (%), come più frequentemente è dato osservare. Alcune evidenze indicano che l'errore nelle misurazioni assolute è ugualmente grande (se non più grande) nei pazienti anziani e osteoporotici che nei pazienti giovani normali e che la differenza assoluta fra le misurazioni espresse in g/cm^2 può essere meglio utilizzata per determinare l'entità delle variazioni piuttosto che la differenza espressa in percentuale (36). La precisione della misura è influenzata dalle caratteristiche cliniche, dalla popolazione di appartenenza del paziente, dal sito di misurazione e dal tipo di apparecchio. Quando pazienti giovani con BMD normale sono studiati per ricerca, la variabilità a breve termine della BMD lombare misurata con la DXA è di circa l'1%. In una popolazione di anziani con una alta prevalenza di patologia e osteoporosi, questo valore può salire anche all' 1.7% (37). La variabilità a lungo termine è più grande (2-3%) ed è proprio questo valore che è più importante clinicamente. La variabilità del collo femore è più alta (sino al 3.2%) rispetto a quella del femore totale (sino a 2.5%) (38). Questo fa sì che non debbano essere accettate le stime di precisione fornite dalle case produttrici, che sono usualmente ottenute in condizioni ottimali che tipicamente sottostimano l'errore riscontrato nella pratica clinica. Ogni centro di densitometria dovrebbe determinare la precisione delle proprie misure in ogni segmento valutato nella propria popolazione di riferimento e dovrebbe usare quei dati sulla precisione per interpretare le variazioni riscontrate nel monitoraggio.

Metodi standardizzati per calcolare la precisione sono ben descritti (39, 40) e dovrebbero essere familiari nei centri di densitometria.

Considerata l'attuale precisione standardizzata (CVs) delle tecniche densitometriche un controllo è generalmente giustificato dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno.

La sede scheletrica di valutazione densitometrica preferenziale è quella ad elevata componente trabecolare, clinicamente rilevante e valutabile con la tecnica con la migliore precisione: DXA colonna. Specie dopo i 65 anni tuttavia gli incrementi densitometrici vertebrali possono essere dovuti al progredire della patologia artrosica o paradossalmente a fratture; in questi casi può essere più utile la valutazione del femore. Le densitometrie appendicolari (a raggi X od a US) e la DXA total body sono attualmente poco utili per il monitoraggio terapeutico perché per evidenziare variazioni certe nel singolo paziente richiedono intervalli di tempo troppo lunghi.

ULTRASONOGRAFIA OSSEA

Nel 1984 sono stati pubblicati i risultati di uno studio che, per la prima volta, utilizzava gli ultrasuoni per la misura dell'osso, in particolare del calcagno (Langton CM, 1984). Dopo circa cinque anni è stato commercializzato il primo apparecchio ad ultrasuoni: l'Achilles. Nel 1999 sono stati approvati dalla FDA i primi apparecchi ad ultrasuoni, ufficializzando il loro impiego tra le metodiche per la diagnosi dell'osteoporosi.

PARAMETRI ULTRASONOGRAFICI

L'onda ultrasonora, nell'attraversare un segmento osseo, causa, sia nella corticale che nella trabecolare, un'oscillazione delle microlamelle che modifica progressivamente la forma, l'intensità e la velocità di propagazione dell'onda stessa. Le leggi della fisica forniscono la relazione tra le proprietà meccaniche dell'osso, l'architettura ossea tridimensionale, la velocità e l'attenuazione delle onde ultrasonore trasmesse. Velocità e attenuazione sono infatti i parametri ultrasonografici che possono essere misurati.

La velocità di propagazione dell'onda ultrasonora (speed of sound, SOS), attraverso l'osso, è determinata dividendo lo spazio attraversato per il tempo di transito. La velocità che ne deriva è espressa in metri al secondo (m/s) e dipende dalle proprietà del mezzo attraverso cui si propagano le onde. La velocità può essere messa in relazione con le proprietà meccaniche del materiale attraversato, secondo l'equazione $SOS = (E/r)^{1/2}$, dove E rappresenta il modulo elastico ed r indica la densità ossea reale, cioè espressa in gr/cm^3 .

L'attenuazione di un fascio ultrasonografico non è altro che la perdita di energia dell'onda, per meccanismi di diffusione, dispersione, assorbimento nel momento in cui il fascio stesso attraversa l'osso, il midollo osseo e il tessuto molle. Il meccanismo principale di attenuazione nell'osso trabecolare è la dispersione, mentre l'assorbimento predomina nell'osso corticale. L'attenuazione viene in genere valutata come misura dipendente e direttamente proporzionale alla frequenza. Essendo l'osso, ed in particolare quello a prevalente struttura trabecolare come il calcagno, altamente attenuante, vengono in genere utilizzate frequenze

estremamente basse, comprese tra 0,1-0,6 M/Hz. L'attenuazione viene poi calcolata comparando lo spettro di ampiezza del segnale attraverso un materiale di riferimento, come l'acqua, con quello attraverso il segmento esaminato. L'attenuazione, espressa in dB/MHz, è ottenuta dalla regressione lineare della differenza dell'ampiezza degli spettri.

I PARAMETRI ULTRASONOGRAFICI DIPENDONO DALLA STRUTTURA?

L'onda ultrasonora non è altro che un'onda meccanica e la propagazione degli ultrasuoni, in teoria, può essere influenzata sia dalla struttura che dalla densità del mezzo attraversato. In vivo la correlazione tra ultrasuoni e BMD è risultata essere moderata, probabilmente come conseguenza di una serie di fattori, tra i quali giocano sicuramente un ruolo la presenza di tessuti molli, la diversità dei siti misurati con le due metodiche e le differenti caratteristiche di precisione e accuratezza della DXA e della QUS.

Anche se la correlazione tra DXA e QUS diventa più forte quando le misure vengono effettuate sugli stessi siti scheletrici e con la misura in vitro, è stato dimostrato, in campioni di osso bovino trabecolare misurati con le due metodiche a diversi stadi di demineralizzazione, come BUA decresca in maniera non lineare in relazione alla perdita di minerale osseo (Wu C, 1998): ad esempio, ad una riduzione del BMD del 50%, corrisponde una perdita di BUA del 25%.

Quindi alcune componenti della misura ottenuta con QUS non possono essere spiegate dalla sola densità, ma possono riflettere altre proprietà dell'osso.

Sappiamo come l'osso trabecolare sia altamente eterogeneo e anisotropico; i primi studi sul legame tra QUS e struttura si sono basati proprio sull'anisotropia. L'anisotropia implica che la struttura influenzi le proprietà acustiche indipendentemente dalla densità, dal momento che la densità volumetrica di un determinato campione è indipendente dalla direzione dell'asse di misura. Gluer e altri (Gluer CC, 1993) hanno misurato BUA e BMD nelle tre direzioni ortogonali in 10 campioni di osso trabecolare bovino, dimostrando come BUA mostrasse differenze significative tra le misure e riflettesse pertanto l'anisotropia dell'osso trabecolare. Risultati simili sono stati ottenuti successivamente anche per SOS (Nicholson P, 1998) e AD-SoS (Hans D, 1999).

Molti studi hanno valutato la relazione tra QUS e parametri strutturali valutati con istomorfometria. Primo tra tutti lo studio di Gluer e altri (Gluer CC 1994) che ha dimostrato come SOS fosse influenzato dalla separazione trabecolare e BUA fosse influenzato sia dalla separazione delle trabecole che dalla connettività. La differenza di alcuni parametri strutturali tra osso bovino e osso umano, potrebbe comunque non rendere correlabili all'osso umano i risultati ottenuti in vitro.

Altri lavori, effettuati su campioni di osso umano, hanno rilevato correlazioni moderate tra parametri QUS e struttura trabecolare, dimostrando come la velocità dipenda per oltre il 90% dalla densità dell'osso e quindi rifletta solo marginalmente proprietà strutturali (Hans D, 1999). Dati preliminari indicano inoltre una stretta associazione tra le dimensioni frattali, indici dell'architettura dell'osso trabecolare, e QUS (Hans D, 1999; Njeh CF, 2001).

L'ultimo punto da analizzare per valutare i rapporti tra QUS e struttura è dato dalla potenzialità degli ultrasuoni di darci informazioni sulla resistenza dell'osso. C'è un'ampia evidenza che documenta come i parametri ultrasonografici possano predire la robustezza dell'osso in vitro.

D'altra parte è stato dimostrato come la resistenza sia ampiamente determinata dalla densità. I parametri ultrasonografici predicono la robustezza dell'osso con accuratezza simile alla BMD, ciò suggerisce che non rappresentino una misura migliore della robustezza rispetto alla BMD (Njeh CF, 2001).

