



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia**

Tesi di Laurea

**FRACTURE LIAISON SERVICE:**

**UN MODELLO ORGANIZZATIVO DEL REPARTO**

**ORTOPEDICO PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI OVER 65**

**CON FRATTURA PROSSIMALE DEL FEMORE**

Relatore:

**Chiar.mo Prof. Mario RONGA**

Correlatore:

Dott. Vito DE TULLIO

Candidato:

**Jasmine VOLONTE'**

Matricola 20015559

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

# INDICE

## ABSTRACT

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>INTRODUZIONE</b>                                      | <b>1</b>  |
|           | 1.1 FRATTURE DEL FEMORE PROSSIMALE                       | 1         |
|           | 1.2 OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITA'                 | 3         |
|           | 1.3 FRACTURE LIAISON SERVICE                             | 32        |
| <b>2.</b> | <b>MATERIALI E METODI</b>                                | <b>36</b> |
|           | 2.1 SETTING DI STUDIO                                    | 36        |
|           | 2.2 POPOLAZIONE DI STUDIO                                | 36        |
|           | 2.3 MATERIALI UTILIZZATI                                 | 36        |
|           | 2.4 RACCOLTA DEI DATI                                    | 37        |
|           | 2.5 DATI RACCOLTI  | 37        |
|           | 2.6 PROCEDURE DI LABORATORIO                             | 39        |
|           | 2.7 CONSIDERAZIONI SUI FARMACI                           | 39        |
|           | 2.8 ANALISI STATISTICHE                                  | 41        |
| <b>3.</b> | <b>OBIETTIVO DELLO STUDIO</b>                            | <b>44</b> |
|           | 3.1 OBIETTIVO GENERALE                                   | 44        |
|           | 3.2 OBIETTIVI SPECIFICI                                  | 44        |
| <b>4.</b> | <b>RISULTATI</b>   | <b>45</b> |
|           | 4.1 STUDIO LONGITUDINALE                                 | 45        |
|           | 4.2 STUDIO TRASVERSALE                                   | 47        |
| <b>5.</b> | <b>DISCUSSIONE</b>                                       | <b>51</b> |
|           | 5.1 EFFETTI DI UN TRATTAMENTO TEMPESTIVO POST-DIMISSIONE | 51        |
|           | 5.2 IMPORTANZA DELLA TERAPIA SPECIFICA PER L'OSTEOPOROSI | 51        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.3 LIMITI DELLO STUDIO                 | 52        |
| 5.4 SUGGERIMENTI PER LE RICERCHE FUTURE | 52        |
| <b>6. CONCLUSIONI</b>                   | <b>53</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>                     | <b>54</b> |
| <i>RINGRAZIAMENTI</i>                   |           |

## **ABSTRACT**

### **INTRODUZIONE**

Le fratture prossimali del femore, frequenti negli over 65, sono legate a fragilità ossea e ridotta densità minerale, comportando elevati tassi di morbilità e mortalità e un impatto socio-economico significativo. L'implementazione di modelli organizzativi come il Fracture Liaison Service, che favorisce un approccio multidisciplinare, è essenziale per una gestione efficace post-frattura.

### **SCOPO DEL LAVORO**

Lo scopo dello studio era evidenziare l'importanza di ottimizzare i tempi di intervento all'interno del Fracture Liaison Service, con l'obiettivo principale di avviare il più presto possibile il trattamento per la prevenzione secondaria delle fratture da fragilità. Inoltre, si intendeva sottolineare la necessità di garantire l'accesso al programma a tutti i pazienti.

### **METODI**

I dati sono stati raccolti presso la SC di Ortopedia e Traumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria. Lo studio ha utilizzato un metodo longitudinale attraverso un modello lineare misto generalizzato per analizzare i cambiamenti nel tempo dei parametri osteometabolici. Inoltre, è stato utilizzato un metodo trasversale effettuato tramite il test t di Welch e l'analisi di regressione lineare per confrontare differenti gruppi di pazienti.

### **RISULTATI**

L'analisi longitudinale ha mostrato che i valori di calcio, fosforo e vitamina D rimangono stabili nei sei mesi successivi alla dimissione, senza variazioni statisticamente significative.

L'analisi trasversale non ha evidenziato differenze significative nei valori di calcio, fosforo e vitamina D tra i pazienti sottoposti a visita osteometabolica a sei mesi e quelli non visitati.

### **CONCLUSIONI**

Una valutazione osteometabolica completa al momento del ricovero potrebbe fornire una stima sufficientemente stabile dello stato di salute ossea del paziente. Tuttavia, la mancanza di variazione dei valori osteometabolici non deve essere interpretata come un motivo per rinviare

la terapia per l'osteoporosi, poiché il rischio di ri-frattura è elevato, con il 5,71% dei pazienti che ha subito una nuova frattura entro sei mesi. Un approccio terapeutico precoce e uniforme comprensivo di una terapia farmacologica specifica per l'osteoporosi, integrata con supplementi di calcio e vitamina D, è cruciale per prevenire il deterioramento osteometabolico e ridurre il rischio di ulteriori fratture in tutti i pazienti con fragilità ossea.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 FRATTURE DEL FEMORE PROSSIMALE

Le fratture del femore prossimale coinvolgono la parte dell'osso situata tra la testa del femore e la regione sottotrocanterica, estendendosi fino a 2 cm al di sotto del piccolo trocantere (1).

### 1.1.1 CLASSIFICAZIONE E TRATTAMENTO CHIRURGICO

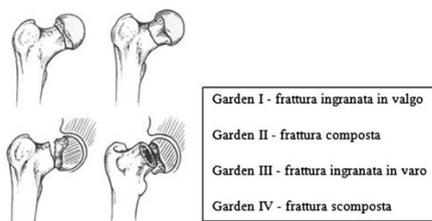
Si distinguono fratture mediali e fratture laterali rispetto all'inserzione della capsula articolare, localizzata alla base del collo (1).

#### *Fratture mediali o intracapsulari*

Le fratture mediali o intracapsulari si dividono in fratture sottocapitate, appena sotto la testa del femore, e mesocervicali, a metà del collo del femore.

Secondo Garden, le fratture mediali vengono classificate sulla base della composizione in:

- Fratture ingranate in valgo (tipo I);
- Fratture composte (tipo II);
- Fratture parzialmente scomposte, ingranate in varo (tipo III);
- Fratture scomposte (tipo IV).



**Figura 1** – Classificazione secondo Garden delle fratture mediali di femore prossimale

Fonte: "L'utilizzo della protesi d'anca nel trattamento delle fratture del femore prossimale"

V. Zottola, C. Bonelli, A. Foti, O. Consonni

Le fratture mediali composte o stabili (Garden I o II) sono trattate direttamente con mezzi di osteosintesi, utilizzando viti multiple o vite-placca a scivolamento con una vite supplementare anti-rotatoria, indipendentemente dall'età del paziente.

Invece, le fratture mediali scomposte o instabili (Garden III e IV) vengono trattate in modo differente in base all'età del paziente. In particolare, nei pazienti di mezza età, tra i 60 e gli 80 anni, o con elevate richieste funzionali e buone condizioni generali, l'intervento raccomandato

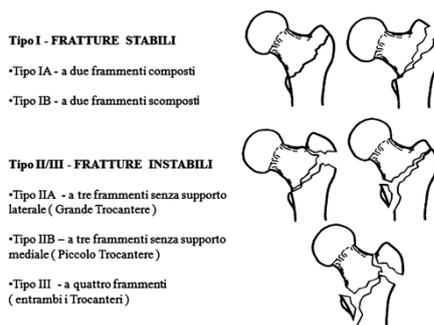
è la protesi totale dell'anca, che garantisce risultati migliori nel lungo termine, poiché previene il rischio di usura dell'acetabolo naturale (1).

### ***Fratture laterali o extracapsulari***

Le fratture laterali o extracapsulari si dividono in:

- Fratture basicervicali, alla base del collo;
- Fratture pertrocanteriche, tra un trocantere e l'altro con linea di frattura variabile;
- Fratture sottotrocanterica: al di sotto del piccolo trocantere.

Le fratture laterali vengono distinte in fratture stabili o instabili in base al numero dei frammenti, alla configurazione della linea di frattura e alla integrità del muro postero-mediale. Queste fratture sono generalmente trattate mediante riduzione e osteosintesi, con l'impiego di chiodi cefalo-midollari. Invece, le viti-placche a scivolamento sono preferite per le fratture stabili, come quelle basicervicali o pertrocanteriche a due frammenti (1).



**Figura 2** – Classificazione secondo Evans delle fratture laterali di femore prossimale

Fonte: "L'utilizzo della protesi d'anca nel trattamento delle fratture del femore prossimale"

V. Zottola, C. Bonelli, A. Foti, O. Consonni

Secondo la linea guida della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), si raccomanda di sottoporre i pazienti con frattura del femore a intervento chirurgico il giorno dell'arrivo in ospedale, entro 24 ore, o al più tardi entro il giorno successivo, entro 48 ore dall'arrivo, identificando e trattando tempestivamente le comorbilità correggibili che potrebbero ritardare l'intervento (2).

## **1.2 OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITA'**

L'osteoporosi rappresenta un disturbo sistemico che coinvolge lo scheletro, caratterizzato da una diminuzione della densità ossea e da alterazioni qualitative della macro e microarchitettura e le proprietà materiali dell'osso. Questa condizione determina un indebolimento del tessuto osseo, soprattutto nel collo del femore e nella regione trocanterica (1,3,4).

La resistenza di un osso è definita come il massimo carico che può sostenere prima di subire danni strutturali ed è influenzata da una serie di fattori, quali la resistenza ossea, l'integrità strutturale dei compartimenti trabecolari e corticali e la quantità di osso presente, misurata in termini di dimensione o massa. (5-9).

Le fratture da fragilità sono definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come fratture che si verificano in modo spontaneo o a seguito di minimi traumi, risultanti da forze meccaniche che normalmente non causerebbero una lesione simile (3,10). In altre parole, sono fratture che si verificano a causa di traumi a bassa energia, come una caduta dalla posizione eretta o da altezza ridotta e che sono più comuni nelle persone anziane, soprattutto nelle donne (1,3,4)

### **1.2.1 EPIDEMIOLOGIA**

Attualmente, l'Italia è tra i paesi con la popolazione più anziana al mondo, con 173.1 persone di almeno 65 anni ogni 100 giovani di età inferiore ai 15 anni. Complessivamente, gli individui sopra i 65 anni costituiscono il 22.8% della popolazione totale, con 2.2 milioni di anziani ultra-ottantacinquenni, che si prevede entro il 2050 possano rappresentare oltre il 12% dell'intera popolazione italiana. L'invecchiamento della popolazione italiana si può attribuire al miglioramento significativo degli standard sociali e delle cure mediche nel corso degli ultimi cinquant'anni, che hanno portato ad un aumento dell'aspettativa di vita e al declino delle nascite costante dal 2009 (11,12).

L'osteoporosi costituisce una malattia di notevole impatto sociale. La sua frequenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, coinvolgendo la maggior parte della popolazione oltre gli ottanta anni. Attualmente, si stima che in Italia ci siano circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. È ragionevole aspettarsi un incremento proporzionale

dell'incidenza di questa malattia, considerando che nei prossimi vent'anni la percentuale di persone sopra i 65 anni in Italia aumenterà del 25% (13).

Il rischio di subire una frattura osteoporotica al femore prossimale nel corso della vita è approssimativamente del 15%. In Italia, la popolazione con più di 50 anni di età registra oltre 90.000 fratture del femore all'anno, interessando una donna su tre e un uomo su cinque e, nonostante siano più frequenti tra le persone anziane, circa il 20% delle fratture si verifica prima dell'età pensionabile (14).

L'invecchiamento della popolazione è correlato a un aumento costante delle ospedalizzazioni dovute a fratture del femore che si verificano in individui di età pari o superiore ai 65 anni, soprattutto nella fascia di età sopra i 75 anni, che rappresenta l'84.9% dei casi (11). Questo fenomeno è strettamente legato all'aumento della prevalenza dell'osteoporosi e al rischio di cadute e traumi a bassa energia, che diventano più comuni con l'avanzare dell'età, in particolare nelle donne a partire dai 75 anni che presentano un rischio di frattura del femore più che doppio rispetto agli uomini (15).

Nei pazienti che subiscono una frattura del femore prossimale il tasso di mortalità entro un anno varia dal 15% al 30%. Secondo i dati del Piano Nazionale Esiti 2022, nel 2021 in Italia sono state ospedalizzate 97.329 persone con fratture del femore, principalmente anziani. Di queste, 90.787 hanno subito un intervento chirurgico con un tasso di mortalità del 20.55% entro un anno dall'intervento. In particolare, per le fratture del femore prossimale, si è evidenziata una significativa mortalità a 1 mese e a 1 anno, rispettivamente pari al 5% e al 20%.

Attualmente, le fratture da fragilità rappresentano la quarta principale causa di morbidità associata alle malattie croniche (14).

Inoltre, si stima che il 30% dei pazienti sviluppi una disabilità permanente, mentre il 40% perda la capacità di camminare autonomamente e l'80% di svolgere attività di vita quotidiana in modo indipendente (16–20). In particolare, il 50% delle donne con frattura del femore sperimenta una significativa riduzione dell'autosufficienza entro un anno dalla frattura, portando all'istituzionalizzazione a lungo termine nel 20% dei casi (13).

Dopo una frattura da fragilità, i pazienti hanno un rischio notevolmente più alto di subire una seconda frattura entro due anni, che sia nello stesso sito osseo o in altri luoghi. Questo rischio è circa cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale (14,21). Per questo motivo, le linee guida raccomandano il trattamento per tutti i pazienti dopo una frattura da fragilità.

Tuttavia, nonostante queste raccomandazioni, sembra che una percentuale significativa di pazienti, compresa tra il 60% e l'85% delle donne, non riceva alcun tipo di trattamento (21).

### **1.2.2 IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELLE FRATTURE DI FEMORE**

L'effetto socio-economico delle fratture del femore prossimale, in relazione alla salute pubblica, è assolutamente rilevante. Infatti, con il progredire dell'invecchiamento della popolazione italiana, l'incidenza e l'impatto delle fratture da fragilità sul sistema sanitario nazionale continuano a crescere costantemente. Sebbene i costi relativi alla gestione delle fratture del femore siano simili a quelli di altre condizioni comuni con elevato ricorso all'ospedalizzazione, come l'infarto, i costi sociali aggiuntivi derivanti dalla comparsa di nuove comorbidità, sarcopenia, disabilità e mortalità sono presumibilmente maggiori (22,23).

In Italia, nel 2017, si sono verificate 560.000 fratture da fragilità, comportando un costo per il Servizio Sanitario Nazionale pari a 9,4 miliardi di euro (24). Questo costo è destinato a crescere e si stima che entro il 2030 la spesa sanitaria associata a queste fratture aumenterà quasi del 26%, raggiungendo 11,9 miliardi di euro, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione italiana. I costi per le fratture da fragilità hanno un impatto sia a breve che a lungo termine, con maggiore rilevanza nel primo anno successivo alla frattura, e variano in base al sito della frattura, riflettendone la gravità, specialmente in caso di necessità di un ricovero ospedaliero, la cui durata è un fattore importante nella determinazione dei costi (14).

Nello specifico, i costi associati alle fratture del femore, soprattutto del femore prossimale, sono notevolmente più elevati rispetto ad altre tipologie di fratture. Infatti, le fratture di femore prossimale rappresentano circa il 59% dei costi totali associati alle fratture, poiché sono considerate tra le più gravi e spesso richiedono un ricovero ospedaliero prolungato (14,21). Secondo il Report dell'International Osteoporosis Foundation (IOF), in Italia, nel 2017, il costo medio della frattura prossimale del femore per l'anno successivo alla stessa è stato stimato di 21.307 euro. Invece, il costo totale annuale, relativo alle fratture nel 2017, ammonta a circa 9.429 euro, sommando i singoli costi per le nuove fratture, per quelle derivanti da fratture precedenti e per l'assistenza istituzionale (14,21).

Nel 2017, l'onere sanitario totale dovuto alle fratture da fragilità in Italia è stato stimato a 229.207 anni di vita corretti per la qualità (QALY), di cui il 69% è attribuibile alle fratture verificatesi nella popolazione femminile, che corrisponde a una frequenza di 3,9 fratture per 1.000 abitanti (14,21).

Inoltre, in Italia, la perdita totale di anni di vita corretti per disabilità (DALY) è stimata essere pari a 523, ovvero 20 anni per 1.000 individui (21), superando il costo associato ad altre malattie croniche, come l'ictus e la BPCO (25).

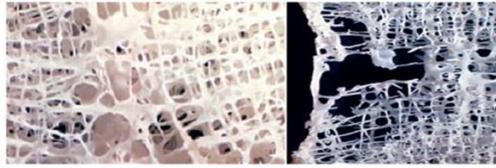
Le fratture da fragilità possono influenzare in modo significativo anche la popolazione attiva, in quanto circa il 20% delle fratture avviene prima dell'età pensionabile (26).

Secondo le stime ICUROS (The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic fractures Study), la perdita di produttività, riferita al numero di giorni di malattia di individui non ricoverati nell'anno successivo alla frattura osteoporotica in età di prepensionamento, è stimata essere di 94,3 per 1.000 persone (21). In particolare, nel 2017, in Italia, sono stati richiesti complessivamente 717.316 giorni di malattia (14).

Le conseguenze delle fratture da fragilità vanno oltre il mero impatto sulla salute fisica; infatti, la ridotta mobilità e capacità di svolgere le normali attività quotidiane possono rendere necessaria l'assistenza di operatori non sanitari, come familiari o amici, imponendo su di loro sforzi fisici, emotivi e finanziari significativi. In Italia, la richiesta di cure assistenziali fornite a domicilio da un caregiver è tra le più elevate in Europa, con una particolare enfasi sulle fratture del femore prossimale, per le quali si stima un totale di 882 ore annue per 1.000 individui (14). Tuttavia, a lungo termine, la perdita di indipendenza e mobilità può portare alla necessità di ricorrere all'assistenza istituzionale, soprattutto nelle fasce di età più avanzate della popolazione (27).

### **1.2.3 FISIOPATOLOGIA**

La riduzione della densità minerale ossea ((Bone Mineral Density - BMD), insieme ad altre condizioni che comportano una diminuzione della densità di massa e/o di volume osseo, sono i fattori principali che aumentano il rischio di fratture da fragilità in quanto responsabili di una minore resistenza meccanica (9,28–32).



**Figura 3** – Osso normale vs Osso affetto da osteoporosi

Fonte: "Osteoporosi e frattura di femore: gestione del paziente" V. Galmarini

Le alterazioni qualitative e quantitative del tessuto osseo causa di fragilità scheletrica sono anche definite osteoporosi. In particolare, tra le condizioni di osteoporosi primitiva si annoverano l'osteoporosi senile e l'osteoporosi post-menopausale (33).

L'invecchiamento e la menopausa si accompagnano ad una serie di cambiamenti significativi nella composizione corporea con conseguente fragilità ossea.

Nel dettaglio, l'invecchiamento determina un accumulo dei prodotti di glicazione avanzata (AGEs - Advanced Glycated end Products), che compromettono le proprietà della matrice extracellulare, (34–36), un aumento della porosità dell'osso corticale (37) e la perdita di massa ossea (4,38).

Invece, con la menopausa si assiste all'elevazione dei marker del turnover osseo, associata ad una rapida diminuzione della densità minerale ossea (39), all'aumento della porosità dell'osso corticale e della distanza tra le trabecole ossee (37,40) e all'aumento del rimodellamento osseo. Tutto questo può comportare una perdita di massa ossea, principalmente dovuta alla diminuzione dei livelli di estrogeni (37,39–41).

L'osteoporosi primitiva deve essere differenziata dall'osteoporosi secondaria, cioè da tutte quelle condizioni patologiche che sono causa, appunto, di osteoporosi e che possono, allo stesso modo, aumentare il rischio per le fratture da fragilità.

Le principali condizioni patologiche causa di osteoporosi secondaria rientrano tra le malattie endocrine e metaboliche, le malattie ematologiche, le malattie dell'apparato gastro-enterico, le malattie reumatiche, le malattie renali, le malattie neurologiche e le malattie genetiche. A queste si aggiungono altre malattie, come la BPCO, l'anoressia nervosa, l'HIV/AIDS, l'amiloidosi, la sarcoidosi e la depressione. Infine, tra le cause di osteoporosi secondaria si riscontrano l'assunzione di farmaci, primi fra tutti i glucocorticoidi, e il trapianto di organi (33,42).

Esiste una forte associazione tra fragilità e fratture da fragilità, specialmente del femore prossimale. Infatti, nei pazienti fragili, si osserva una riduzione significativa della densità minerale ossea sia nella zona lombare che in quella femorale. Nonostante questa riduzione della densità ossea, il rischio di frattura associato alla fragilità non è completamente spiegato dalla misurazione della densità ossea stessa. Questo suggerisce che altri fattori giocano un ruolo significativo nel determinare il rischio di frattura nei pazienti fragili (3).

La fragilità aumenta il rischio di fratture principalmente a causa dell'incremento del rischio di cadute per diversi meccanismi, tra cui i cambiamenti nella composizione corporea, l'assunzione di diversi farmaci per il trattamento di alcune patologie, la compromissione dell'equilibrio, l'andatura anomala, la ridotta coordinazione e la debolezza muscolare per patologie neurologiche o alterazioni del visus (4,38,43–45). Le donne, soprattutto dopo la menopausa, sembrano essere più a rischio di subire traumi minori rispetto agli uomini. (15,33,38).

Quindi, con livelli crescenti di fragilità, indipendentemente dai criteri utilizzati per identificarla, il rischio di cadute e fratture aumenta significativamente (46).

#### **1.2.4 CLASSIFICAZIONE DELLE FRATTURE DA FRAGILITA'**

Le fratture da fragilità possono essere classificate in minori e maggiori sulla base del sito della frattura (47–50) o della frequenza con cui le fratture si verificano. Si classificano come fratture minori quelle meno frequenti e ad interessamento dei segmenti scheletrici che determinano un minor impatto sull'autonomia funzionale del paziente, come le fratture di mano, rotula, caviglia, piede, gomito o di una sola costa. Invece, si considerano maggiori le fratture dell'omero prossimale, del polso, del femore prossimale e della colonna vertebrale (21).

La maggior parte delle fratture da fragilità si verifica in soggetti affetti da comorbidità a carico dell'apparato muscolo scheletrico, soprattutto l'osteoporosi poiché caratterizzata da una riduzione della capacità del tessuto osseo di rispondere e resistere ad insulti anche di bassa entità, definiti come traumi minori (51,52).

La forza dell'osso dipende dalla grandezza, dalla velocità e dalla direzione di applicazione delle forze per cui risulta complicato riuscire a identificare una soglia della forza al di sopra della quale la frattura è inevitabile. Le fratture a bassa energia, così come quelle ad alta energia, possano essere correlate ad una riduzione della BMD (53), motivo per cui non sarebbe corretto

sostenere che le fratture ad alta energia in pazienti anziani non siano collegate all'osteoporosi (54). Questo aspetto rende necessaria la considerazione anche delle fratture ad alta energia nella valutazione clinica dell'osteoporosi per ridurre il potenziale rischio di ri-fratture (3).

### **1.2.5 FATTORI DI RISCHIO PER LE FRATTURE DA FRAGILITA'**

Il rischio di frattura osteoporotica è influenzato da una combinazione di fattori che agiscono principalmente attraverso una riduzione della densità minerale ossea, come l'invecchiamento e la menopausa, e fattori parzialmente o totalmente indipendenti da essa, come le caratteristiche del tessuto osseo e fattori esterni all'osso (55).

Tra i numerosi fattori associati in maniera indipendente al rischio di osteoporosi e fratture, alcuni di particolare importanza includono:

- Età
- Sesso femminile
- Riduzione della densità minerale ossea
- Basso indice di massa corporea
- Pregressa frattura da fragilità
- Familiarità per frattura di femore/vertebre
- Fumo (in atto)
- Alcool (3 o più unità/die)
- Carenza di vitamina D
- Menopausa prima dei 45 anni
- Ridotta attività fisica
- Immobilizzazione protratta
- Ridotto introito di calcio
- Eccessivo introito di sodio
- Malattie associate ad osteoporosi
- Trapianti
- Farmaci

Nei soggetti con più fattori di rischio, il rischio di frattura è maggiore rispetto a quelli con un solo fattore di rischio, anche della sola riduzione della BMD. Pertanto, per determinare chi potrebbe beneficiare di un trattamento farmacologico specifico, è importante combinare la valutazione della BMD con la valutazione di altri fattori di rischio indipendenti (55).

### **1.2.6 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA**

La valutazione combinata della densità minerale ossea e dei principali fattori di rischio clinici consente di ottenere una stima più precisa del rischio di fratture da fragilità nei 5-10 anni successivi (55).

Per garantire cure preventive secondarie efficaci dopo una frattura da fragilità è necessario in prima istanza identificare correttamente la frattura, procedere con l'indagine e definire un intervento appropriato (56).

Nella valutazione del rischio di nuova frattura da fragilità, il percorso di gestione varia a seconda che il paziente abbia già subito una precedente frattura da fragilità o presenti altri fattori di rischio clinici (56).

Nei pazienti senza precedenti fratture da fragilità vengono considerati altri fattori di rischio clinici e/o i risultati della densitometria ossea alla colonna vertebrale ed al femore prossimale (57,58). Tuttavia, se c'è stata una precedente frattura da fragilità, soprattutto vertebrale o femorale, vi è l'indicazione ad un trattamento anche senza ulteriore valutazione densitometrica.

In generale, l'indagine densitometrica è raccomandata per:

- Donne oltre i 65 anni e uomini oltre i 70 anni di età;
- Individui di qualsiasi età con pregresse fratture da fragilità, riscontri radiologici di osteoporosi o fattori di rischio maggiori per l'osteoporosi, come l'uso di farmaci osteopenizzanti o malattie associate all'osteoporosi;
- Donne in post-menopausa o uomini oltre i 60 anni con fattori di rischio, come menopausa precoce prima dei 45 anni o periodi prolungati di amenorrea premenopausale, assunzione insufficiente di calcio o rischio di ipovitaminosi D, periodi prolungati di immobilizzazione, abitudine al fumo, consumo eccessivo di alcol, ridotto BMI e familiarità per osteoporosi (33).

#### ***Bone Mineral Density***

Il principale fattore di rischio associato alle fratture da fragilità è la riduzione della densità minerale ossea, in quanto contribuisce per il 60-80% alla resistenza meccanica dell'osso (9,28-32).

La BMD può essere valutata attraverso diverse tecniche, comunemente note come densitometria ossea o mineralometria ossea computerizzata (MOC), che permettono di misurare con una precisione soddisfacente la massa ossea, rappresentando il miglior predittore del rischio di fratture legate all'osteoporosi (3,59).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sull'analisi della densità minerale mediante la tecnica della Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA), confrontando i risultati del picco di massa ossea con la media di soggetti adulti sani.

Questa tecnica rappresenta attualmente il Gold Standard per la valutazione della massa ossea, e quindi del rischio di frattura, e per il monitoraggio. Si tratta di una tecnica assorbimetrica a raggi X a doppia energia, che permette di valutare il contenuto minerale osseo (Bone Mineral Content - BMC), espresso in g/cm di segmento osseo, proiettato su una superficie specifica, generando un parametro noto, appunto, come BMD, espressa in g/cm<sup>2</sup> di segmento osseo.