E' necessario inoltre tener presente che la maggior parte degli studi in vitro hanno utilizzato campioni di osso trabecolare, caratterizzati pertanto da elevata anisotropia. Per esempio, è noto come le vertebre possano presentare una elevata compressione trabecolare nella direzione supero-inferiore. Dal punto di vista clinico, invece, gli ultrasuoni vengono misurati in una sola direzione (medio-laterale) e le variazioni strutturali in questa direzione possono essere limitate.

In conclusione i parametri ultrasonografici possono fornire informazioni aggiuntive sulla struttura rispetto alla densitometria ossea, anche considerate le diverse caratteristiche di accuratezza e la discordanza biologica dei segmenti ossei studiati con le due modalità di misura.

APPARECCHI AD ULTRASUONI

Gli apparecchi ad ultrasuoni attualmente a disposizione per l'uso clinico sono numerosi e si differenziano l'uno dall'altro per il sito di misurazione, i parametri valutati e l'approccio tecnologico.

Un elenco degli apparecchi ad ultrasuoni più diffusi con alcune caratteristiche tecniche e di precisione è riportato nella Tabella 1. Tra i siti anatomici, che devono sempre rispondere a caratteristiche quali la facilità di accesso e la scarsa presenza di tessuti molli, quello maggiormente studiato è il calcagno che, essendo composto prevalentemente da osso trabecolare, e sottoposto allo stesso carico a cui è sottoposta la colonna vertebrale, costituisce un'ottima sede per lo studio ultrasonografico dell'osso.

La percentuale elevata di osso trabecolare, che presenta una maggiore velocità di turnover metabolico rispetto all'osso corticale, rende il calcagno un sito dove possono essere manifesti i cambiamenti metabolici prima che nelle sedi composte prevalentemente da osso corticale. Gli apparecchi che effettuano la misura a livello del calcagno si differenziano per la presenza di trasduttori fissi o mobili, per il mezzo di trasmissione (sistemi ad immersione con acqua, o a contatto con gel) e per i parametri misurati: SOS e/o BUA.

Per semplificare e rendere clinicamente meglio interpretabili i risultati ottenuti con parametri diversi, sono stati introdotti anche gli indici di combinazione da alcune ditte costruttrici, rispettivamente denominati Stiffness e QUI (quantitative ultrasound index), che non esprimono quindi altro che una combinazione matematica tra velocità e attenuazione. Alcuni degli apparecchi del calcagno utilizzano un sistema ad immagine, che consente una flessibilità nel posizionamento della regione di interesse all'interno del calcagno stesso. Altri siti scheletrici comunemente impiegati sono la falange, la tibia, il radio.

Per la misura a livello della falange, viene utilizzata una tecnica a trasmissione, che misura la velocità dell'onda ultrasonora calcolata nel momento in cui il segnale supera una soglia di ampiezza prestabilita (Amplitude Dependent Speed of Sound: AD-SOS); il primo apparecchio: DBM Sonic è stato sostituito da uno di nuova generazione: Bone Profiler, che permette anche l'esecuzione in automatico della misura.

Con questo strumento viene valutato anche l'UBPI, parametro che utilizza un algoritmo aggiornato per la valutazione della traccia grafica. L'UBPI è una sintesi matematica di tre parametri che descrivono le caratteristiche della traccia grafica: fast wave amplitude (FWA, mV), dynamic of ultrasound signal (SDy, mV/μs²) e bone transmission time (BTT, μs). L'FWA è l'ampiezza del primo picco e sembra esprimere in parte le proprietà elastiche del tessuto osseo; l'SDy esprime matematicamente la forma dei primi 2 picchi e sembra correlata alla omogeneità del tessuto osseo; il BTT è l'intervallo di tempo tra il primo segnale che supera la soglia e il momento in cui il segnale stesso raggiunge la velocità di 1700 m al secondo. Questo parametro esprime la quantità e la distribuzione del tessuto osseo corticale.

La zona di misurazione è la metafisi distale della falange prossimale delle ultime quattro dita della mano; il fatto che le superfici medio-laterali siano quasi parallele determina una riduzione della dispersione degli ultrasuoni.

Il sistema ad ultrasuoni che studia la tibia misura la velocità longitudinalmente lungo il terzo medio della porzione anteriore della tibia, dove prevale la componente corticale, utilizzando gel come mezzo di trasmissione.

Da qualche anno è in commercio anche un apparecchio multisito, che permette l'esecuzione della misura in numerosi siti scheletrici, come il radio, la falange, il calcagno, la rotula ed anche i processi spinosi posteriori del rachide e la cresta iliaca.

$$UBPI = 1/[1+\exp(-0.0018 SDy - 0.056 FWA - 1.1467 BTT + 3.03)]$$

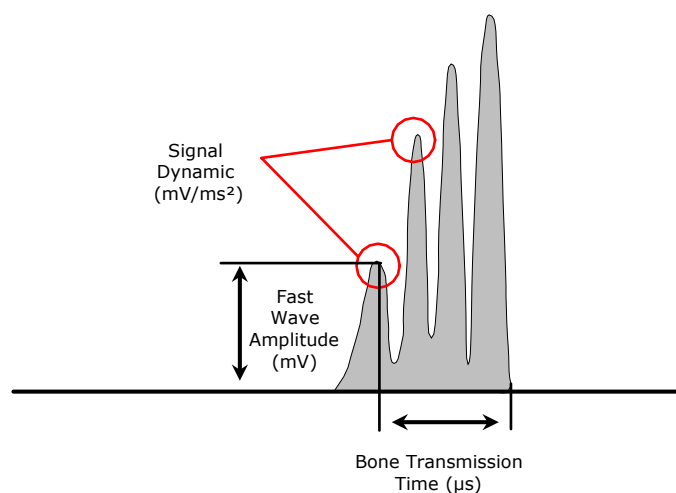


Figura 1. Fast wave amplitude (FWA), Signal dynamic (SDy) e Bone Trasmission Time(BTT), valutati alla falange con apparecchio Bone Profiler

A questo scopo l'apparecchio è dotato di una serie di sonde disegnate specificatamente per i diversi siti. Le sonde contengono un set di trasduttori, alcuni di questi trasmettono ed altri ricevono il fascio ultrasonografico che si propaga lungo l'osso con modalità assiale.

La trasmissione del segnale è determinata dalla legge di Snell: nel momento in cui dal tessuto molle entra nell'osso, il segnale viene refratto secondo un angolo critico che esprime il rapporto tra la velocità di attraversamento del tessuto molle e dell'osso.

Dopo che si è propagato lungo l'osso, il segnale riemerge con lo stesso angolo critico. Il tempo impiegato dal segnale per essere trasmesso e ricevuto dai trasduttori è utilizzato per calcolare la SOS.

L'apparecchio è pertanto in grado di eliminare l'effetto del tessuto molle, fornendo la misura della velocità reale attraverso l'osso.

Un punto cruciale per l'impiego di tutti gli apparecchi QUS nella valutazione dello stato osseo è l'applicazione di rigorosi programmi di controllo di qualità; i cambiamenti dei parametri QUS in relazione ad una patologia o indotti da un trattamento sono infatti modesti; diventa pertanto fondamentale la precisione, perché errori di procedura, malfunzionamenti o errori nell'analisi dei dati, anche se di scarsa entità, possono causare interferenze sostanziali.

E' inoltre fondamentale una preparazione adeguata dell'operatore: gli errori di posizionamento sono infatti una delle maggiori cause di imprecisione degli apparecchi QUS.

Numerosi studi sono stati effettuati nel corso degli anni per valutare le caratteristiche di precisione degli apparecchi ad ultrasuoni.

I coefficienti di variazione, a seconda del tipo di apparecchiatura usata, variano approssimativamente, dal 1% al 3% per l'attenuazione e dal 0.1 al 1% per la velocità (Tabella 1).

E' importante comunque tenere presente che la precisione è fortemente dipendente dal range dei valori delle misure ottenute. Infatti il SOS, che mostra valori assoluti estremamente più alti rispetto alla BUA, presenta dei coefficienti di variazione molto più bassi.

La valutazione delle caratteristiche di precisione degli apparecchi ad ultrasuoni è inoltre complicata dalla presenza di strumenti differenti che studiano regioni diverse.

Sono stati pertanto proposti coefficienti di variazione standardizzati, usando i quali la precisione della velocità e dell'attenuazione risulta buona anche se in genere inferiore rispetto a quella della densitometria. I dati sulla precisione longitudinale dei parametri ultrasonografici sono invece ancora scarsi. La precisione relativamente modesta può essere spiegata da una serie di fattori: presenza dei tessuti molli, spessore del sito scheletrico esaminato, regione di interesse misurata, errori di riposizionamento. Il posizionamento ed il movimento del piede durante l'esecuzione dell'esame, a causa della disomogeneità del calcagno, rappresentano ad esempio le principali cause di errore nella misurazione di BUA.

Altri fattori che possono interferire con la misura includono il tempo di immersione del piede nell'acqua, la profondità e la temperatura dell'acqua, la concentrazione e il tipo dei detergenti.