L'unità di misura, il T-score, è rappresentata dalla deviazione standard rispetto al picco medio di massa ossea (60–62). Si è osservato che il rischio di frattura aumenta in modo esponenziale con valori densitometrici di T-score inferiori a -2.5 deviazioni standard (DS), soglia stabilita dall'OMS per la diagnosi di osteoporosi. Per ogni riduzione di una DS di BMD (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In alternativa, in donne prima della menopausa e in uomini prima dei 50 anni di età, la BMD può essere confrontata con la media dei valori dei soggetti della stessa età e sesso (score Z) (33).

Secondo l'OMS, la soglia per diagnosticare l'osteoporosi (T-score  $\leq$  2.5 DS) è valida solo per i valori densitometrici ottenuti tramite la tecnica DXA e nell'interpretare i risultati della densità minerale ossea si devono considerare i seguenti criteri (33):

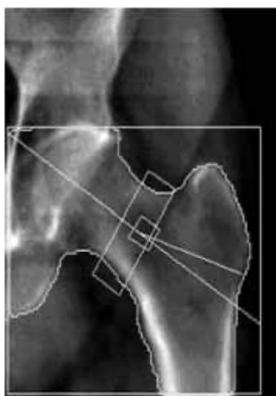
|                        |   |
|------------------------|---|
| Normale                | +2.5 > T-score > -1.0 DS                          |
| Osteopenia             | -1.0 > T-score > -2.5 DS                          |
| Osteoporosi            | T-score < -2.5 DS                                 |
| Osteoporosi conclamata | T-score < -2.5 DS + 1 o più fratture da fragilità |

*Tabella 1– Interpretazione dei risultati (OMS)*

I siti scheletrici più comunemente misurati sono la colonna lombare e il femore prossimale, in quanto le fratture da osteoporosi più significative clinicamente si verificano principalmente a livello vertebrale e femorale. Tuttavia, è importante considerare che la precisione dei risultati densitometrici può essere compromessa dalla presenza di condizioni interferenti, le quali

devono essere attentamente valutate sia da chi interpreta i risultati sia da chi esegue le misurazioni (33).

In particolare, per la valutazione del femore prossimale è necessario valutare la BMD sia del collo del femore che quella femorale totale e considerare il valore più basso. Per la classificazione densitometrica deve essere preso in considerazione il valore di T-score più basso tra i 3 siti (rachide, femore totale o collo femorale) (33).



*Figura 4 – DXA femorale*

*Fonte: "Diagnostica radiologica e densitometrica" G. Guglielmi et al.*

Inizialmente, l'OMS ha proposto una classificazione diagnostica per la densità minerale ossea basata sul T-score e per molti anni le linee guida cliniche hanno utilizzato il T-score per stabilire le soglie per l'intervento terapeutico nei singoli pazienti. Tuttavia, la BMD da sola ha una capacità limitata nel differenziare gli individui che subiranno una frattura da fragilità da coloro che non ne subiranno. Infatti, nonostante il rischio di frattura aumenti in modo esponenziale al diminuire della BMD, la maggior parte delle fratture da fragilità si verificano in individui che non soddisfano la definizione densitometrica convenzionale per l'osteoporosi, basata su un T-score di 2,5 SD o inferiore (63,64). Infatti, anche tra soggetti ad alto rischio di frattura possono essere rilevati valori della BMD normali o parzialmente ridotti e, talvolta, rientranti nel range dell'osteopenia (9). Inoltre, la soglia diagnostica in T-score non coincide necessariamente con la soglia per iniziare una terapia farmacologica, poiché altri fattori, sia scheletrici che extra-scheletrici, influenzano il rischio individuale di frattura e la decisione terapeutica (33).

È importante, quindi, sottolineare che le definizioni basate sul T-score rappresentano solo una diagnosi basata sulla densitometria ossea, che deve essere integrata con una valutazione clinica completa per una diagnosi definitiva.

Per questo motivo, in molti paesi le soglie di intervento storicamente basate sul T-score sono state sostituite negli ultimi anni da strumenti di valutazione del rischio più completi, che tengono conto di altri fattori, oltre alla sola BMD: Fracture risk assessment tool (FRAX), Derived Fracture Risk Assessment (DeFRA) e score FRActure Health Search (FRA-HS) (63).

### *Fracture risk assessment tool*

Il Fracture risk assessment tool (FRAX) è uno strumento sviluppato presso l'Università di Sheffield, nel Regno Unito, ed è ampiamente utilizzato a livello internazionale per valutare il rischio di fratture osteoporotiche maggiori.

Questo algoritmo stima il rischio di sviluppare una frattura maggiore o una frattura del femore prossimale entro i successivi 10 anni, tenendo anche in considerazione il tasso di mortalità della popolazione generale, per soggetti di età compresa tra 40 e 90 anni (65,66).

Questo strumento considera diversi fattori di rischio, oltre la misurazione della densità minerale ossea. Attualmente, il calcolo del FRAX si basa su genere, età, indice di massa corporea (BMI) e su un numero di variabili dicotomiche riguardanti la storia personale di frattura da fragilità, la storia familiare di frattura del femore prossimale, il fumo, il consumo di alcol, l'uso prolungato di glucocorticoidi, l'artrite reumatoide e cause secondarie di osteoporosi, tra cui diabete di tipo I, osteogenesi imperfetta negli adulti, ipertiroidismo non trattato, ipogonadismo o menopausa precoce, malnutrizione cronica o malassorbimento e malattia epatica cronica (67).

Nonostante sia ampiamente utilizzato per valutare il rischio di frattura osteoporotica, presenta diverse limitazioni che possono influenzare la sua accuratezza e utilità.

Le stime delle probabilità di frattura a 10 anni fornite dal FRAX, per il femore prossimale e altre fratture osteoporotiche, possono risultare sottostimate in determinate situazioni come l'uso cronico di glucocorticoidi ad alte dosi e l'esposizione eccessiva ad alcol e tabacco (65,67).

Il FRAX non considera alcune cause di osteoporosi secondaria, come l'iperparatiroidismo primario, l'ipertiroidismo, la sindrome di Cushing e le malattie connettivali (68).

Inoltre, non distingue tra diversi tipi di frattura e non tiene conto del numero o della gravità delle fratture precedenti (69).

In aggiunta, non considera la storia familiare di fratture da fragilità al di fuori del femore prossimale, la storia di cadute del paziente (67,70), le alterazioni microstrutturali dell'osso

(71,72), la variabilità temporale del rischio di frattura nel tempo, considerando il rischio costante nel corso di 10 anni (73) e alcuni fattori di rischio recentemente identificati dall'AIFA con la nota 79.

Infine, non è chiaro se la capacità predittiva del FRAX sia simile nei pazienti trattati e non trattati per l'osteoporosi (68), potrebbe sottostimare il rischio di frattura in individui con scarsa aspettativa di vita (74) e utilizza solo variabili dicotomiche (70).

A causa di tutte queste limitazioni il FRAX in Italia trova scarsa applicazione (21).

### ***Derived Fracture Risk Assessment***

Il Derived Fracture Risk Assessment (DeFRA) è una versione avanzata del FRAX sviluppata in Italia dalla Società Italiana per l'Osteoporosi, il Metabolismo Minerale e le Malattie dell'Osso (SIOMMMS) in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (SIR). Rappresenta un significativo passo avanti nella valutazione del rischio di fratture da fragilità.

Questo strumento si distingue per diverse caratteristiche innovative rispetto al FRAX, tra cui l'utilizzo di variabili continue per alcuni fattori di rischio, come il numero di fratture da fragilità pregresse, la distinzione accurata del sito delle fratture e l'incorporazione della misurazione della densità minerale ossea. Tutto ciò rende questo strumento superiore al FRAX, in quanto più preciso e dettagliato. Inoltre, è in grado di fornire indicazioni più precise sull'opportunità e l'efficacia del trattamento farmacologico (75–81).

L'algoritmo DeFRA è stato recentemente aggiornato in una versione più clinica e pratica, la versione DeFRACalc79, ottenuta convertendo il diagramma di flusso della Nota 79 dell'AIFA in una forma matematica e informatizzata, revisionando i fattori dell'algoritmo matematico e includendo i più recenti fattori di rischio per le fratture e i criteri per il trattamento farmacologico stabiliti dalla Nota 79 dell'AIFA (33).

L'algoritmo DeFRACalc79 tiene conto di numerosi fattori clinici oltre alla densità minerale ossea. Questi includono:

- T-score del femore e/o della colonna lombare;
- Sesso;
- Stato menopausale;
- Età;

- Peso e altezza;
- Storia familiare di frattura del femore o della vertebra;
- Pregresse fratture vertebrali o femorali da fragilità, valutate anche in base alla loro frequenza (nessuna, 1, 2, > 2) e alla risposta al trattamento farmacologico (nuova frattura nonostante il trattamento con farmaci anti-osteoporotici per almeno 12 mesi con sufficiente aderenza al trattamento);
- Pregresse fratture non vertebrali e non femorali;
- Assunzione di terapia ormonale adiuvante per carcinoma mammario o prostatico;
- Assunzione di terapia con corticosteroidi e la durata del loro utilizzo (> 3 mesi o  $\geq$  12 mesi, più di 5 mg di prednisone o equivalente/die);
- Presenza di comorbidità che aumentano il rischio di fratture, quali artrite reumatoide, malattie del tessuto connettivo, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattie infiammatorie intestinali, morbo di Parkinson, sclerosi multipla, infezione da virus dell'immunodeficienza umana, diabete e grave handicap fisico.

Questo algoritmo consente la valutazione del rischio individuale di fratture maggiori da fragilità nei prossimi anni e la classificazione del paziente in una fascia di rischio basso, alto o molto alto. Inoltre, consente la determinazione dell'eleggibilità del paziente alla Nota 79 e fornisce l'indicazione del trattamento raccomandato come scelta di prima linea, seconda o, eventualmente, terza linea, basato sul rischio individuale e sulle linee guida terapeutiche più recenti. Infine, permette l'identificazione del professionista medico competente per la gestione del paziente, che può essere il Medico di Medicina Generale (MMG) e/o uno Specialista, garantendo una corretta direzione dell'assistenza (33).

### ***FRActure Health Search***

Il FRActure Health Search (FRA-HS) rappresenta un altro algoritmo validato e adattato rispetto al modello FRAX per la valutazione del rischio di fratture. In questo caso, il calcolo dei vari indicatori è basato sulla popolazione di riferimento del database Health Search, costituito da dati della popolazione italiana afferente ai medici di medicina generale (82).

Ogni fattore di rischio è stato accuratamente registrato e associato al rischio di frattura osteoporotica, considerando anche la mortalità.

L'analisi ha dimostrato che lo score FRA-HS ha una buona capacità predittiva per le fratture del femore, distinguendo con precisione i soggetti con e senza frattura e mostrando una calibrazione accettabile rispetto al rischio osservato. In particolare, il punteggio FRA-HS ha dimostrato di avere un'accuratezza adeguata, specialmente per le fratture del femore nelle donne (66,83).

Rispetto al FRAX, il punteggio FRA-HS sembra vantare una maggiore validità nella popolazione italiana, soprattutto nel contesto delle cure primarie, poiché si basa su dati provenienti da una popolazione rappresentativa di tale contesto. Questo strumento fornisce un valore immediatamente utilizzabile dai medici di medicina generale attraverso le cartelle cliniche informatizzate, consentendo loro di identificare i pazienti che potrebbero necessitare di terapia e di guidarli nella valutazione della densitometria ossea, se necessario (84,85).

Il punteggio FRA-HS presenta alcune limitazioni significative; possiede una limitata predizione delle fratture maggiori e non considera la familiarità per frattura e altri fattori di rischio recentemente identificati, come quelli identificati da AIFA. Infine, le indicazioni non sono aggiornate e adeguate rispetto alle disposizioni delle Autorità Sanitarie, riducendo così la sua utilità pratica (33).

### ***Tomografica Computerizzata Quantitativa***

La tomografia computerizzata quantitativa (QCT) consente di misurare la densità minerale ossea volumetrica sia a livello delle vertebre che a livello femorale, sia totale che compartimentale, permettendo di distinguere tra la BMD trabecolare e quella corticale (33).

Tuttavia, per quanto riguarda la capacità di predire il rischio di fratture, ha dimostrato di essere efficace nel prevedere le fratture vertebrali nelle donne in post-menopausa, ma non è altrettanto accurata nel predire le fratture femorali, specialmente negli uomini. Inoltre, questa metodica comporta un'esposizione elevata del paziente alla radiazione. Ad oggi, anche a livello vertebrale, la tecnica DXA rimane preferita rispetto alla QCT vertebrale perché offre maggiore precisione, tempi di scansione più brevi, calibrazione più stabile, una dose di radiazioni inferiore e costi minori (33).

Invece, la strumentazione p-QCT, dedicata allo studio dei segmenti ossei periferici, in particolare di tibia e radio, possiede sufficiente evidenza sulla capacità predittiva di rischio solo per le fratture femorali nelle donne in post-menopausa; tuttavia, non trova ancora applicazione nell'iter diagnostico dell'osteoporosi (33).

Allo stesso modo, la high-resolution pQCT (HR- pQCT), pur avendo un'elevata risoluzione spaziale, in grado di valutare con buona accuratezza alcuni parametri della microarchitettura ossea, è limitata solo alla ricerca, non possedendo ancora sufficiente evidenza sulla sua capacità di migliorare la predittività delle fratture da fragilità ossea (33).

### ***Ultrasonografia***

L'indagine ultrasonografica (Quantitative US - QUS), eseguita principalmente su falangi e calcagno, utilizza due parametri, la velocità e l'attenuazione, che costituiscono indici indiretti della massa e dell'integrità strutturale dell'osso (33).

Questi parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche, sia femorali che vertebrali, con una precisione comparabile alla DXA sia a livello lombare che femorale, sia nelle donne in post-menopausa che negli uomini. Però, sono predittori indipendenti del rischio di frattura, essendo influenzati da altre caratteristiche del tessuto osseo. Per questa ragione, la QUS non può essere utilizzata per diagnosticare l'osteoporosi secondo i criteri dell'OMS (33).

Inoltre, un limite importante della QUS è l'eterogeneità delle apparecchiature, che producono valori non sempre coerenti tra loro (33).

Tuttavia, la QUS può risultare utile quando non è possibile eseguire una valutazione DXA lombare o femorale e, in questi casi, un basso valore ultrasonografico, associato ad altri fattori di rischio clinici per le fratture, potrebbe giustificare un intervento terapeutico. Al contrario, un valore ultrasonografico elevato, in assenza di fattori di rischio, suggerisce una bassa probabilità di fratture osteoporotiche, rendendo inutili ulteriori indagini (33).

Infine, la QUS potrebbe trovare applicazione nelle indagini epidemiologiche e negli screening di primo livello per i suoi costi relativamente contenuti, la facilità di trasportabilità e l'assenza di radiazioni (33).

### ***Esami biumorali***

Gli esami biumorali devono essere considerati per una valutazione adeguata, soprattutto nei pazienti con forme di osteoporosi o anche osteopenia significativamente più gravi di quanto ci si attenderebbe per l'età del paziente. Infatti, sono essenziali per ultimare la diagnosi di osteoporosi, in quanto consentono la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro, che possono presentare sintomi o risultati densitometrici simili a quelli

dell'osteoporosi, e aiutano a individuare eventuali fattori causali sottostanti, permettendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e, quando possibile, un trattamento mirato alla causa. Infine, guidano le decisioni terapeutiche e valutano l'aderenza alla terapia (33).

L'osteoporosi può derivare da molteplici patologie, quindi un riscontro di normalità dei semplici esami bioumorali esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie.

In particolare, gli esami di I livello comprendono VES, emocromo completo, protidemia frazionata, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, creatininemia e calciuria delle 24h.

Tuttavia, in alcuni casi, potrebbe essere necessario procedere con indagini di laboratorio di secondo livello più specifiche in base a sospetti clinici mirati, valutando calcio ionizzato, TSH, paratormone sierico, 25-OH-vitamina D sierica, cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone, testosterone totale (nei maschi), immunofissazione sierica e/o urinaria, anticorpi anti-transglutaminasi ed enzimi specifici per patologie associate (33).

La selezione delle indagini per identificare forme secondarie di osteoporosi deve essere guidata dalla loro incidenza prevista e dalla storia clinica, farmacologica e dall'esame obiettivo del paziente (33).

I marker specifici del turnover osseo, misurabili nel siero e/o nelle urine, possono essere suddivisi in due categorie (33):

1. Marker specifici di neoformazione ossea, che includono:

- Isoenzima ossea della fosfatasi alcalina
- Osteocalcina
- Propeptide del procollagene di tipo I

2. Marker di riassorbimento osseo, che comprendono:

- Piridinolina
- Desossipiridinolina
- Telopectidi N o C terminali del collagene di tipo I

Negli adulti, un aumento dei marker del turnover scheletrico oltre i valori di normalità suggerisce una perdita accelerata di massa ossea o la presenza di altre patologie scheletriche, sia primitive che secondarie (33).

I marker di turnover osseo possono essere utili per valutare il rischio di frattura, anche in modo indipendente dalla densità minerale ossea. Inoltre, forniscono un'indicazione generale del

rimodellamento scheletrico e possono essere preziosi nel monitoraggio dell'efficacia della terapia, valutando la risposta al trattamento e l'aderenza alla terapia con riduzione dei tempi necessari di attesa rispetto alla valutazione densitometrica (33).

Tuttavia, l'utilizzo dei marker di turnover osseo è limitato dall'ampia variabilità dei risultati sia tra i test sia tra i pazienti stessi che influisce sulla loro affidabilità e limita la loro utilità nell'ambito della pratica clinica di routine. Attualmente, possono essere utilizzati in casi selezionati, ad esempio per valutare l'elevazione della fosfatasi alcalina totale in relazione a patologie epatiche o per valutare la persistenza dell'effetto terapeutico dopo la sospensione dei bisfosfonati (33).

### **1.2.7 TERAPIA**

Il trattamento dell'osteoporosi mira principalmente a ridurre il rischio di frattura. Il trattamento, oltre agli interventi farmacologici, include anche misure non farmacologiche che possono essere raccomandate a tutti, senza controindicazioni (33).

#### ***Trattamento non farmacologico***

La prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi si possono attuare attraverso la correzione dei fattori di rischio. Per tutti gli individui possono essere utili interventi non farmacologici come una dieta equilibrata, l'esercizio fisico regolare e un adeguato apporto di calcio e di vitamina D. Inoltre, l'eliminazione di fattori di rischio modificabili come il fumo, l'abuso di alcol e i rischi ambientali di cadute può contribuire significativamente alla prevenzione dell'osteoporosi (33).

#### ***Calcio***

L'apporto medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta spesso insufficiente, soprattutto nelle persone anziane, contribuendo a un bilancio calcico negativo e alla conseguente possibilità di sviluppo di iperparatiroidismo secondario, condizione dannosa per la salute ossea.

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia in base all'età e ad alcune condizioni specifiche e, in particolare, per la popolazione adulta e anziana dovrebbe essere pari a 1000 mg/die per le donne in post-menopausa in trattamento estrogenico e per gli uomini di 50-65 anni, mentre dovrebbe essere di 1200 mg/die per le donne in post-menopausa senza trattamento estrogenico e per gli uomini di età superiore ai 65 anni (60).

L'ideale sarebbe implementare il calcio carente con un adeguato introito alimentare, altrimenti si può ricorrere all'assunzione di supplementi con dosi basate sul grado di carenza del calcio stesso.

Tuttavia, l'assunzione di supplementi determina un rischio aumentato di sviluppare una calciosi renale e un possibile aumento del rischio cardio-vascolare. Per questo motivo, per raggiungere un adeguato introito di calcio si raccomanda di ricorrere primariamente alla dieta e di utilizzare i supplementi solo quando la dieta non è sufficiente (33).

### *Vitamina D*

L'ipovitaminosi D è diffusa in Italia, specialmente tra le persone anziane. Il motivo è legato principalmente alla sua produzione endogena a livello cutaneo grazie all'esposizione solare ai raggi UVB che diventa sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età. Invece, solo il 20% del fabbisogno di vitamina D proviene dall'alimentazione (86,87).

La supplementazione con vitamina D (coleciferolo o ergocalciferolo), se associata ad un adeguato apporto di calcio, si è dimostrata utile persino nella prevenzione primaria delle condizioni osteoporotiche negli anziani (86,87), determinando effetti densitometrici e anti-fratturativi modesti, anche mediati dalla riduzione delle cadute, e proporzionali al grado di carenza, soprattutto a livello del femore (33).

Inoltre, è stato riportato un lieve, ma significativo, calo della mortalità negli anziani che assumono integratori di coleciferolo. Tuttavia, al momento non ci sono prove certe di benefici extra-scheletrici, nonostante vi sia un solido ragionamento fisiopatologico a supporto di tali benefici (88).

La modalità di somministrazione ideale sarebbe quella giornaliera. Tuttavia, al fine di migliorare l'aderenza al trattamento, è considerato accettabile l'uso di dosi equivalenti settimanali o mensili. Nel caso in cui sia necessario utilizzare boli, si consiglia di non superare le 100.000 UI, poiché dosi più elevate possono causare un aumento del riassorbimento osseo, fino ad aumentare il rischio di fratture e di cadute per dosi pari a 500.000 UI (89,90).

Per raggiungere rapidamente livelli sierici adeguati di 25(OH) D, è preferibile utilizzare la vitamina D<sub>3</sub> e prediligere la somministrazione orale, mentre l'uso della via intramuscolare dovrebbe essere limitato ai pazienti con gravi sindromi da malassorbimento (33).

Attualmente, l'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D, come calcifediolo, 1- $\alpha$ -calcidiolo e calcitriolo, trova indicazione solo in pazienti con severa insufficienza epatica, deficit dell'1-alfa-idrossilasi, grave malassorbimento intestinale o ipoparatiroidismo (33).

Il dosaggio dei livelli sierici della 25(OH) D è ritenuto il miglior indicatore laboratoristico dello stato vitaminico D. Nella tabella seguente si possono osservare le attuali indicazioni riguardanti l'interpretazione dei livelli sierici (91–93).

| nmol/L  | ng/mL  | Interpretazione                |
|---------|--------|--------------------------------|
| < 25    | <10    | Grave carenza                  |
| 25-50   | 10-20  | Carenza                        |
| 50-75   | 20-30  | Insufficienza                  |
| 75-125  | 30-50  | Range ideale                   |
| 125-375 | 50-150 | Possibili effetti indesiderati |
| >375    | >150   | Intossicazione                 |

*Tabella 2 – Interpretazione dei livelli sierici 25(OH) D*

Un adeguato apporto di calcio e vitamina D rappresenta una condizione fondamentale per qualsiasi trattamento farmacologico specifico dell'osteoporosi. Infatti, la carenza di calcio e/o vitamina D è la causa più comune di mancata risposta alla terapia farmacologica per questa condizione (33).

#### *Altri nutrienti*

Un apporto proteico adeguato è essenziale per mantenere la funzione del sistema muscolo-scheletrico, riducendo il rischio di fratture del femore sia negli uomini che nelle donne, ma anche per ridurre il rischio di complicanze dopo una frattura osteoporotica (33).

#### *Attività fisica*

La mobilità è cruciale per la salute delle ossa. La frequenza, la durata, l'intensità e l'età di inizio dell'attività fisica influenzano il suo impatto, che può variare a seconda delle parti del corpo coinvolte. Per esempio, l'attività fisica agonistica intensa nelle giovani donne potrebbe avere effetti negativi sull'osso a causa di alterazioni ormonali e nutrizionali.

Nelle donne in post-menopausa è stato dimostrato che l'attività fisica aerobica può ridurre la perdita minerale ossea annuale di circa l'1%.

Nonostante l'efficacia di programmi di attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi sia ancora oggetto di studio, è raccomandato svolgere un minimo di attività fisica, come camminare per più di 30 minuti al giorno, preferibilmente all'aria aperta. Una modesta attività fisica può avere un impatto significativo sulla riduzione del rischio di cadute e, di conseguenza, sulle fratture e, in modo indiretto, sull'aumento dei livelli di vitamina D (33).

### *Rischio di caduta*

Le cadute e le conseguenti fratture da fragilità sono la diretta conseguenza di una sindrome clinica, individuata nell'ultimo decennio, denominata osteosarcopenia o Sindrome della dismobilità, particolarmente frequente nei soggetti anziani fragili, che si caratterizza per la progressiva riduzione della massa e della qualità del tessuto osseo e del tessuto muscolare. Il deterioramento osseo e muscolare determina un incremento dell'instabilità posturale, un'umentata suscettibilità alle cadute e un incremento del rischio di frattura (94). In particolare, l'evento clinico più devastante associato a questa sindrome è la frattura del femore. L'intervento multidisciplinare sui fattori di rischio per le cadute e l'attività fisica, specialmente attraverso esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e rieducazione all'equilibrio e alla deambulazione, hanno dimostrato di ridurre il rischio di cadute negli anziani. Questi stessi interventi hanno anche dimostrato di ridurre i traumi correlati alle cadute. Inoltre, i test di valutazione individuale dei rischi di caduta hanno mostrato un impatto positivo sulla riduzione del rischio di cadute (33).

### *Trattamento farmacologico*

Prima di iniziare un trattamento farmacologico per l'osteoporosi, è essenziale eseguire gli accertamenti diagnostici appropriati ed escludere eventuali cause secondarie che potrebbero richiedere solo la rimozione della causa sottostante (95).

Inoltre, è essenziale garantire un adeguato apporto di calcio e vitamina D, in quanto è stato dimostrato che la carenza di vitamina D può compromettere significativamente l'efficacia dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi (88).

La Nota AIFA 79 prevede l'utilizzo di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, tra cui alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab e teriparatide. È stato dimostrato che essi, rispetto al solo trattamento con calcio e vitamina D, sono efficaci nel ridurre

il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, anche se per queste ultime le evidenze sono minori (96–98).

Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi con questi farmaci è a carico del Servizio Sanitario Nazionale per i pazienti con un rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare i rischi e i costi associati al trattamento a lungo termine, garantendo un rapporto costo-efficacia e rischio-beneficio accettabile. Tuttavia, la valutazione del rischio di frattura e, quindi, la determinazione di una soglia per l'intervento, sono complicate dall'interazione di diversi fattori di rischio e dalla variazione nell'efficacia, nell'aderenza, nella sicurezza e nel costo dei farmaci disponibili (58).

I valori del T-score della densità minerale ossea sono stati adottati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per stabilire le soglie diagnostiche dell'osteoporosi (T-score < -2.5), ma, talvolta, questi valori vengono anche utilizzati come soglia per l'avvio di interventi farmacologici. Tuttavia, utilizzare la soglia diagnostica come unica base per determinare la necessità di un intervento farmacologico non è accettabile. Questo perché il rischio di frattura, valutato solo attraverso i dati densitometrici, non tiene conto di altri fattori importanti che influenzano il rischio di frattura, indipendentemente dalla BMD.

Da qui nasce la necessità di effettuare una valutazione integrata di questi due aspetti attraverso algoritmi matematici e informatizzati capaci di determinare il life-time risk o il 10 year fracture risk (10YFR) (81).