Tabella 1. Apparecchi ad ultrasuoni

Strumento	Ditta	Sito anatomico	Mezzo di trasmissione	Parametri	<u>Precisione (cv) (%)</u>
Achilles +	GE, Lunar	Calcagno	Acqua	BUA SOS Stiffness	0.8-2.5 0.2-0.4 1.0-2.0
Achilles Express	GE, Lunar	Calcagno	Acqua e gel	BUA SOS Stiffness	- - 1-2
Achilles InSight	GE, Lunar	Calcagno	Acqua e alcool	BUA SOS Stiffness	- - 1-2
e Profiler	IGEA	Falangi	Gel	AD-SOS UBPI	0.3-1.1
CUBA	McCue	Calcagno	Gel	BUA SOS	1.5-4.0 0.2-0.6
DBMSonic 1200	IGEA	Falangi	Gel	AD-SOS UBPS	0.3-1.1 -
DTU-one	Osteometer	Calcagno	Acqua	BUA SOS	0.8-2.5 0.2-0.4
Omnisense	Sunlight	Multisito	Gel	SOS	0.5-1.5 (sec. il sito)
Paris	Nordland	Calcagno	Gel	BUA SOS	1.8 0.3
QUS-2	Metra	Calcagno	Gel	BUA	< 1.5
Sahara	Hologic	Calcagno	Gel	BUA SOS QUI	0.8-2.5 0.2-0.4 1.0-2.0
Soundscan	Myriad	Tibia	Gel	SOS	0.2-1.0
UBIS 5000	DMS	Calcagno	Acqua	BUA SOS	0.8-2.5 0.2-0.4
UBA575+	Walker Sonix	Calcagno	Acqua	BUA SOS	2.0-5.0 0.2-0.6

MODIFICAZIONI CORRELATE ALL'ETA' E AD ALTRI FATTORI

Numerosi studi sono stati effettuati allo scopo di definire le curve di normalità dei parametri QUS ottenuti con i vari apparecchi (Montagnani A, 2000; Cepollaro C, 1995; Wuster C, 2000; Drake WM, 2001).

Da tutti questi studi emerge come in entrambi i sessi i parametri QUS siano inversamente correlati all'età e come, nella donna, subiscano una riduzione significativa in relazione alla menopausa. Nell'adolescenza si osserva un progressivo incremento dei parametri QUS con un incremento più precoce nelle femmine rispetto ai maschi fino a raggiungere un picco che è in genere compreso tra i 20 e i 30 anni.

Dati controversi esistono in letteratura sull'andamento di SOS e BUA dopo l'età di picco. Secondo la maggior parte degli Autori comunque si osserva un decremento progressivo a partire dalla quarta decade (Montagnani A, 2000; Cepollaro C, 1995; Wuster C, 2000; Drake WM, 2001).

Oltre all'età, i fattori capaci di influenzare i parametri ultrasonografici sono molteplici; fra questi il più importante è sicuramente il fattore genetico. Così come per la densità minerale ossea, è stato infatti messo in evidenza come i valori dei parametri ultrasonografici siano più elevati nell'uomo rispetto alla donna (Montagnani A, 2000; Cepollaro C, 1995).

Una netta influenza genetica è stata evidenziata anche in studi effettuati su gemelli e su madri-figlie. E' stato infatti dimostrato come i valori di BMD e BUA delle madri fossero predittivi dei valori degli stessi parametri nelle figlie (Danielson ME, 1999).

Un altro importante fattore capace di influire sui parametri ultrasonografici è l'esercizio fisico: a questo riguardo dati interessanti emergono da uno studio longitudinale, che ha messo in evidenza una stretta relazione tra BUA ed esercizio fisico (Brooke Wavell K, 2001).

Un recente lavoro ha rilevato come i fattori di rischio usualmente associati alla densità minerale ossea, rilevata con metodica DXA, sono associati anche ai parametri ultrasonografici, in particolare allo Stiffness (Adami S, 2003). Spunti interessanti derivano inoltre dai risultati di un lavoro longitudinale recentemente pubblicato da Bauer e altri, nel quale la riduzione dei parametri ultrasonografici del calcagno era associata ad un aumento significativo del rischio di mortalità, non

attribuibile ad altri fattori noti, come la perdita di peso o uno scadente stato di salute o le fratture (Bauer DC, 2002).

PREDIZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA

Numerosi studi retrospettivi, (sia cross-sectional che case-control) hanno dimostrato una stretta relazione tra parametri ultrasonografici e fratture osteoporotiche.

La maggior parte di questi ha confrontato i parametri ultrasonografici tra alcuni gruppi di soggetti: donne postmenopausali, per lo più anziane, osteoporotiche con o senza frattura, non osteoporotiche e, in qualche caso, donne sane all'età di picco. In questi studi le differenze dei parametri ultrasonografici sono state quantificate in termini di Z-score e/o T-score, oppure utilizzando dei modelli matematici che forniscono il rischio relativo di frattura per una riduzione di una deviazione standard di ciascun parametro.

In questo modo è stato messo in evidenza come il rischio di frattura aumenti in genere di 1.5 - 2.5 volte per ogni riduzione di una SD di BUA o SOS. La maggior parte di questi studi ha inoltre dimostrato come i parametri ultrasonografici siano predittori indipendenti del rischio di frattura e rimangano tali dopo aggiustamento per il BMD.

Questi lavori sono stati condotti nei primi anni prevalentemente con gli apparecchi ad ultrasuoni del calcagno, per i quali sono state dimostrate capacità predittive per le fratture vertebrali (Gonnelli S, 1995; Ross P, 1995; Cepollaro C, 1997; Mikhail MB, 1999; Pluijm SM, 1999), del femore (Schott AM, 1995; Weiss M, 2000), del radio (Krieg MA, 2003) e di fratture osteoporotiche in genere (Thompson P, 1998).

Successivamente sono stati pubblicati altri studi retrospettivi che hanno evidenziato come i parametri ultrasonografici misurati anche in altri siti scheletrici, come le falangi (Wuster C, 2000) o rilevati con apparecchio multisito siano in grado di predire il rischio di frattura (Hans D, 2003).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi cross-sectional da Hartl e altri (Hartl F, 2002) e da Krieg e altri (Krieg MA, 2003), condotti su donne anziane, per valutare l'associazione tra parametri ultrasonografici, misurati con Achilles +, Sahara e DBM Sonic o Bone Profiler, e le fratture vertebrali (Hartl F, 2002) e non vertebrali (Krieg MA, 2003).

In questi studi, nei quali i parametri del calcagno presentano un potere discriminatorio e predittivo sulle fratture più elevato rispetto all'AD-SoS, viene comunque confermato il ruolo dei QUS nella predizione del rischio di frattura negli anziani (Tab. 2).

Gli studi retrospettivi possono determinare però una valutazione non accurata della relazione tra ultrasuoni e rischio di frattura per una serie di fattori, tra i quali gioca un ruolo preponderante la selezione del campione da esaminare; anche perché spesso gli studi trasversali di scarsa numerosità vengono effettuati da centri di riferimento per l'osteoporosi ed è quindi discutibile l'applicazione dei risultati ottenuti da questi studi all'intera popolazione.

Di maggiore rilevanza clinica nella predizione del rischio di frattura sono pertanto gli studi longitudinali.

Il primo importante studio prospettico multicentrico è stato quello pubblicato da Hans e altri nel 1996 (Hans D, 1996), che ha studiato, per 2 anni, 5662 donne di età superiore ai 75 anni, effettuando misurazioni con ultrasuoni del calcagno (Achilles) e DXA del collo femorale e valutandone nel tempo le fratture del collo del femore, in modelli corretti per età e peso.

L'aumento del rischio associato alla diminuzione di 1 deviazione standard di QUS e DXA è risultato 2.0 per BUA, 1.7 per SOS e 1.9 per DXA.

Dopo correzione di BUA e SOS per BMD femorale, la regressione logistica ha messo in evidenza come entrambi i parametri QUS risultassero ancora predittori indipendenti del rischio di frattura (Hans D, 1996).

Analogamente Bauer e altri (Bauer DC, 1997), in un altro importante studio prospettico condotto negli Stati Uniti in 6189 donne anziane, hanno rilevato un rischio relativo corretto di 2, 2.2, 2.6, rispettivamente per BUA (ottenuta con apparecchio UBA 575), DXA del calcagno e DXA del femore (Bauer DC, 1997).

Entrambi questi studi hanno impiegato apparecchi ad ultrasuoni del calcagno che utilizzano l'acqua come mezzo di trasmissione.

Più recentemente, anche uno studio effettuato con apparecchio del calcagno a secco ha messo in evidenza come bassi valori di BUA e SOS siano altamente predittivi delle fratture femorali sia nell'uomo che nella donna (Plujim SM, 1999).