L'algoritmo più utilizzato in Italia è il DeFRA, un metodo che assicura un approccio diagnostico e terapeutico razionale e uniforme all'osteoporosi, adattato specificamente alla realtà italiana e ai criteri stabiliti dall'AIFA per valutare l'opportunità di interventi farmacologici. Questo strumento consente una valutazione del rischio di frattura che può essere utilizzata per guidare la scelta del trattamento farmacologico più appropriato, tenendo conto di anche altri fattori, come la sicurezza, l'efficacia, il rapporto costo/efficacia, le prospettive di aderenza e il razionale fisiopatologico, che ne determinano la classificazione in prima, seconda e terza scelta a seconda del tipo e della gravità della condizione osteoporotica. (99–101).

Il passaggio tra le varie categorie di farmaci, appartenenti alle diverse linee di trattamento, richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente. Invece, nel caso del teriparatide, il passaggio può essere giustificato anche alla fine del periodo di trattamento massimo consentito.

Inoltre, l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante il trattamento con farmaci della Nota 79 per almeno un anno può giustificare il passaggio a un'altra categoria terapeutica (58).

Le indicazioni per l'utilizzo dei farmaci in prima, seconda e terza linea di trattamento in base alle condizioni dei pazienti con frattura di femore sono riportate nella seguente tabella (58).

| CONDIZIONE  | TRATTAMENTO<br>I SCELTA  | TRATTAMENTO<br>II SCELTA                                  | TRATTAMENTO<br>III SCELTA                                |
|---|--|---|--|
| 1-2 fratture  | Alendronato<br>(± vit.D),<br>Risedronato,<br>Zoledronato                                   | Denosumab,<br>Ibandronato,<br>Raloxifene,<br>Bazedoxifene |  |
| ≥ 3 fratture  | Teriparatide   | Denosumab,<br>Zoledronato                                 | Alendronato<br>(± vit.D),<br>Risedronato,<br>Ibandronato |
| ≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ≤ -4  |  |   |  |
| ≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die  |  |   |  |
| Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in Nota 79 da almeno 1 anno   |  |   |  |
| Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore < -2,5 (< -2,0 se ≥ 2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti)<br><br>+ anamnesi ≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥ 2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale<br><br>+ rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥ 20%<br><br>+ impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato) | Romosozumab per max 12 mesi, seguito da farmaci antiassorbitivi (bisfosfonati o denosumab) |   |  |

**Tabella 3 – NOTA AIFA 79**

### **BIFOSFONATI**

I bisfosfonati sono composti sintetici capaci di bloccare l'attività degli osteoclasti.

Tutti i bisfosfonati sviluppati finora per il trattamento delle malattie scheletriche focali o dell'osteoporosi hanno dimostrato di ridurre il turnover osseo in modo dose-dipendente, con conseguente aumento proporzionale della densità ossea (33).

Attualmente, in Europa sono registrati diversi bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi, tra cui etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato (60,61).

Nelle donne in menopausa, etidronato e clodronato aumentano la densità ossea a livello vertebrale e mantengono stabile quella del collo femorale.

In particolare, il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche quando somministrato alla dose di 800 mg al giorno per via orale. In Italia, il dosaggio più comunemente utilizzato è di 100 mg a settimana per via intramuscolare. Considerando un assorbimento intestinale del clodronato pari al 2%, questo dosaggio intramuscolare sarebbe equivalente a quello orale con attività anti-fratturativa comprovata. Tuttavia, mancano studi comparativi tra la forma orale e quella intramuscolare riguardo gli effetti sull'aumento della densità minerale ossea e sulla riduzione del turnover osseo, necessari per confermare tali presupposti farmacocinetici.

Invece, per quanto riguarda l'etidronato il dosaggio utilizzato e raccomandato è sempre stato considerato sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea.

In generale, rappresentano farmaci di seconda scelta e sono soprattutto utilizzati nella prevenzione primaria a causa del loro minor costo rispetto ad altri trattamenti disponibili (33).

Alendronato e risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale rispettivamente del 10% e del 6% nel corso di tre anni. Entrambi hanno dimostrato un'efficacia significativa nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali, comprese quelle del femore, con una riduzione del rischio di circa il 40-50% in tre anni. Questa efficacia nel prevenire le fratture è stata dimostrata con la somministrazione quotidiana dei due farmaci e si presume che sia simile anche con la somministrazione intermittente, poiché le diverse formulazioni hanno dimostrato di determinare incrementi simili nella densità minerale ossea (33).

Recenti dati dimostrano che l'uso concomitante di inibitori di pompa protonica e bifosfonati orali, come l'alendronato, potrebbe ridurre l'efficacia nel prevenire le fratture (102).

L'ibandronato somministrato a dosaggi di 150 mg al mese o 3 mg per via endovenosa ogni 3 mesi si è dimostrato capace di ridurre il rischio di fratture anche non vertebrali (33).

Lo zoledronato, somministrato ad una dose di 5 mg per via endovenosa una volta all'anno, riduce il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e del femore. Inoltre, sembrerebbe essere in grado di ridurre il rischio di nuove fratture cliniche quando somministrato 2 settimane dopo una frattura del femore. Infine, è stato dimostrato per la prima volta che lo zoledronato può contribuire a ridurre la mortalità complessiva (33).

### *Profilo di sicurezza*

In generale, i bifosfonati hanno dimostrato un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole. Tuttavia, si possono osservare alcuni effetti collaterali.

Gli amino-bifosfonati, ad eccezione del clodronato e del etidronato, assunti per via orale, potrebbero causare problemi gastro-intestinali, come erosioni esofagee, nonostante solo una piccola frazione dei bifosfonati venga assorbita dal tratto gastrointestinale. La tollerabilità gastro-intestinale è stata però migliorata con l'introduzione di formulazioni a dosaggio settimanale o mensile assunte seguendo le modalità adeguate (33).

L'assunzione dei bifosfonati, sia per via orale che endovenosa, generalmente non comporta rischi significativi per la funzione renale. Tuttavia, in caso di somministrazione via endovenosa, è essenziale garantire un'adeguata idratazione e rispettare attentamente le dosi e i tempi di infusione consigliati per prevenire eventuali complicanze renali, anche nei pazienti con compromissione moderata della funzione renale. Invece, la somministrazione di zoledronato per via endovenosa è controindicata nei pazienti con un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 35 ml/minuto (92).

La somministrazione di amino-bifosfonati per via endovenosa e orali a dosi elevate può causare una reazione di fase acuta simile a un'influenza della durata generalmente da 1 a 3 giorni, caratterizzata da sintomi quali febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi. Questi episodi sono più frequenti e più intensi dopo la prima somministrazione del farmaco. Ad ogni modo, si tratta di una reazione di fase acuta, di solito transitoria, che non richiede l'interruzione del trattamento con bifosfonati, a meno che non sia severa o associata a complicazioni aggiuntive. Solo in rari casi questa condizione può accentuarsi e prolungarsi a tal punto da considerare una terapia steroidea per un periodo di 2-3 giorni per alleviare i sintomi.

L'assunzione dei bifosfonati può anche causare l'osteonecrosi della mascella/mandibola. In realtà, il rischio di sviluppare questa sindrome, definita osteonecrosi del cavo orale (ONJ) è

maggiore per l'assunzione di bifosfonati in pazienti con patologie maligne, come le metastasi ossee, che richiedono dosaggi circa 10 volte superiori a quelli utilizzati per la sola osteoporosi. Invece, per i pazienti che assumono bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi in rischio di sviluppare ONJ è maggiore in caso di concomitanti interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo. In questo caso, la prevenzione è fondamentale e il controllo dei fattori di rischio rappresenta la migliore misura preventiva. È importante incoraggiare i pazienti a mantenere una buona igiene orale, seguendo le normali pratiche di pulizia dei denti consigliate per la popolazione generale, specialmente se l'igiene orale non è ottimale. Invece, se si rende necessario un intervento odontoiatrico invasivo, è possibile considerare di ritardare l'inizio della terapia con bisfosfonati fino a quando il problema odontoiatrico non è risolto. In alternativa, gli interventi necessari possono essere eseguiti entro i primi sei mesi dall'inizio della terapia (33). Per i pazienti in trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi da meno di tre anni e che non presentano fattori di rischio aggiuntivi, come diabete, immunosoppressione, uso di steroidi, fumo o consumo di alcol, il rischio di sviluppare ONJ durante procedure odontoiatriche invasive è estremamente basso. Pertanto, non sono richieste particolari attenzioni o procedure preventive aggiuntive per questi pazienti. Tuttavia, è sempre consigliabile mantenere una buona igiene orale e sottoporsi regolarmente a controlli odontoiatrici di routine per monitorare la salute dentale e prevenire eventuali complicanze.

Nel caso in cui si tratti di pazienti in trattamento con bisfosfonati da oltre 3 anni, con un'aderenza al trattamento superiore all'80%, è consigliabile mantenere una regolare igiene orale, seguendo le stesse modalità consigliate per la popolazione generale. A tal proposito, in caso di interventi chirurgici, come l'estrazione dentaria, molte linee guida suggeriscono di sospendere i bifosfonati per tre mesi, riprendendo la terapia solo alla guarigione della ferita chirurgica. In realtà, nonostante la sospensione, i bifosfonati hanno un effetto farmacologico protratto nel tempo, quindi, da un lato, non vi è nessuna evidenza che si possa realmente ridurre il rischio di ONJ e, dall'altro, non vi è compromissione della terapia per l'osteoporosi.

Inoltre, in caso di interventi invasivi, alcune linee guida suggeriscono una profilassi antibiotica con amoxicillina, eventualmente associata a metronidazolo, da 5-2 giorni prima dell'intervento a 10-15 giorni dopo l'intervento, in pazienti che presentano dei fattori di rischio (33).

Nonostante non ci siano controindicazione agli interventi di implantologia, è possibile che si sviluppi una perimplantite che nei pazienti in terapia con bifosfonati può aumentare il rischio di sviluppare una ONJ (103).

Tutte queste raccomandazioni, seppur sostenute da un basso livello di evidenza, possiedono una elevata forza basata sul consenso degli esperti.

Nei pazienti in trattamento prolungato con bisfosfonati, così come in quelli che non hanno mai assunto tali farmaci, è stata segnalata la comparsa di fratture atipiche subtrocanteriche femorali (104). Sebbene l'incidenza di queste fratture sia molto bassa, da 3,2 a 50 casi per 100.000 persone l'anno, è chiaramente correlata alla durata del trattamento con bifosfonati. Al fine di minimizzare il rischio di queste fratture possono essere considerate alcune strategie utili, come valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio, prendere in considerazione periodi di sospensione temporanea della terapia, monitorare e correggere altri fattori di rischio per fratture atipiche, come l'uso cronico di corticosteroidi e di inibitori di pompa protonica, l'ipovitaminosi D e la presenza di malattie scheletriche diverse dall'osteoporosi.

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati non è stata definitivamente stabilita. È noto che gli effetti densitometrici e sul turnover osseo di farmaci come il zoledronato e l'alendronato persistono per alcuni mesi anche dopo la sospensione del trattamento.

La decisione di proseguire o interrompere il trattamento deve essere rivalutata periodicamente per ciascun paziente, prendendo in considerazione i benefici e i potenziali rischi della terapia. Questa rivalutazione diventa particolarmente importante dopo 5 anni o più di utilizzo dei bifosfonati, suggerendo una sospensione del trattamento per un periodo di 12-24 mesi in pazienti che hanno assunto bifosfonati per più di 5 anni e che presentano un basso rischio di frattura. Invece, è consigliata la prosecuzione della terapia fino a 10 anni nei pazienti con elevato rischio di frattura (33).

### *DENOSUMAB*

Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, a somministrazione sottocutanea, capace di inibire quasi completamente il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti e l'attività neoformativa.

Nonostante sia un agente anti-riassorbitivo simile ai bifosfonati, il denosumab si differenzia in quanto il suo effetto cessa immediatamente con l'eliminazione dal circolo del farmaco. Pertanto, se il trattamento viene interrotto, il paziente rimane a rischio elevato di frattura ed è necessario valutare la possibilità di avviare una terapia alternativa per evitare una possibile ripresa rapida della perdita ossea. Inoltre, denosumab agisce uniformemente su tutte le strutture scheletriche, indipendentemente dal turnover osseo, determinando una maggiore attività farmacologica sul

tessuto osseo corticale e portando, di conseguenza, a degli aumenti densitometrici continui superiori rispetto ai bifosfonati, in cui si raggiunge un plateau dopo 3-4 anni di trattamento, soprattutto per quanto riguarda le strutture corticali (33).

Denosumab determina una soppressione quasi totale del turnover osseo con la somministrazione di 60 mg sottocute ogni 6 mesi, anche se dopo 2-4 anni si osserva una tendenza al ritorno verso valori normali intorno al sesto mese (60,61).

Nei trial clinici condotti su donne in post-menopausa, denosumab ha dimostrato un'efficacia anti-fratturativa significativa, con una riduzione del rischio di fratture vertebrali del 68% dopo 3 anni di terapia, del 40% per le fratture del femore e del 20% per le fratture in siti non-vertebrali.

Inoltre, sono state osservate evidenze di efficacia nel trattamento di uomini ad elevato rischio di frattura, di donne con cancro al seno in terapia con inibitori dell'aromatasi e di uomini in blocco androgenico per carcinoma prostatico.

Per le forme più gravi di osteoporosi, è stato documentato un ulteriore beneficio densitometrico quando denosumab è stato associato a teriparatide o somministrato in sequenza con teriparatide, ma non viceversa (33).

#### *Profilo di sicurezza*

Gli studi clinici condotti su denosumab non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti (100,101).

Tuttavia, è importante notare che il trattamento può causare ipocalcemia, quindi è necessario correggere eventuali condizioni a rischio prima di iniziare la terapia.

Inoltre, anche nei pazienti trattati con denosumab, sono stati riportati rari casi di ONJ e di fratture femorali atipiche.

Infine, durante gli studi clinici, è emerso una tendenza verso una maggiore incidenza di infezioni, in particolare a livello della cute (33).

#### *TERIPARATIDE*

Il teriparatide è polipeptide sintetico, ricombinante, dell'ormone paratiroideo, che prevede una somministrazione quotidiana sottocutanea. Il composto è costituito dal frammento biologicamente attivo 1-34 del paratormone. Ha un effetto stimolante sia sulla neoformazione

che sul riassorbimento osseo, nonostante l'effetto prevalente sia sulla neoformazione, che è evidente soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento (33).

L'incremento dei valori di densità minerale ossea è significativamente superiore a quelli ottenuti con i bifosfonati, soprattutto sull'osso trabecolare. Inoltre, il trattamento con teriparatide porta a un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche dell'osso corticale che sono correlate alla resistenza alle fratture. Infatti, risulta efficace nel ridurre le fratture vertebrali e non vertebrali dopo un trattamento prolungato di 21 mesi, con una riduzione rispettivamente del 65% e del 53% (60,61). Tuttavia, alla sospensione del trattamento si verifica un rapido calo della densità minerale ossea ed è consigliato l'uso di farmaci anti-riassorbitivi per il mantenimento dei benefici ottenuti (33).

Alcuni studi hanno dimostrato che la combinazione del teriparatide con zoledronato o denosumab comporta maggiori benefici densitometrici. Questa combinazione potrebbe essere particolarmente utile nei pazienti ad elevato rischio di fratture, come quelli con fratture vertebrali multiple e del femore.

Il teriparatide, a causa del suo costo elevato, viene generalmente riservato per la prevenzione secondaria in pazienti affetti da osteoporosi grave e ad alto rischio di frattura o in coloro che non rispondono adeguatamente ai farmaci anti-riassorbitivi (33).

#### *Profilo di sicurezza*

La terapia con teriparatide è spesso associata a disturbi di minore entità, come nausea e crampi agli arti inferiori, oltre ad un'incidenza aumentata di ipercalcemia, generalmente asintomatica (100,101).

Il trattamento con teriparatide non dovrebbe superare i 24 mesi di durata e non può essere ripetuto nel corso della vita del paziente (33).

#### *ROMOSUZUMAB*

Il romosozumab è un anticorpo che agisce aumentando la mineralizzazione ossea attraverso la stimolazione della formazione di osso e l'inibizione del riassorbimento.

La sua efficacia nel prevenire le fratture si è osservata sia nelle donne in postmenopausa che negli uomini e in soggetti pre-trattati con i bifosfonati (97,105).

Il trattamento dovrebbe durare al massimo 12 mesi, poiché non si sono riscontrati significativi incrementi nella mineralizzazione ossea con durate più lunghe, e il regime posologico prevede

la somministrazione mensile sottocutanea di 210 mg di romosozumab. Al termine di questo periodo, si raccomanda di avviare un trattamento con un farmaco anti-riassorbitivo per mantenere i risultati ottenuti e ridurre il rischio di frattura.

Attualmente, il romosozumab può essere prescritto esclusivamente per pazienti di sesso femminile in prevenzione secondaria per osteoporosi, con almeno una frattura vertebrale di gravità moderata o grave, oppure più di due fratture vertebrali di gravità lieve, oppure due fratture non vertebrali, oppure una frattura femorale nell'arco di due anni precedenti, e con un rischio di frattura a 10 anni, determinato tramite un calcolatore validato, pari o superiore al 20%. La prescrizione è giustificata anche in caso di impossibilità a continuare trattamenti efficaci a causa di intolleranza, inefficacia o termine del periodo di impiego autorizzato (106).

#### *Profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse più comuni sono rinofaringite e artralgia.

Alcuni studi randomizzati controllati hanno dimostrato un aumento degli eventi cardiovascolari nelle pazienti trattate con romosozumab. Per questo motivo romosozumab è controindicato in pazienti con pregresso infarto miocardico o ictus (106).

Inoltre, seppur raramente, sono stati riscontrati casi di ipocalcemia transitoria. L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia e le pazienti devono essere monitorate per lo sviluppo di segni e sintomi di ipocalcemia. Il rischio di sviluppare ipocalcemia è maggiore per le pazienti con compromissione renale severa o che sono sottoposte a dialisi.

In aggiunta, in alcuni studi clinici si sono verificate reazioni di ipersensibilità clinicamente significative, come angioedema, eritema multiforme e orticaria, e osteonecrosi della mascella/mandibola.

Infine, un'altra condizione rara osservata è la frattura atipica a bassa energia o da trauma lieve della diafisi femorale, che può verificarsi spontaneamente nelle pazienti trattate con romosozumab (107).

#### *MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO*

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) sono sostanze chimiche sintetiche capaci di legarsi, nell'osso e nel fegato, al recettore degli estrogeni, attivandolo e determinando il potenziamento della densità ossea.

In Italia, i due SERM attualmente approvati per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene e il bazedoxifene (33).

Questi farmaci sono utilizzati per proteggere le donne in post-menopausa dal deterioramento osseo e per ridurre il rischio di fratture. Tuttavia, l'efficacia anti-fratturativa del raloxifene è stata dimostrata solo per le fratture vertebrali. Invece, il bazedoxifene, somministrato alla dose di 20 mg/die, può determinare una riduzione del rischio di frattura sia a livello vertebrale che a livello non vertebrale. In particolare, è stata dimostrata una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia a 3 che a 5 anni (60,61).

#### *Profilo di sicurezza*

L'uso dei modulatori selettivi dei recettori estrogenici è stato associato ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso (100,101).

### **1.3 FRACTURE LIAISON SERVICE**

Il “Servizio di Collegamento della Frattura”, nato nel 2003, è stato successivamente pienamente integrato nel panorama internazionale. Rappresenta un modello di organizzazione multidisciplinare per la gestione del paziente con fratture da fragilità, che prevede il trattamento della frattura, l'inquadramento diagnostico e l'attivazione di adeguati programmi di prevenzione secondaria. Il Fracture Liaison Service (FLS) si propone come un percorso diagnostico-terapeutico capace di migliorare la cura e la gestione delle fratture da fragilità sul territorio nazionale grazie alla presa in carico, gestione e monitoraggio dei pazienti con frattura da fragilità. È cruciale individuare i soggetti “fragili” possibilmente già alla prima frattura (“*capture the fracture*”) per prevenirne ulteriori e garantire un'adeguata compliance terapeutica (14,108–114).

#### **1.3.1 OBIETTIVI DEL FRACTURE LIAISON SERVICE**

Il primo e fondamentale obiettivo del FLS è ridurre il “treatment gap”, ossia il tempo che intercorre tra una frattura da fragilità e l'inizio di un'opportuna terapia medica per l'osteoporosi. L'ortopedico rappresenta una figura cruciale per individuare le fratture da fragilità, nonostante le crescenti strategie per la prevenzione, diagnosi e cura dell'osteoporosi (31,46,114–118).

Il FLS mira a fornire un approccio standardizzato e personalizzato per la diagnosi e il trattamento delle complicazioni muscolo-scheletriche nei pazienti con recenti fratture da

fragilità. I suoi obiettivi principali includono la riduzione del rischio di nuove cadute, la diminuzione dell'incidenza di ulteriori fratture da fragilità, la riduzione della mortalità associata e la gestione adeguata delle risorse nei pazienti con osteoporosi (119).

### **1.3.2 IMPORTANZA DELLA PREVENZIONE SECONDARIA**

L'osteoporosi è una delle principali cause delle fratture di fragilità, in particolare quelle del femore, che costituiscono un rilevante problema sanitario e sociale a causa del rischio di morbilità, disabilità, mortalità e degli alti costi associati (94,120,121).

Interventi mirati alla popolazione generale, come la modifica dei fattori di rischio (carenza di vitamina D, inattività fisica, cattive abitudini di vita) e specifici per soggetti ad alto rischio (terapie farmacologiche, riabilitazione mirata), hanno dimostrato di poter ridurre l'incidenza di cadute e fratture (122). Nell'anziano, percorsi diagnostico-terapeutici, come il FLS, si sono dimostrati particolarmente efficaci nella prevenzione secondaria delle fratture da fragilità (46,114).

### **1.3.3 PROBLEMATICHE DEL MANAGEMENT ATTUALE**

Nonostante il miglior approccio diagnostico-terapeutico definito per l'osteoporosi, la percentuale di pazienti presi in carico e avviati a trattamenti per la prevenzione secondaria è ridotta e insufficiente. Rapporti nazionali, come l'OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali), sull'utilizzo dei farmaci in Italia e numerosi studi clinici hanno evidenziato che il management del paziente dopo una frattura da fragilità è inappropriato. Circa il 30% degli uomini e il 59% delle donne ad elevato rischio di frattura non ricevono un trattamento appropriato (123,124).

È cruciale garantire ai pazienti con una o più fratture da fragilità un'adeguata assistenza nella prevenzione secondaria, compresa una terapia farmacologica appropriata e l'integrazione di calcio e vitamina D per massimizzarne l'efficacia, come raccomandato dall'AIFA (125). Infatti, un'altra area di grande criticità riguardante le strategie di prevenzione secondaria delle fratture da fragilità, specialmente nei pazienti anziani con recenti fratture di femore o vertebre, è l'aderenza al trattamento, spesso insufficiente per garantirne l'efficacia nella prevenzione delle fratture (123,126,127). Il Rapporto OsMed 2015 ha evidenziato che solo circa il 50% dei pazienti è aderente al trattamento farmacologico per l'osteoporosi. Inoltre, il rapporto ha rivelato che solo il 61,2% dei pazienti assume anche calcio e vitamina D in associazione alla terapia

farmacologica per l'osteoporosi (123), aumentando il rischio di ridurre o annullare l'efficacia della terapia farmacologica e mettendo il paziente a rischio di fratture (88).

#### **1.3.4 "CAPTURE THE FRACTURE"**

Per affrontare queste criticità è stata avviata l'iniziativa "Capture the Fracture" dalla IOF, che mira a facilitare l'implementazione di modelli di trattamento coordinati e multidisciplinari per la prevenzione secondaria delle fratture (114,118). Questo progetto si propone di espandere l'accesso al modello di assistenza post-frattura del FLS, che mira a identificare, diagnosticare e trattare sistematicamente tutti i pazienti idonei con una frattura da fragilità, riducendo così il rischio di ulteriori fratture. Alcuni studi suggeriscono che l'introduzione di un modello FLS per tutti gli individui sopra i 50 anni potrebbe prevenire annualmente 2.868 fratture da fragilità in Italia, generando un risparmio di 55,7 milioni di euro e un guadagno di 1.602 QALY (14,21,108,114,118).

#### **1.3.5 PRINCIPI FONDAMENTALI DEL FRACTURE LIAISON SERVICE**

Il Fracture Liaison Service si basa su principi fondamentali (46,114,118):

1. Strategie di "case-finding" precoce: individuazione precoce dei soggetti con frattura osteoporotica, preferibilmente durante il periodo ospedaliero.
2. Valutazione del rischio di fratture future attraverso una valutazione clinica (storia clinica, farmaci, stile di vita, storia familiare di fratture), una valutazione densitometrica (DXA) e delle valutazioni di laboratorio (test per identificare cause secondarie di osteoporosi (es. ipertiroidismo, deficit di vitamina D).
3. Identificazione e gestione delle comorbilità: trattamento delle condizioni sottostanti, come l'osteoporosi secondaria.
4. Percorso di cura individualizzato adattato alle esigenze specifiche del singolo paziente. Questo può includere: farmaci (bisfosfonati, denosumab, teriparatide), supplementi (calcio e vitamina D), modifiche dello stile di vita (esercizi di resistenza, dieta equilibrata, cessazione del fumo, riduzione dell'alcol) e interventi di sicurezza (valutazioni dell'ambiente domestico per ridurre il rischio di cadute).
5. Educazione sull'importanza dell'aderenza al trattamento e sulla prevenzione delle cadute e follow-up per monitorare l'aderenza al trattamento e l'efficacia della terapia.

6. Interazione e coordinamento: il FLS opera come punto centrale di coordinazione tra diverse specialità mediche (ortopedici, reumatologi, endocrinologi, medici di famiglia) e altri servizi (fisioterapia, servizi sociali). Questo approccio integrato assicura che tutti gli aspetti della cura del paziente siano affrontati in modo coerente e continuo.

L'obiettivo del FLS è di intervenire tempestivamente dopo una frattura, assicurando che i pazienti ricevano una valutazione iniziale e la prescrizione di supplementi e farmaci per l'osteoporosi il più rapidamente possibile. Le linee guida principali stabiliscono specifici intervalli temporali per la valutazione e la gestione dei pazienti con fratture da fragilità. In particolare, sia il National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) nel Regno Unito che la International Osteoporosis Foundation (IOF) raccomandano che tutti i pazienti con fratture causate da fragilità siano valutati entro 2-4 settimane. Questo intervallo permette di avviare rapidamente il trattamento appropriato e ridurre il rischio di ulteriori fratture (114,128).

### **1.3.6 ESITI POTENZIALI DEL MODELLO FLS**

L'adozione del modello FLS mira a:

- Agevolare l'accesso dei pazienti con fratture da fragilità del femore a strutture per la valutazione del metabolismo minerale e scheletrico, in previsione di un futuro programma di prevenzione;
- Ridurre il divario nel trattamento, aumentando la percentuale di pazienti che iniziano la terapia anti-frattura e facilitando l'ingresso nei programmi di prevenzione secondaria delle fratture anche per le persone più anziane;
- Favorire l'aderenza alla terapia anti-frattura, riducendo i costi sanitari per terapie brevi e inadeguate;
- Ridurre le ri-fratture da fragilità e i relativi costi sanitari;
- Aumentare la soddisfazione del paziente grazie al coordinamento tra diversi operatori sanitari;
- Ridurre i tempi di attesa per i servizi appropriati, promuovendo un accesso facilitato secondo le priorità di cura.