Effetti predittivi simili sono stati messi in evidenza anche per l'ultrasonografia della falange (Mele R, 1997). Alcuni di questi studi (Cepollaro C, 1997; Hans D, 1996; Bauer DC, 1997) hanno mostrato come l'uso combinato di parametri ultrasonografici e densitometria possa incrementare la predizione del rischio di frattura (Tab. 2).

Anche se gli studi più importanti sono stati condotti su donne anziane, altri studi hanno comunque dimostrato come gli ultrasuoni abbiano un potere predittivo anche in epoca perimenopausale (Stewart A, 1996; Stewart A, 2003) e negli anni immediatamente successivi alla menopausa (Thompson P, 1998).

Recentemente sono stati presentati i risultati dell'OPUS study, studio longitudinale disegnato per valutare l'incidenza di tutte le fratture e di quelle a basso trauma, condotto su 2374 donne di età compresa tra i 55 e i 79 anni, nelle quali erano state effettuate misure con DXA lombare e femorale e con apparecchi ad ultrasuoni del calcagno (Achilles +, DTU-one, UBIS 5000, QUS-2) e della falange (Bone Profiler).

Tutti i parametri QUS sono risultati predittori delle fratture a basso trauma al pari della DXA assiale; SOS valutato con Achilles + ha mostrato un potere predittivo addirittura superiore a quello della DXA (Gluer C, 2003).

L'evidenza per l'uso dell'ultrasonografia nella predizione del rischio di frattura nelle donne non caucasiche e nell'uomo è molto più limitata (Montagnani A, 2001; Mulleman D, 2002; Ekman A, 2002; Kung AWC, 1999) e, a tutt'oggi, carente di dati longitudinali (Plujim SM, 1999).

Tabella 2. Predizione del rischio di frattura (RR) dei parametri ultrasonografici

Tipo di frattura	Sito di misura	Velocita' (RR)	BUA (RR)	Indici di combinazione (RR)	Autori
STUDI RETROSPETTIVI					
Vertebrale	Calcagno	-	1.5-1.7	-	Ross, 1995
Vertebrale	Calcagno	4.5 (SOS)	3.1	4.8 (Stiffness)	Gonnelli, 1995
Femorale	Calcagno	2.7 (SOS)	3.7	3.5 (Stiffness)	Schott, 1995
Tutte	Calcagno	1.5 (SOS)	1.4	1.5 (Stiffness)	Thompson, 1998
Vertebrale	Calcagno			0.92 (Stiffness)	Mikhail, 1999
Femorale	Radio	1.9 (SOS)			Weiss, 2000
Vertebrale	Falange	1.71 (AD-SoS)		2.11 (UBPI)	Wuster, 2000
Vertebrale	Calcagno Calcagno Falange	2.1 (AD-SoS)		3.0 (Stiffness) 3.8 (QUI)	Hartl, 2002
Femorale	Calcagno Falange	1.9 (SOS) 2.0 (AD-SoS)	1.9	2.0 (Stiffness)	Ekman, 2002
Femorale	Calcagno	2.5 (SOS) 2.1 (SOS)	2.3 2.4	2.7 (Stiffness) 2.4 (QUI)	Krieg A, 2003
Radiale	Falange Calcagno	1.4 (AD-SoS) 1.6 (SOS) 1.7 (SOS)	1.5 1.7	1.6 (Stiffness) 1.7 (QUI)	
Non vertebrali	Falange Calcagno Falange	1.2 (AD-SoS) 1.1 (SOS) 1.1 (SOS) 1.0 (AD-SoS)	1.1 1.1	1.1 (Stiffness) 1.2 (QUI)	
Femorale	Calcagno Radio	3.10 (SOS) 4.54 (SOS) 2.72 (SOS)	3.62 4.10	3.5 (Stiffness) 4.76 (QUI)	Hans, 2003

Tipo di frattura	Sito di misura	Velocita' (RR)	BUA (RR)	Indici di combinazione (RR)	Autori
STUDI PROSPETTICI					
Femorale	Calcagno	1.7 (SOS)	2.0	-	Hans, 1996
Femorale Non vertebrali	Calcagno		2.0 1.3		Bauer, 1997
Non vertebrali	Falange	1.5 (AD-SoS)	1.5		Mele R, 1997
Femorale Non vertebrali	Calcagno	1.6 (SOS) 1.3 (SOS)	2.3 1.6		Pluijm, 1999
Tutte	Calcagno Falange	2.1 (SOS) 1.8 (DTU-one) 2.0 (Ubis 5000) 1.4 (AD-SoS)	1.4 1.4 1.6	1.5 (UBPI)	Gluer, 2003
Radiale Tutte	Calcagno		3.25 1.39		Stewart, 2003

Da quanto su esposto si evince che:

- La riduzione dei parametri ultrasonografici rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per fratture osteoporotiche nelle donne in epoca postmenopausale e senile. I dati relativi alla popolazione maschile non sono ancora conclusivi.

- La valutazione combinata degli ultrasuoni e della densitometria può migliorare la predizione del rischio di frattura: non esiste comunque a tutt'oggi l'evidenza per raccomandare questo tipo di approccio. Dal momento che l'ultrasonografia non misura direttamente la densità o il contenuto minerale osseo, non può essere usata per la diagnosi dell'osteoporosi secondo i criteri WHO.

- La riduzione dei parametri ultrasonografici è maggiormente predittiva di una bassa massa ossea rispetto alla valutazione dei fattori di rischio, pertanto l'ultrasonografia ossea può permettere una migliore selezione dei soggetti da sottoporre ad esame densitometrico assiale; comunque non ci sono dati sul rapporto costo/beneficio per suggerire uno screening di popolazione.

- I soggetti che presentano una riduzione dei parametri ultrasonografici associata alla presenza di riconosciuti fattori di rischio possono essere indirizzati a misure preventive e/o terapeutiche. Non ci sono però a tutt'oggi studi sull'efficacia antifratturativa dei farmaci antiriassorbitori in popolazioni selezionate sulla base di una riduzione dei parametri ultrasonografici.

- Anche se alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento dei parametri ultrasonografici, in particolare del calcagno, in pazienti trattati con farmaci antiriassorbitori, non esiste a tutt'oggi la possibilità di raccomandare l'ultrasonografia ossea per il monitoraggio terapeutico del singolo individuo.

- Un crescente numero di studi pubblicati supporta l'uso dell'ultrasonografia ossea, in particolare della falange, in campo pediatrico.

- La qualità della misura ultrasonografica è altamente dipendente dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore; l'interpretazione del risultato richiede da parte del medico una specifica conoscenza della metodica ultrasonografica e delle malattie metaboliche dell'osso.

BIBLIOGRAFIA:

TECNICHE DENSITOMETRICHE ED ULTRASONOGRAFIA OSSEA

1. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in-vivo: an improved method. *Science* 1963; 142: 230-6.
2. Grampp S, Jergas M, Gluer C-C, Lang P, Braslow P, Genant HK. Radiological diagnosis of osteoporosis: current methods and perspectives. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1133-45.
3. Wilson CR, Madsen M, Dichromatic absorptiometry of vertebral bone mineral content. *Invest Radiol* 1977; 112: 180-4.
4. Cann CE. Quantitative CT for determination of bone mineral density : a review. *Radiology* 1988; 168: 509-22.
5. Mazess R, Collick B, Tremple J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy X ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 228-32.
6. Nuti R, Martini G, Righi G, Frediani B, Turchetti V.. Comparison of total body measurements by dual-energy x-ray absorptiometry and dual-photon absorptiometry. *J. Bone Min. Res.* 1991; 6: 681-687.
7. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 82-7.
8. Faulkner KG, Gluer C-C, Estillo M, Genant HK. Crosscalibration of DXA equipment: upgrading from a Hologic QDR-1000/W to a QDR - 2000. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:79-84.
9. Caniggia A, Frediani B. Absorptiometry in metabolic bone disease: basal values and long-time treatment with calcitriol (osteoporosis vs osteomalacia). *Scanning Microscopy, Cells and Materials, Food Structure Meeting.* Houston Maggio 1995; 6: 11-14.
10. Consensus Development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am j Med* (1991) 90: 107-10.
11. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis *Am J med* (1993) 94: 646-50.
12. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis . *J Bone Miner Res* (1994) 9: 1137-41.
13. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: WHO Technical Report Series 843 (WHO: Geneva, 1994).
14. Meunier PJ, Sellami S, Briancon D et al: Histological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis . In: DeLuca H, Frosy J, Jee WSS et al., eds, *Osteoporosis* (University park Press: Baltimore, 1981), 321.

15. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporotic syndromes. *J Clin Invest* (1982) 70: 716-23.
16. Mazess RB. Bone density in diagnosis of osteoporosis : thresholds and breakpoints. *Calcif Tissue Int* (1987) 41:117-18.
17. Ryan PJ, Blake GM, Herd R et al. Spine and femur BMD by DXA in patients with varying severity of spinal osteoporosis . *Calcif Tissue Int* (1993) 52: 263-8.
18. Melton LJ, Kan SH , Wahner HW et al. Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J Clin Epidemiol* (1988) 41: 1804-9
19. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* (1995) 332: 767-73.
20. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
21. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:293-7
22. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of forearm bone mineral content measurements in men. *Bone* 1990;11:229-32.
23. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud KE, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341:72-5.
24. Ross P, Huang C, Davis J, Imose K, Yates J, Vogel J, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325-32.
25. Adami S, Zamberlan N, Gatti D, Zanfisi C, Braga V, Brogginini M, et al. Computed radiographic absorptiometry and morphometry in the assessment of postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1996;6:8-13.
26. Wishart JM, Horowitz M, Bochner M, Need AG, Nordin BEC. Relationships between metacarpal morphometry, forearm and vertebral bone density and fractures in postmenopausal women. *Br J Radiol* 1993;66:435-40.
27. Ravn P, Overgaard K, Huang C, Ross PD, Green D, McClung M, et al. Comparison of bone densitometry of the phalanges, distal forearm and axial skeleton in early postmenopausal women participating in the EPIC study. *Osteoporos Int* 1996;6:308-13.
28. Gluer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in-vitro study. *Osteoporos Int* 1993;3:185-91.

29. Faulkner KG, McClung MR. Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporos Int* 1995;5:218-27.
30. Blunt BA. DXA technologists: educate yourselves. *Radiol Technol* 1998;70:223-4.
31. Genant HK, Grampp S, Gluer CC, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K, et al. Universal standardisation for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994;9:1503-14.
32. Hui SL, Gao S, Zhou XH, Johnston CC, Lu Y, Gluer CC, et al. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. *J Bone Miner Res* 1997;12:1463-70.
33. Kolta S, Ravaud P, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C. Follow-up of individual patients on two DXA scanners of the same manufacturer. *Osteoporos Int* 2000;11:709-13.
34. Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14:1449-56.
35. Sievanen H, Oja P, Vuori I. Precision of dual energy x-ray absorptiometry in determining bone mineral density and content of various skeletal sites. *J Nucl Med* 1992;33:1137-42.
36. Wahner HW, Looker A, Dunn WL, Walters LC, Hauser MF, Novak C. Quality control of bone densitometry in a national health survey (NHANES III) using three mobile examination centers. *J Bone Miner Res* 1994;9:951-60.
37. Gluer CC, Blake G, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 1995;5:262-70.
38. Gluer C. Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 1999;14:1952-62.
39. Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia GC, Maggi S, Sinigaglia L, Filipponi P, Crepaldi G, Di Munno O. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOPO study. *Osteoporos Int* 2003;14:198-207.
40. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM, for the study of osteoporotic fractures research group. *Arch Intern Med* 1997;157:629-634.
41. Bauer DC, Palermo L, Black D, Cauley JA for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Universities of California (San Francisco), Pittsburgh, Minnesota (Minneapolis), and Kaiser Center for Health Research, Portland. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002;13:606-612.

42. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, Sodini F, DeTerlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. *Pediatric Research* 2003;54:125-136.
43. Benitz CL, Scheidner DI, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Hand ultrasound for osteoporosis screening in post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:203-210.
44. Blanckaert F, Cortet B, Coquerelle P, Flipo RM, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B. Contribution of calcaneal ultrasonic assessment to the evaluation of postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Rheum* 1997;64:305-313.
45. Brooke-Wavell K, Jones PRM, Hardman AE, Tsuritani I, Yamada Y. Commencing, continuing and stopping brisk walking: effects on bone mineral density, quantitative, ultrasound of bone and markers of bone metabolism in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:581-587.
46. Cepollaro C, Agnusdei D, Gonnelli S, Martini S, Borracelli D, Palmieri R, Parisi G, Gennari C. Ultrasonographic assessment of bone in normal Italian males and females. *BJR* 1995;68:910-914.
47. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Rossi S, Gennari L, Gennari C. The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. *Br J Radiol* 1997;70:691-696.
48. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Rossi B, Gennari C. Usefulness of ultrasound in Sudeck's atrophy of the foot. *Calcif Tissue Int* 1998;62:538-541.
49. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D, Gennari C. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density and ultrasound parameters. *Calcif Tissue Int* 1999;65:129-132.
50. Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, Kuller LH. Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res* 1999;14:102-110.
51. Drake WM, McClung M, Njeh CF, Genant HK, Rosen C, Watts N, Kendler D. Multisite bone ultrasound measurement on North American female Reference population. *J Clin Densitom* 2001;4:239-248.
52. Ekman A, Michaelsson K, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Mallmin H. Dual X-ray absorptiometry of hip. Heel ultrasound, and densitometry of fingers can discriminate male patients with hip fractures from control subjects. *J Clin Densitom* 2002;1:79-85.
53. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patients classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999;2:343-350.

54. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000;11:321-330.
55. Gluer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in-vitro study. *Osteoporos Int* 1993; 3:185-191.
56. Gluer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994;55:46-52.
57. Gluer C, Eastell R, Reid DM, Roux C, Felsenberg D, Barkmann R. Comparison of quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry for the prediction of clinical fractures in older women: the OPUS study. *Calcif Tissue Int* 2003;72:333.
58. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, Palmieri R, Rossi S, Gennari C. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1995;5:413-418.
59. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Rossi B, Gennari C. Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996;6:303-307.
60. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, Gennari C. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002;13:415-421.
61. Gonnelli S, Montagnani A, Cepollaro C, Monaco R, Rossi B, Pacini S, Gennari C. Quantitative ultrasound and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment. *Osteoporos Int* 2000;11:255-260.
62. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ, for the EPIDOS prospective study group. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *The Lancet* 1996;348:511-514.
63. Hans D, Wu C, Njeh CF, Zhao S, Augat P, Newitt D, Link T, Lu Y, Majumdar S, Genant HK. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int* 1999;64:18-23.
64. Hans D, Genton L, Allaoua S, Pichard C, Slosman DO. Hip fracture discrimination study. *J Clin Densitom* 2003;21:163-172.
65. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U, Hans D, Theiler R. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study *J Bone Miner Res* 2002;17:321-330.

66. Kanis JA, Gluer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
67. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Sandini L, Buche D, Dambacher MA, Hartl F, Hauselmann HJ, Kraenzlin M, Lippuner K, Neff M, Pancaldi P, Rizzoli R, Tanzi F, Theiler R, Tyndall A, Wimpfheimer K, Burckhardt P. Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res* 2003;18:1261-1266.
68. Kung AWC, Luk DKD, Chu LW, Tang GWK. Quantitative ultrasound and symptomatic vertebral fracture risk in Chinese women. *Osteoporos Int* 1999;10:456-461.
69. Langton CM, Palmer SB, Porter KW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Engl Med* 1984;13:89-91.
70. Langton CM, Ballard PA, Langton DK, Purdie DW. Maximising the cost effectiveness of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective population prescreen. *Technol Health Care* 1997;5:235-241.
71. Langton CM, Langton DK. Comparison of BMD and QUS of the calcaneus: site-matched correlation and the discrimination of axial BMD status. *British J Radiol* 2000;73:31-36.
72. Luisetto G, Camozzi V, De Terlizzi F. Use of quantitative ultrasonography in differentiating osteomalacia from osteoporosis: preliminary study. *J Ultrasound Med* 2000;19:251-256.
73. Mauloni M, Rovati LC, Cadossi R, De Terlizzi F, Ventura V, De Aloysio D. Monitoring bone effect of transdermal hormone replacement therapy by ultrasound investigation at the phalanx: a four-year follow-up study. *Menopause* 2000;7:402-412.
74. Mele R, Masci G, Ventura V, De Aloysio D, Bicocchi M, Cadossi R. Three years longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporos Int* 1997;7:550-557.
75. Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1999;9:24-28.
76. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Martini S, Finato V, Di Paolo N, Bellucci G, Gennari C. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in uremic patients. *J Clin Densitom* 1999;2:389-395.
77. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Mangeri M, Monaco R, Bruni D, Gennari C. Quantitative ultrasound at the phalanxes in healthy Italian men. *Osteoporos Int* 2000;11:499-504.
78. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Mangeri M, Monaco R, Gennari L, Gennari C. Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men. *J Clin Densitom* 2001;4:231-237.

79. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Bruni D, Franci MB, Lucani B, Gennari C. Graphic trace analysis of quantitative ultrasound at phalanxes seems to improve the diagnosis of primary hyperparathyroidism among patients with low bone mass. *Osteoporos Int* 2002;13:222-227.
80. Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:388-393.
81. Nicholson P, Muller R, Lowet G, Cheng XG, Hildebrand T, Ruegsegger P, van der Perre G, Dequeker J, Boonen S. Do quantitative ultrasound measurements reflect structure independently of density in human vertebral cancellous bone. *Bone* 1998;23:425-431.
82. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, Tsuda-Futami E, Lu J, Wu LY, Genant HK. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000;11:1051-1062.
83. Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int* 2001;12:1-15.
84. Pluijm SM, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int* 1999;9:550-556.
85. Ross P, Huang C, Davis J, Imose K, Yates J, Vogel J, Wasnich R. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325-332.
86. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995;10:243-249.
87. Sahota O, San P, Cawte SA, Pearson D, Hosking DJ. A comparison of the longitudinal changes in quantitative ultrasound with dual-energy x-ray absorptiometry: the four-year effects of hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:52-58.
88. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis* 1996;55:140-142.
89. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors – which best identifies women at risk of osteoporosis? *Br J Radiol* 2000;73:165-171.
90. Stewart A, Reid DM. Ten year fracture prediction using QUS and axial BMD measurements in peri-menopausal women: BUA predicts wrist

fractures independently of BMD. *J Bone Miner Res* 2003;18(suppl.2):S85.

91. Thompson P, Taylor J, Fisher A, Oliver R. Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal range and relationship to fracture history. *Osteoporos Int* 1998;8:211-214.
92. Vignolo M, Frignone A, Mascagni A, Ravera G, Biasotti B, Aicardi G. Influence of age, sex and growth variables on phalangeal quantitative ultrasound measures: a study in healthy children and adolescents. *Calcif Tissue* 2003;in press.
93. Weiss M, Ben-Shlomo A, Ish-Shalom S. Discrimination of proximal hip fracture by quantitative ultrasound measurement at the radius. *Osteoporos Int* 2000;11:411-416.
94. Wu C, Gluer CC, Lu Y, Hans D, Genant HK. Ultrasound characterization of bone demineralization. *Calcif Tissue Int* 1998;62:133-139
95. Wuster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboef F, Gambacciani M, Gonnelli S, Gluer CC, Hans D, Joly J, Reginster J, De Terlizzi F, Cadossi R and the Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1603-1614.

SCREENING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Prepared for:

Agency for Healthcare Research and Quality

U.S. Department of Health and Human Services

2101 East Jefferson Street

Rockville, MD 20852

<http://www.ahrq.gov>

Contract No. 290-97-0018

Task Order No. 2

Technical Support of the U.S. Preventive Services Task Force

Prepared by:

Oregon Health Sciences University

Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon

Heidi D. Nelson, MD, MPH

Mark Helfand, MD, MS

September 2002

BIBLIOGRAFIA: SCREENING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

1. Melton LJ, 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1000-11.
2. Barrett JA, Baron JA, Karagas MR, Beach ML. Fracture risk in the US Medicare population. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:243-9.
3. Swedish Council on Technology Assessment in Healthcare. Bone density measurement-a systematic review. *J Intern Med.* 1997;241:1-60.
4. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, et al. INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, on behalf of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment; 1996.
5. Green CJ, Bassett K, Foerster V, Smith LL. Bone mineral density testing: does the evidence support its selective use in well women? Vancouver, British Columbia, Canada: British Columbia Office of Health Technology Assessment; 1997.
6. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int.* 1998;Suppl 4:S7-S88.
7. Homik J, Hailey D. Quantitative ultrasound for bone density measurement. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 1998.
8. Homik J, Hailey D. Selective testing with bone density measurement. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 1999.
9. Royal College of Physicians of London. Osteoporosis: Clinical guidelines for prevention and treatment. London; 1999.
10. Blue Cross and Blue Shield Association. Ultrasonography of the heel for diagnostic osteoporosis and selecting patients for pharmacologic treatment. Chicago; 1999.
11. Siebzeiner MI. Consensus statement on prevention and treatment of osteoporosis. Israel Center for Technology Assessment, Israel Medical Association. 1999.
12. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Report of the US Preventive Services, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
13. Looker AC, Wahner LW, Dunn WL, Smith, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int.* 1998;8:468-89.
14. Melton LJ, 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995;10:175-7.
15. Heaney RP. Bone mass, bone loss, and osteoporosis prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1998;128:313-4.
16. White B, Fisher W, Lacerin C. Rate of mortality for elderly patients after fracture of hip in the 1980s. *J Bone Joint Surg.* 1987;69A:1335-40.
17. Cauley J, Thompson D, Ensrud K, Scott J, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteo Intern.* 2000;11:556-61.

18. Melton LJ, 3rd. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine*. 1997;22:2S-11S.
19. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone*. 1996;18:S185-S189.
20. Chander JM, Martin AR, Girman C, et al. Reliability of an osteoporosis-targeted quality of life survey instrument for use in the community: OPT-QOL. *Osteoporos Int*. 1998;8:127-35.
21. Lyles KW, Gold DW, Shipp KM, Smith KK. Association of osteoporotic vertebral fractures with impaired functional status. *Am J Med*. 1993;94:595-601.
22. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:107-110.
23. Consensus development conference: diagnosis and treatment of osteoporosis,. *Am J Med*. 1993;94:646-50.
24. World Health Organization Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 1994;843:1-129.
25. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int*. 1994;4:368-81.
26. Kanis JA, Gluer CC, Advisors. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int*. 2000;11:192-202.
27. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med*. 2001;20:21-35.
28. Guyatt G. Systematic reviews of osteoporosis therapies: NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2000.
29. Nelson H, Morris C, Kraemer D, et al. Osteoporosis in postmenopausal women: Diagnosis and monitoring. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
30. Falch JA, Sandvik L, Van Beresteijn EC. Development and evaluation of an index to predict early postmenopausal bone loss. *Bone*. 1992;13:337-41.
31. Verhaar HJ, Koele JJ, Neijzen T, Dessens JA, Duursma SA. Are arm span measurements useful in the prediction of osteoporosis in postmenopausal women? *Osteoporos Int*. 1998;8:174-6.
32. Elliot JR, Gilchrist NL, Wells JE, Ayling E, Turner J, Sainsbury R. Historical assessment of risk factors in screening for osteopenia in a normal Caucasian population. *Aust NZ J Med*. 1993;23:458-62.
33. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int*. 1996;6:120-6.
34. Ballard PA, Purdie DW, Langton CM, Steel SA, Mussurakis S. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model? *Osteoporos Int*. 1998;8:535-9.
35. Ribot C, Pouilles JM, Bonneu M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol*. 1992;36:225-8.

36. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC, Jr. Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med.* 1990;112:96-101.
37. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998;4:37-48.
38. Goemaere S, Zegels B, Toye K, et al. Limited clinical utility of a self-evaluating risk assessment scale for postmenopausal osteoporosis: lack of predictive value of lifestyle-related factors. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:354-8.
39. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *Can Med Assoc J.* 2000;162:1289-94.
40. Von Muhlen D, Visby Lunde A, Barrett-Connor E, Bettencourt R. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older Caucasian women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int.* 1999;10:79-84.
41. Cadarette S, Jaglal S, Murray T, Mclsac W, Joesph L, Brown J. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA.* 2001;286:57-63.
42. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C.: Excerpta Medica, Inc.; 1999.
43. Weinstein L, Ullery B. Identification of at-risk women for osteoporosis screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:547-549.
44. van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Birkenhager JC, Valkenburg HA. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. *Am J Epidemiol.* 1990;132:123-35.
45. Ranstam J, Elffors L, Kanis JA. A mental-functional risk score for prediction of hip fracture. *Age Ageing.* 1996;25:439-42.
46. Burger H, de Laet CE, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Added value of bone mineral density in hip fracture risk scores. *Bone.* 1999;25:369-74.
47. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Bouter LM, Lips P. Predictors for falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1932-9.
48. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1802-15.
49. Wolinsky FD, Fitzgerald JF. The risk of hip fracture among noninstitutionalized older adults. *J Gerontol.* 1994;49:S165-75.
50. Kleerekoper M, Peterson E, Nelson D, et al. Identification of women at risk for developing postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: role of history and single photon absorptiometry. *Bone Miner.* 1989;7:171-86.
51. Cooper C, Shah S, Hand DJ, et al. Screening for vertebral osteoporosis using individual risk factors. *Osteoporos Int.* 1991;2:48-53.
52. Blake GM, Gluer CC, Fogelman I. Bone densitometry: current status and future prospects. *Br J Radiol.* 1997;70 Spec No:S177-86.

53. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:267-88.
54. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11:707-30.
55. Jergas M, Genant HK. Spinal and femoral DXA for the assessment of spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:351-7.
56. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science.* 1963;142:230-2.
57. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med.* 1984;13:89-91.
58. Lochmuller EM, Eckstein F, Kaiser D, et al. Prediction of vertebral failure loads from spinal and femoral dual-energy X-ray absorptiometry, and calcaneal ultrasound: an in situ analysis with intact soft tissues. *Bone.* 1998;23:417-24.
59. Bouxsein ML, Radloff SE. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res.* 1997;12:839-46.
60. Bouxsein ML, Coan BS, Lee SC. Prediction of the strength of the elderly proximal femur by bone mineral density and quantitative ultrasound measurements of the heel and tibia. *Bone.* 1999;25:49-54.
61. Lochmuller EM, Zeller JB, Kaiser D, et al. Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ with intact soft tissues, with the in vitro failure loads of the proximal femur. *Osteoporos Int.* 1998;8:591-8.
62. Nicholson PHF, Muller R, Lowet G, et al. Do quantitative ultrasound measurements reflect structure independently of density in human vertebral cancellous bone? *Bone.* 1998;23:425-31.
63. Kotzki PO, Buyck D, Hans D, et al. Influence of fat on ultrasound measurements of the os calcis. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:91-5.
64. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int.* 1997;7:7-22.
65. Rico H, Gomez M, Aguado F, Villa LF, Hernandez ER, Cortes J. Impact of weight in obese subjects on bone speed of sound. *Invest Radiol.* 1999;34:596-9.
66. Gluer CC, Genant HK. Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr.* 1989;13:1023-35.
67. Howard GM, Nguyen TV, Pocock NA, Kelly PJ, Eisman JA. Influence of handedness on calcaneal ultrasound: implications for assessment of osteoporosis and study design. *Osteoporos Int.* 1997;7:190-4.
68. Johansen A, Stone MD. The effect of ankle oedema on bone ultrasound assessment at the heel. *Osteoporos Int.* 1997;7:44-7.
69. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. A longitudinal study of the effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *J Rheumatol.* 1995;22:932-6.
70. Agren M, Karellas A, Leahey D, Marks S, Baran D. Ultrasound attenuation of the calcaneus: a sensitive and specific discriminator of osteopenia in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1991;48:240-4.

71. Alenfeld FE, Wuster C, Funck C, et al. Ultrasound measurements at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures. *Osteoporos Int.* 1998;8:393-8.
72. Cunningham J, Fordham J, Hewitt T, Speed C. Ultrasound velocity and attenuation at different skeletal sites compared with bone mineral density measured using dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol.* 1996;69:25-32.
73. Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandahl E. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporos Int.* 1994;4:42-7.
74. Formica CA, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 1998;8:460-7.
75. Graafmans WC, Van Lingen A, Ooms ME, Bezemer PD, Lips P. Ultrasound measurements in the calcaneus: precision and its relation with bone mineral density of the heel, hip, and lumbar spine. *Bone.* 1996;19:97-100.
76. Grampp S, Jergas M, Lang P, et al. Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *Am J Roentgenol.* 1996;167:133-40.
77. Greenspan SL, Bouxsein ML, Melton ME, et al. Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1303-13.
78. Langton CM, Ballard PA, Bennett DK, Purdie DW. A comparison of the sensitivity and specificity of calcaneal ultrasound measurements with clinical criteria for bone densitometry (DEXA) referral. *Clin Rheumatol.* 1997;16:117-8.
79. Laval-Jeantet AM, Bergot C, Williams M, Davidson K, Laval-Jeantet M. Dual-energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with vertebral dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int.* 1995;56:14-8.
80. Martin J, Reid D. Appendicular measurements in screening women for low axial bone mineral density. *Br J Radiol.* 1996;69:234-40.
81. Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 1993;3:107-10.
82. Naganathan V, March L, Hunter D, Pocock NA, Markovey J, Sambrook PN. Quantitative heel ultrasound as a predictor for osteoporosis. *Med J Aust.* 1999;171:297-300.
83. Pocock NA, Noakes KA, Howard GM, et al. Screening for osteoporosis: what is the role of heel ultrasound? *Med J Aust.* 1996;164:367-70.
84. Rosenthal L, Tenenhouse A, Caminis J. A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in 1000 women. *Eur J Nucl Med.* 1995;22:402-6.
85. Roux C, Lemonnier E, Lolta S, et al. Broadband ultrasound attenuation of the calcaneus and bone density measurements. *Rev Rhum Engl Ed.* 1993;60:771-80.
86. Salamone L, Krall E, Dawson-Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:87-90.

87. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1995;10:243-9.
88. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int.* 1999;9:230-5.
89. Turner C, Peacock M, Timmerman L, Neal J, Johnston C. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporos Int.* 1995;5:130-5.
90. Young H, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attenuation compared with dual-energy X-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. *Osteoporos Int.* 1993;3:160-4.
91. Ahmed AIH, Blake GM, Rymer JM, Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis? *Osteoporos Int.* 1997;7:432-38.
92. Petley GW, Cotton AM, Murrills AJ, et al. Reference ranges of bone mineral density for women in southern England: the impact of local data on the diagnosis of osteoporosis. *Br J Radiol.* 1996;69:655-60.
93. Chen Z, Maricic M, Lund P, Tesser J, Gluck O. How the new Hologic hip normal reference values affect the densitometric diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1998;8:423-27.
94. Simmons A, Barrington S, O'Doherty M, Coakley A. Dual energy X-ray absorptiometry normal reference range use within the UK and the effect of different normal ranges on the assessment of bone density. *Br J Radiol.* 1995;68:903-9.
95. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1883-94.
96. Laskey M, Crisp A, Cole T, Compston J. Comparison of the effect of different reference data on Lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual-energy X-ray absorptiometers. *Br J Radiol.* 1992;65:1124-29.
97. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res.* 1997;12:683-90.
98. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitomet.* 1999;2:343-50.
99. Grampp S, Henk CB, Fuerst TP, et al. Diagnostic agreement of quantitative sonography of the calcaneus with dual X-ray absorptiometry of the spine and femur. *Am J Roentgenol.* 1999;173:329-34.
100. Kroger H, Lunt M, Reeve J, et al. Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip: the European quantitation of osteoporosis study. *Calcif Tissue Int.* 1999;64:191-9.
101. Varney LF, Parker RA, Vincelette A, Greenspan SL. Classification of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women is dependent on site-specific analysis. *J Clin Densitomet.* 1999;2:275-83.

102. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-59.
103. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet*. 1993;341:72-5.
104. Melton LJ, Atkinson E, O'Fallon W, Wahner H, Riggs B. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1227-33.
105. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res*. 1992;7:633-38.
106. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1997;157:629-34.
107. de Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1587-93.
108. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1895-902.
109. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int*. 1998;8:563-9.
110. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*. 1996;348:511-4.
111. Huang C, Ross PD, Yates AJ, et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int*. 1998;63:380-4.
112. Kroger H, Huopio J, Honkanen R, et al. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 1995;10:302-6.
113. Mele R, Masci G, Ventura V, de Aloysio D, Bicocchi M, Cadossi R. Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporos Int*. 1997;7:550-7.
114. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int*. 1994;4:325-31.
115. Porter RW, Miller CG, Grainger D, Palmer SB. Prediction of hip fracture in elderly women: a prospective study. *BMJ*. 1990;301:638-41.
116. Schott AM, Cormier C, Hans D, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int*. 1998;8:247-54.

117. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:140-2.
118. Vecht-Hart CM, Zwamborn AW, Peeters PH, Collette HJ. Prediction of peripheral fracture risk by quantitative microdensitometry. *Prev Med.* 1997;26:86-91.
119. Rimes KA, Salkovskis PM, Shipman AJ. Psychological and behavioural effects of bone density screening for osteoporosis. *Psychol Health.* 1999;14:585-608.
120. Salamone LM, Pressman AR, Seeley DG, Cauley JA. Estrogen replacement therapy. A survey of older women's attitudes. *Arch Intern Med.* 1996;156:1293-7.
121. Silverman SL, Greenwald M, Klein RA, et al. Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1997;89:321-5.
122. Rozenberg S, Kroll M, Vandromme J, Paesmans M, Ham H. Effect of bone density evaluation on hormone replacement therapy prescription. *Maturitas.* 1996;24:57-61.
123. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Randomized trial of osteoporosis screening. Use of hormone replacement therapy and quality-of-life results. *Arch Intern Med.* 1997;157:2121-5.
124. Rubin SM, Cummings SR. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann Intern Med.* 1992;116:990-95.
125. Stock JL, Waud CE, Coderre JA, Smith KK. Clinical reporting to primary care physicians leads to increased use and understanding of bone densitometry and affects the management of osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:996-9.
126. Torgerson D, Bell-Syer S. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285:2891-2897.
127. Lufkin E, Wahner H, O'Fallon W, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *An Intern Med.* 1992;117:1-9.
128. Wimalawansa S. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1998;104:219-226.
129. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas.* 1998;31:45-54.
130. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women—results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas.* 2000;36:181-193.
131. Cauley J, Black D, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med.* 2001;110:442-450.
132. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama.* 1998;280:605-13.

133. Cooper C, Melton L. Vertebral fractures: How large is the silent epidemic. *BMJ*. 1992;304:793-794.
134. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*. 1999;282:637-645.
135. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1747-54.
136. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-88.
137. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996:1535-41.
138. Adami S, Passeri M, Ortolani S, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1995:383-90.
139. Bone HG, Downs RW, Jr., Tucci JR, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997:265-74.
140. Chesnut CH, 3rd, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J of Med*. 1995:144-52.
141. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *NEJM*. 1998:485-92.
142. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *NEJM*. 1995:1437-43.
143. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *An of Intern Med*. 1998:253-61.
144. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial. *J of Bone Miner Res*. 1998;13:1431-8.
145. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteo Intern*. 1999:461-8.
146. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998:2077-82.