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 SETTING DI STUDIO**

Lo studio è stato realizzato presso la SC di Ortopedia e Traumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, una struttura che dispone di 20 posti letto per la degenza ordinaria.

### **2.2 POPOLAZIONE DI STUDIO**

#### **2.2.1 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE**

- Criteri di inclusione: pazienti di età superiore ai 65 anni ricoverati per frattura prossimale del femore da fragilità.
- Criteri di esclusione: pazienti deceduti, senza fratture precedenti da fragilità, con tumori ossei, già in trattamento con farmaci per l'osteoporosi o che già assumevano supplementi di calcio e/o vitamina D.

#### **2.2.2 CAMPIONE DI STUDIO**

La popolazione studiata era composta da pazienti di età superiore ai 65 anni, ricoverati nel reparto per frattura prossimale del femore non traumatica nel periodo tra dicembre 2022 e luglio 2023. Il campione iniziale comprendeva 104 pazienti. Durante lo studio, sono stati esclusi 32 pazienti: 10 pazienti a causa del decesso, 6 pazienti perché non avevano riportato fratture precedenti da fragilità, 6 pazienti che erano già in trattamento con farmaci per l'osteoporosi e 12 pazienti che assumevano già supplementi di calcio e/o vitamina D. Pertanto, il campione finale analizzato è stato ridotto a 70 pazienti.

### **2.3 MATERIALI UTILIZZATI**

#### **2.3.1 STRUMENTI DIAGNOSTICI**

Per diagnosticare e monitorare le fratture prossimali del femore, sono stati utilizzati strumenti diagnostici avanzati, tra cui radiografie per confermare la presenza della frattura e una serie di esami di laboratorio per l'identificazione precoce di eventuali alterazioni osteometaboliche. Questi strumenti diagnostici hanno consentito una valutazione completa e accurata delle condizioni dei pazienti.

### **2.3.2 DATABASE**

I dati raccolti durante lo studio sono stati inseriti in un database Excel. Questo database comprendeva informazioni dettagliate sui pazienti, tra cui dati demografici, dettagli clinici e risultati degli esami di laboratorio. La struttura del database ha permesso di organizzare e analizzare i dati in modo efficiente, facilitando l'elaborazione dei risultati e l'interpretazione dei dati.

## **2.4 RACCOLTA DEI DATI**

### **2.4.1 PROCESSO DI RACCOLTA**

All'ammissione in ospedale, i pazienti con sospetta frattura prossimale del femore sono stati sottoposti a una valutazione clinica e radiografica per confermare la diagnosi. Dopo aver ottenuto il consenso informato, i pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati inseriti nello studio.

### **2.4.2 COORDINAMENTO MULTIDISCIPLINARE**

A partire da febbraio 2023, è stato implementato il modello del Fracture Liaison Service, il quale prevede un coordinamento multidisciplinare tra ortopedici e reumatologi. Questo modello è cruciale per la gestione completa del paziente ed include la diagnosi iniziale, la gestione della frattura, la riabilitazione e il trattamento dell'osteoporosi. In questo studio, 36 pazienti sono stati sottoposti a una visita osteometabolica sei mesi dopo l'intervento iniziale.

## **2.5 DATI RACCOLTI**

### **2.5.1 DATI DEMOGRAFICI**

I dati demografici raccolti comprendevano il codice del paziente, la data di nascita, l'età e il genere. Queste informazioni erano essenziali per descrivere il campione e per analizzare eventuali correlazioni tra caratteristiche demografiche e risultati clinici.

### **2.5.2 DETTAGLI DEL RICOVERO**

Per ogni paziente sono state registrate le date di ammissione e dimissione dall'ospedale, oltre alla durata della degenza. Questi dati hanno permesso di analizzare l'impatto della frattura sul percorso ospedaliero e la durata del trattamento.

### **2.5.3 ESAMI DI LABORATORIO**

Durante il ricovero (t0), sono stati effettuati numerosi esami di laboratorio, tra cui misurazioni di:

- Emoglobina
- Ematocrito
- Proteina C reattiva
- Calciuria nelle 24 ore
- Fosfatasi alcalina
- Calcio
- Fosforo
- 25-OH-vitamina D sierica
- Albumina
- Alfa-1 globuline, alfa-2 globuline, beta-1 globuline, beta-2 globuline, gamma globuline e rapporto albumina/globuline.

Questi esami di laboratorio hanno permesso di ottenere un inquadramento generale del paziente riguardo la sua salute osteometabolica ed eventuali comorbidità che potessero essere fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi.

Alla visita osteometabolica (t1), sono stati eseguiti ulteriori esami di laboratorio per valutare i livelli di:

- 25-OH-vitamina D sierica
- Creatinina
- Calcio
- Fosforo

### **2.5.4 DETTAGLI CLINICI**

Sono stati raccolti dati clinici riguardanti il tipo di frattura, le comorbidità, le terapie anti-frattura e i supplementi al momento del ricovero e della visita osteometabolica, farmaci assunti che potessero alterare l'assorbimento di calcio e vitamina D e nuove fratture. Questi dettagli hanno fornito una visione completa delle condizioni dei pazienti e delle terapie in atto.

## **2.6 PROCEDURE DI LABORATORIO**

### **2.6.1 ESAMI DI I LIVELLO**

Al momento del ricovero, gli esami di laboratorio effettuati comprendevano:

- *Protidemia frazionata*, per valutare indirettamente la funzionalità epatica e l'infiammazione;
- *Calcemia*, misurata per verificare i livelli di calcio, con valori normali compresi tra 8,6 e 10,5 mg/dL;
- *Fosfatemia*, per aggiungere informazioni riguardanti l'integrità ossea, con valori normali tra 2,5 e 4,8 mg/dL;
- *Fosfatasi alcalina*, per rilevare eventuali anomalie ossee, con valori normali tra 90 e 250 mU/mL;
- *Calciuria nelle 24 ore*, utile per diagnosticare anomalie nelle ghiandole paratiroidi, con valori normali tra 100-300 mg/24h per gli uomini e 100-250 mg/24h per le donne;
- *25-OH-vitamina D sierica*, con un range ideale tra 30 e 50 ng/mL.

### **2.6.2 ESAMI DI II LIVELLO**

Durante la visita osteometabolica, sono stati valutati:

- *Calcemia*
- *Fosfatemia*
- *25-OH-vitamina D sierica*
- *Creatininemia*, con valori normali di creatinina nel sangue tra 0,7-1,2 mg/dL per gli uomini e 0,6-1,2 mg/dL per le donne.

## **2.7 CONSIDERAZIONI SUI FARMACI**

### **2.7.1 FARMACI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO DI CALCIO**

Diversi farmaci possono influenzare l'assorbimento del calcio. Farmaci come gli ipoglicemizzanti orali (ad es., clorpropamide), i diuretici tiazidici (ad es., idroclorotiazide), gli antipsicotici (ad es., aloperidolo) e i farmaci antitumorali (ad es., cisplatino) possono aumentare l'assorbimento del calcio. Al contrario, farmaci come gli anticonvulsivanti (ad es., carbamazepina), gli antigottosici (ad es., allopurinolo) e i diuretici (ad es., furosemide) possono diminuirne l'assorbimento.

### **2.7.2 FARMACI CHE INFLUENZANO IL FOSFORO**

L'assunzione di fosfato può aumentare i livelli di fosforo, mentre l'uso di antiacidi contenenti alluminio, corticosteroidi e diuretici può ridurli.

### **2.7.3 FARMACI CHE INFLUENZANO LA VITAMINA D**

Diversi farmaci possono compromettere l'assorbimento della vitamina D, tra cui gli anticonvulsivanti (ad es., fenitoina), i barbiturici (ad es., fenobarbital), la colestiramina, i corticosteroidi e la rifampicina.

### **2.7.4 FARMACI CHE AUMENTANO IL RISCHIO DI FRATTURE E CADUTE**

Alcuni farmaci sono stati identificati come fattori di rischio per fratture e cadute.

Tra essi si annoverano la levodopa, il sodio valproato, che in particolare riduce la densità minerale ossea, e l'uso prolungato degli inibitori di pompa protonica (ad es., omeprazolo).

## 2.8 ANALISI STATISTICHE

| VALORI A T <sub>0</sub>         | Modalità | Overall       | Non visitati a t1 | Visitati a t1 | p-value |
|---------------------------------|----------|---------------|-------------------|---------------|---------|
| n                               |          | 70            | 34                | 36            |         |
| Età (media (SD))                |          | 85.00 (6.18)  | 85.91 (7.02)      | 84.14 (5.23)  | 0.233   |
| Genere (%)                      | F        | 52 (74.3)     | 24 (70.6)         | 28 (77.8)     | 0.679   |
|                                 | M        | 18 (25.7)     | 10 (29.4)         | 8 (22.2)      |         |
| Durata degenza (media (SD))     |          | 14.43 (6.68)  | 13.79 (8.39)      | 15.03 (4.58)  | 0.444   |
| Hb (media (SD))                 |          | 10.44 (1.05)  | 10.36 (0.98)      | 10.51 (1.13)  | 0.564   |
| PCR (media (SD))                |          | 4.33 (4.73)   | 3.15 (3.89)       | 5.31 (5.18)   | 0.064   |
| Calciuria 24h (media (SD))      |          | 67.70 (51.36) | 74.56 (61.46)     | 62.26 (41.84) | 0.358   |
| Fosfatasi alcalina (media (SD)) |          | 80.18 (24.28) | 81.96 (25.62)     | 78.39 (23.19) | 0.586   |
| Albumina/globuline (media (SD)) |          | 1.27 (0.21)   | 1.24 (0.21)       | 1.28 (0.21)   | 0.637   |
| Calcio (media (SD))             |          | 8.62 (0.60)   | 8.44 (0.52)       | 8.80 (0.62)   | 0.01    |
| Fosforo (media (SD))            |          | 3.32 (0.74)   | 3.49 (0.77)       | 3.16 (0.68)   | 0.073   |
| VitD (media (SD))               |          | 17.24 (11.91) | 19.19 (10.90)     | 15.55 (12.66) | 0.25    |
| Fratture pregresse (%)          | 1 o 2    | 68 (97.1)     | 34 (100.0)        | 34 (94.4)     | 0.499   |
|                                 | 3 o più  | 2 (2.9)       | 0 (0.0)           | 2 (5.6)       |         |
| Farmaci (%)                     | no       | 31 (44.3)     | 16 (47.1)         | 15 (41.7)     | 0.831   |
|                                 | si       | 39 (55.7)     | 18 (52.9)         | 21 (58.3)     |         |
| Ri-frattura (%)                 | no       | 66 (94.29)    |                   |               |         |
|                                 | si       | 4 (5.71)      |                   |               |         |

*Tabella 4 – Descrizione della popolazione e confronto tra gruppi*

Nello studio sono stati inclusi un totale di 70 pazienti, di cui 34 sono stati visitati solamente al momento del ricovero (non visitati a t1) e 36 sono stati visitati anche a distanza di sei mesi durante una visita osteometabolica (visitati a t1). L'età media complessiva dei pazienti risulta essere di 85 anni. La popolazione analizzata presenta una distribuzione per genere con una predominanza di femmine (74.3%) rispetto ai maschi (25.7%). La durata media di degenza è stata di circa 14.43 giorni.

La maggior parte dei pazienti ha riportato una storia di fratture pregresse: il 97.1% ha avuto da una a due fratture, mentre il 2.9% ha avuto tre o più fratture. Inoltre, il 55.7% dei pazienti assume farmaci che possono interferire con l'assorbimento di calcio, fosforo e vitamina D.

Infine, il 5,71% dei pazienti ha subito una ri-frattura, una percentuale che risulta particolarmente significativa data la piccola dimensione del campione, mentre il 94,29% dei pazienti non ha riportato nuove fratture.

I due gruppi di pazienti non visitati a t1 e visitati a t1 sono generalmente comparabili in termini di età, genere, durata della degenza, livelli di emoglobina, fosfatasi alcalina, rapporto albumina/globuline, livelli di vitamina D, fratture pregresse e assunzione di farmaci. Tuttavia, ci sono differenze significative nei livelli di calcio e tendenze quasi significative nei livelli di PCR e fosforo, che suggeriscono possibili variazioni clinicamente rilevanti tra i due gruppi. Questi risultati indicano che, sebbene per la maggior parte delle variabili i gruppi siano confrontabili, le differenze osservate in alcuni parametri biochimici potrebbero richiedere ulteriori analisi e considerazioni.

### **2.8.1 STUDIO LONGITUDINALE**

È stato condotto uno studio longitudinale per esaminare come cambiano nel tempo i valori di calcio, vitamina D e fosforo nei pazienti che hanno subito una frattura del femore prossimale. Per fare questo, sono stati confrontati i livelli di questi elementi negli esami ematochimici al momento del ricovero con quelli misurati sei mesi dopo, durante una visita osteometabolica. Per analizzare i dati raccolti, è stato utilizzato un modello statistico chiamato *modello lineare misto generalizzato (GLMM)*, calcolato con il metodo *REML (Restricted Maximum Likelihood)*. Utilizzando questo modello si è potuto tenere conto delle correlazioni tra le misurazioni effettuate su ciascun paziente.

Per verificare le differenze tra le medie dei livelli di calcio, vitamina D e fosforo nei due momenti, è stato utilizzato un test specifico chiamato *metodo di Satterthwaite (lmerModLmerTest)*. Questo test ha permesso di valutare con maggiore accuratezza se i cambiamenti osservati fossero significativi.

L'approccio misto lineare utilizzato nello studio longitudinale ha permesso di considerare la correlazione intra-soggetto tra le misurazioni effettuate a due tempi diversi, garantendo una maggiore precisione nell'analisi dei cambiamenti nel tempo.

### **2.8.2 STUDIO TRASVERSALE**

È stato condotto uno studio trasversale per confrontare i livelli di calcio, vitamina D e fosforo tra due gruppi di pazienti: quelli che hanno partecipato a una visita osteometabolica sei mesi dopo il ricovero e quelli che non hanno partecipato a questa visita.