147. Bonnick S, Rosen C, Mako B, DeLuca P, Byrnes C, Melton M. Alendronate vs calcium for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Bone* 1998;23(5S):S476.
148. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1997;2617-24.
149. Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of alendronate reduces on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077-82.
150. McClung M, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *NEJM.* 2001;344:333-40.
151. Johansen HK, Gotzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA.* 1999;282:1752-9.
152. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet.* 2000;356:635-38.
153. Miller J, Chan B, Nelson H. Postmenopausal estrogen replacement and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. . Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
154. Grodstein F, Colditz G, Stampfer M. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol.* 1994;85:5-11.
155. Grady D, Gebretsadik T, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;85:304-313.
156. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA.* 2001;285:1322-6.
157. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350:1047-59.
158. Humphrey L, Takana L. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: Systematic evidence review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
159. Davies G, Huster W, Lu Y, Plouffe LJ, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet and Gynecol.* 1999;93:558-65.
160. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care.* 1998;4:1377-82.
161. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7:1005-10.
162. Reginster J, Minne H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis: Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteo Intern.* 2000;11:83-91.
163. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1203-11.

164. wara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K. Risk factors for hip fracture in aFuji Japanese cohort. *J Bone Miner Res.* 1997;12:998-1004.
165. Kreiger N, Gross A, Hunter G. Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1992;21:953-8.
166. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, et al. Risks of perimenopausal fractures--a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:624-8.
167. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergstrom R. Risk factors for fractures of the distal forearm: a population-based case-control study. *Osteoporos Int.* 1994;4:298-304.
168. Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H, Alhava E, Saarikoski S. Relationships between risk factors and fractures differ by type of fracture: a population-based study of 12,192 perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 1998;8:25-31.
169. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res.* 1996;11:293-7.
170. Weinstein L, Ullery B, Bourguignon C. A simple system to determine who needs osteoporosis screening. *Obstet Gyn.* 1999;93:757-60.
171. Tobias JH, Cook DG, Chambers TJ, Dalzell N. A comparison of bone mineral density between Caucasian, Asian and Afro-Caribbean women. *Clin Sci.* 1994;87:587-91.
172. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health.* 1984;74:1374-80.
173. Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture: a reduced incidence in Mexican Americans. *Am J Epidemiol.* 1988;127:145-9.
174. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al. Risk factors for hip fracture in black women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:1555-9.
175. Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, et al. Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone.* 1997;21:461-7.
176. Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Services. Health Technology Assessment. Number 6: Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Hyperparathyroidism. 1995;AHRQ Pub.:96-0004.

LINEE GUIDA E CONSENSUS

1. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva: World Health Organization, 1994.
2. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis?. *Osteop Int* 1997; 7: 1-6.
3. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. Study Report. *Osteop Int* 1998; 8: (Suppl4)
4. Am Acad Orthop Surg/ Am Coll Obstet Gynecol/Am Geriatr Soc/ Am Coll Radiol/ Am Coll Rheumatol/ Am Acad Phys Med Rehab/ Am Assoc Clin Endocrinol/ Natl Osteoporosis Found/ Endocr Soc/ Am Soc Bone Mineral Res: Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 1999
5. Società Italiana dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dell'Osso: Linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'osteoporosi postmenopausale e senile. *Bollettino* 1999
6. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines: Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Therap Excerpta Med* 1999; 21:1025-44
7. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation: An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11:192-202
8. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consens Statement* 2000; 17(1):1-36
9. Consensus Development Conference. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
10. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthrit & Rheum* 2001; 44:1496-503
11. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7:294-312.
12. Brown JP, Josse RG. 2002 Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; Nov 12; 167 (10 Suppl): S1-S34

2002 CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS IN CANADA

Jacques P. Brown, Robert G. Josse, for the scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada.

Abstract

Objective: To revise and expand the 1996 Osteoporosis Society of Canada clinical practice guidelines for the management of osteoporosis, incorporating recent advances in diagnosis, prevention and management of osteoporosis, and to identify and assess the evidence supporting the recommendations.

Options: All aspects of osteoporosis care and its fracture complications — including classification, diagnosis, management and methods for screening, as well as prevention and reducing fracture risk — were reviewed, revised as required and expressed as a set of recommendations.

Outcomes: Strategies for identifying and evaluating those at high risk; the use of bone mineral density and biochemical markers in diagnosis and assessing response to management; recommendations regarding nutrition and physical activity; and the selection of pharmacologic therapy for the prevention and management of osteoporosis in men and women and for osteoporosis resulting from glucocorticoid treatment.

Evidence: All recommendations were developed using a justifiable and reproducible process involving an explicit method for the evaluation and citation of supporting evidence.

Values: All recommendations were reviewed by members of the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada, an expert steering committee and others, including family physicians, dietitians, therapists and representatives of various medical specialties involved in osteoporosis care (geriatric medicine, rheumatology, endocrinology, obstetrics and gynecology, nephrology, radiology) as well as methodologists from across Canada.

Benefits, harm and costs: Earlier diagnosis and prevention of fractures should decrease the medical, social and economic burdens of this disease.

Recommendations: This document outlines detailed recommendations pertaining to all aspects of osteoporosis. Strategies for identifying those at increased risk (i.e., those with at least one major or 2 minor risk factors) and screening with central dual-energy x-ray absorptiometry at age 65 years are recommended. Bisphosphonates and raloxifene are first-line therapies in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Estrogen and progestin/progest-terone is a first-line therapy in the prevention and a second-line therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Nasal calcitonin is a second-line therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Although not yet ap-proved for use in Canada, hPTH(1-34) is expected to be a first-line treatment for postmenopausal women with severe osteoporosis. Ipriflavone, vitamin K and fluoride are not recommended. Bisphosphonates are the first-line therapy for the prevention and treatment of osteoporosis in patients requiring prolonged glucocorticoid therapy and for men with osteoporosis. Nasal or parenteral cal-citonin is a first-line treatment for pain associated with acute vertebral fractures. Impact-type exercise and age-appropriate calcium and vitamin D intake are recommended for the prevention of osteoporosis.

LEGENDA

AD-SOS (Amplitude Dependent Speed of Sound) Tecnica a trasmissione, che misura la velocità dell'onda ultrasonora calcolata nel momento in cui il segnale supera una soglia di ampiezza prestabilita, per la misura a livello della falange

BMC (Bone Mineral Contents) Contenuto minerale osseo

BMD (Bone Mineral Density) Densità minerale ossea

BTT (Bone Transmission Time) Intervallo di tempo tra il primo segnale che supera la soglia e il momento in cui il segnale stesso raggiunge la velocità di 1700 m al secondo

BUA (Broadband Ultrasound Attenuation) Attenuazione del raggio ultrasonoro

DXA (Double X-ray Absorptiometry) Assorbimetria a doppio raggio X

FWA (Fast Wave Amplitude) Ampiezza del primo picco e sembra esprimere in parte le proprietà elastiche del tessuto osseo

QCT (Quantitative Computerized Tomography) Tomografia computerizzata quantitativa

QUS (Quantitative Ultra Sound) Ultrasonografia quantitativa

RADIOGRAMMETRIA misurazione geometrica delle dimensioni dell'osso effettuata su radiografie ad alta risoluzione

SDy (Signal Dynamic) Esprime matematicamente la forma dei primi 2 picchi e sembra correlata alla omogeneità del tessuto osseo

SOS (Speed of Sound) Velocità di propagazione dell'onda ultrasonora

SPA (Single Photonic Absorptiometry) Assorbimetria a singolo raggio fotonico

T-score unità di misura rappresentata dalla differenza, espressa in deviazione standard, tra valore osservato di BMD e valore medio di BMD dei giovani adulti

Z-score unità di misura rappresentata dalla differenza, espressa in deviazione standard, tra valore osservato di BMD e valore medio di BMD dei soggetti di pari età e sesso

T-score < -2.5 SD, secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi

UBPI (Ultrasound Bone Profile Index) Parametro che utilizza un algoritmo aggiornato per la valutazione della traccia grafica. E' una sintesi matematica di tre parametri che descrivono le caratteristiche della traccia grafica: fast wave amplitude (FWA, mV), dynamic of ultrasound signal (SDy, mV/ μ s²) e bone transmission time (BTT, μ s)

*LA PUBBLICAZIONE E' A CURA DEL MINISTERO.
L' EVENTUALE RIPRODUZIONE ANCHE PARZIALE AD USO INTERNO,
ESTERNO O DIDATTICO DOVRA' ESSERE AUTORIZZATA DAL MINISTERO*