Per capire se ci fossero differenze significative tra i due gruppi, è stato utilizzato un metodo statistico noto come *test t di Welch*. Questo test è particolarmente utile quando si confrontano due gruppi indipendenti che potrebbero avere varianze diverse, cioè una diversa dispersione dei dati.

Il test t di Welch e l'analisi di regressione lineare sono stati adottati per effettuare un confronto tra i livelli di calcio, vitamina D e fosforo nei due gruppi, tenendo conto anche delle possibili differenze nella variabilità dei dati tra di essi. In questo modo, si sono potuti ottenere dei risultati affidabili sullo stato nutrizionale osseo dei pazienti che hanno fatto la visita di controllo rispetto a quelli che non l'hanno fatta.

### **3. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

#### **3.1 OBIETTIVO GENERALE**

L'obiettivo principale di questo studio era esplorare come l'adozione del modello organizzativo Fracture Liaison Service nel reparto ortopedico possa migliorare la gestione dei pazienti over 65 con frattura prossimale del femore. In particolare, si mirava a evidenziare l'importanza di interventi tempestivi post-dimissione e l'implementazione di percorsi di prevenzione secondaria.

#### **3.2 OBIETTIVI SPECIFICI**

In primo luogo, lo studio si proponeva di valutare l'effetto dell'assenza di un trattamento tempestivo post-dimissione sul rischio per il paziente. Questo veniva effettuato confrontando i valori degli esami ematochimici dei pazienti al momento del ricovero e dopo sei mesi alla visita osteometabolica. L'obiettivo era di determinare se la mancanza di un intervento tempestivo potesse portare a una stabilità o peggioramento di tali valori, mettendo così in luce la necessità di una presa in carico immediata.

In secondo luogo, la ricerca si concentrava sull'urgenza di avviare quanto prima una terapia specifica per l'osteoporosi, che includesse trattamenti farmacologici e supplementi di vitamina D e calcio. La terapia farmacologica con bifosfonati, denosumab, romosozumab e teriparatide, insieme all'assunzione di supplementi di calcio e vitamina D, risulta cruciale per prevenire ulteriori fratture da fragilità.

Infine, l'obiettivo era dimostrare la necessità di inserire tutti i pazienti in un percorso di prevenzione secondaria come il FLS. Sono stati confrontati i valori ematochimici dei pazienti che hanno effettuato una visita osteometabolica a sei mesi con quelli di pazienti che non sono stati inclusi nel programma FLS. Si prevedeva che i pazienti non inclusi nel programma FLS mostrassero una condizione osteometabolica simile a quelli che avevano seguito il programma, indicando così la necessità di inserire tutti i pazienti in un percorso strutturato di prevenzione secondaria per migliorare gli esiti clinici complessivi.

## 4. RISULTATI

### 4.1 STUDIO LONGITUDINALE

Lo studio ha incluso un totale di 36 pazienti che sono stati valutati nell'ambito del modello Fracture Liaison Service. Le valutazioni sono state effettuate in due momenti distinti: al momento del ricovero (t0) e dopo sei mesi (t1).

#### 4.1.1 VARIAZIONE DEI VALORI DI CALCEMIA, FOSFATEMIA E VITAMINA D NEL TEMPO E INFLUENZA DEI FARMACI

| CALCEMIA   | Estimate | Std.Error | df      | t      | p-value |
|------------|----------|-----------|---------|--------|---------|
| Tempo t1   | -0.2416  | 0.1234    | 48.5532 | 63.710 | 0.0585  |
| Farmaci si | 0.1196   | 0.1614    | 33.3824 | 0.741  | 0.4639  |

Tabella 5 – Calcemia

#### *Effetto fisso: tempo t1*

La stima è leggermente negativa, suggerendo una possibile diminuzione dei livelli di calcio nel tempo. Tuttavia, il p-value (0.0585) è superiore a 0.05, il che indica che questa tendenza non è statisticamente significativa.

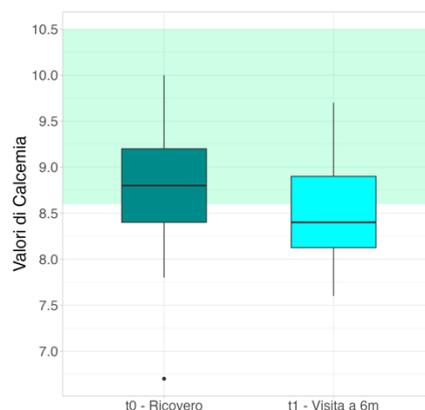


Grafico 1 – Calcemia per l'effetto fisso Tempo t1

#### *Effetto fisso: farmaci si*

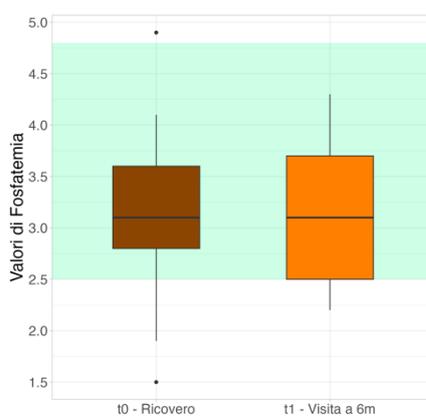
La stima positiva (0.1196) suggerisce un possibile aumento dei livelli di calcio con l'uso di farmaci, ma il p-value di 0.4639 indica che questo effetto non è statisticamente significativo.

| FOSFATEMIA | Estimate | Std.Error | df       | t      | p-value |
|------------|----------|-----------|----------|--------|---------|
| Tempo t1   | -0.03050 | 0.13991   | 19.43458 | -0.218 | 0.829   |
| Farmaci si | 0.05452  | 0.22582   | 30.54016 | 0.241  | 0.811   |

**Tabella 6 – Fosfatemia**

***Effetto fisso: tempo t1***

La stima è negativa, ma molto piccola, e il p-value (0.829) indica chiaramente che non c'è evidenza statistica di una variazione significativa dei livelli di fosforo nel tempo.



**Grafico 2 – Fosfatemia per l'effetto fisso Tempo t1**

***Effetto fisso: farmaci si***

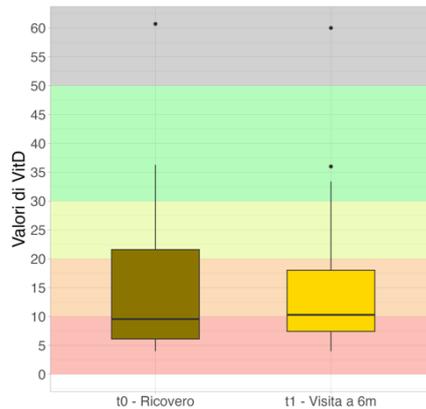
La stima positiva (0.05452) è molto piccola e il p-value di 0.811 indica che non c'è evidenza statistica di un effetto significativo dei farmaci sui livelli di fosforo.

| VITAMINA D EMATICA | Estimate | Std.Error | df      | t      | p-value |
|--------------------|----------|-----------|---------|--------|---------|
| Tempo t1           | -0.3101  | 0.5861    | 27.1393 | -0.529 | 0.601   |
| Farmaci si         | -42420   | 4.3809    | 31.0033 | -0.968 | 0.340   |

**Tabella 7 – Vitamina D ematica**

***Effetto fisso: tempo t1***

La stima negativa suggerisce una possibile diminuzione, ma con un p-value di 0.601, non c'è evidenza statistica di una variazione significativa nei livelli di vitamina D nel tempo.



**Grafico 3** – Vitamina D ematica per l'effetto fisso Tempo t1

### ***Effetto fisso: farmaci si***

La stima negativa (-4.2420) suggerisce una possibile riduzione dei livelli di vitamina D con l'uso di farmaci, ma il p-value di 0.340 non è significativo. Questo suggerisce che i farmaci non alterano significativamente i livelli di vitamina D.

In conclusione, non c'è evidenza statistica che i livelli di calcio, fosforo e vitamina D peggiorino nel tempo. I risultati indicano che i livelli rimangono invariati, in quanto i p-value associati alla variabile temporale t1 non sono significativi.

L'uso di farmaci non sembra alterare significativamente i livelli di calcio, fosforo e vitamina D. I p-value relativi ai farmaci sono tutti non significativi, suggerendo che i farmaci non hanno un impatto evidente sull'assorbimento o sui livelli di questi nutrienti.

## **4.2 STUDIO TRASVERSALE**

Lo studio trasversale ha confrontato i valori di fosforo, calcio e vitamina D a t0 nei pazienti che non sono stati sottoposti alla visita osteometabolica con gli stessi valori a t1 nei pazienti che hanno effettuato la visita osteometabolica.

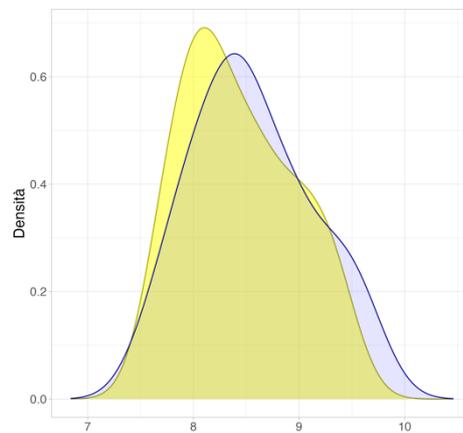
#### 4.2.1 DIFFERENZA TRA PAZIENTI SOTTOPOSTI E NON SOTTOPOSTI A VISITA E INFLUENZA DEI FARMACI SUI VALORI DI VITAMINA D, CALCIO E FOSFORO

| CALCEMIA          | Estimate | Std Error | df    | p value |
|-------------------|----------|-----------|-------|---------|
| Visitato a t1: si | 0.1211   | 0.1318    | 0.919 | 0.362   |
| Farmaci: si       | 0.1834   | 0.1323    | 1.387 | 0.170   |

*Tabella 8 – Calcemia*

##### ***Effetto fisso: visitato a t1***

Il p-value è 0.362, superiore a 0.05, indicando che non c'è una differenza statisticamente significativa nei livelli di calcio tra i pazienti visitati a t1 e quelli non visitati.



**Grafico 4 – Distribuzione della calcemia**

*Pazienti a t0 (giallo) vs Pazienti a t1 (blu)*

##### ***Effetto fisso: farmaci si***

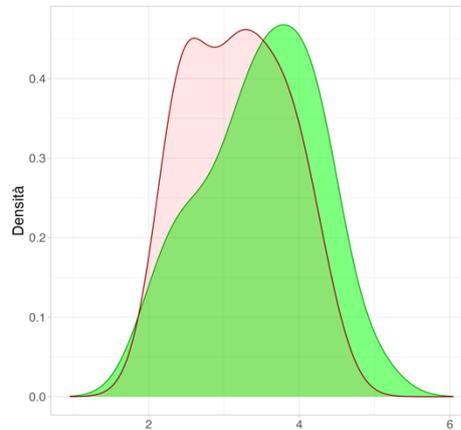
Il p-value è 0.170, superiore a 0.05, suggerendo che non c'è un'influenza statisticamente significativa dei farmaci sui livelli di calcio.

| FOSFATEMIA        | Estimate | Std Error | df     | p value |
|-------------------|----------|-----------|--------|---------|
| Visitato a t1: si | -0.3288  | 0.2228    | -1.476 | 0.147   |
| Farmaci: si       | 0.1486   | 0.2182    | 0.681  | 0.499   |

*Tabella 9 – Fosfatemia*

***Effetto fisso: visitato a t1***

Il p-value è 0.147, ancora superiore a 0.05, quindi non c'è una differenza statisticamente significativa nei livelli di fosforo tra i due gruppi.



**Grafico 5** – Distribuzione della fosfatemia

*Pazienti a t0 (verde) vs Pazienti a t1 (rosso)*

***Effetto fisso: farmaci si***

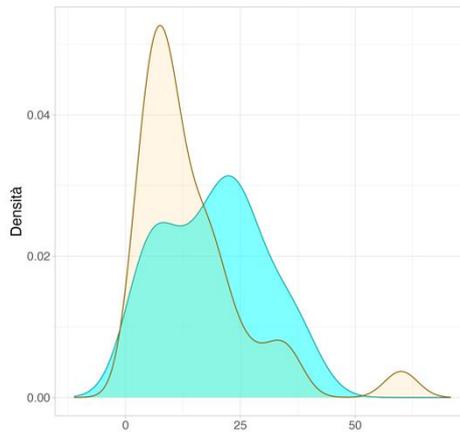
Il p-value è 0.499, molto superiore a 0.05, indicando che non c'è un'influenza statisticamente significativa dei farmaci sui livelli di fosforo.

| VITAMINA D EMATICA | Estimate | Std Error | df     | p value |
|--------------------|----------|-----------|--------|---------|
| Visitato a t1: si  | -4.260   | 3.033     | -1.405 | 0.1659  |
| Farmaci: si        | -5.606   | 3.052     | -1.837 | 0.0717  |

**Tabella 10** – Vitamina D ematica

***Effetto fisso: visitato a t1***

Il p-value è 0.1659, che è superiore a 0.05, suggerendo che la differenza nei livelli di vitamina D tra i pazienti visitati a t1 e non visitati non è statisticamente significativa.



**Grafico 6** – Distribuzione della vitamina D ematica  
Pazienti a t0 (ciano) vs Pazienti a t1 (arancio)

### ***Effetto fisso: farmaci si***

Il p-value è 0.0717, che è appena superiore a 0.05, suggerendo una tendenza verso un'influenza dei farmaci sui livelli di vitamina D, ma non è ancora abbastanza per essere considerata statisticamente significativa.

In conclusione, non ci sono differenze statisticamente significative nei livelli di vitamina D, fosforo e calcio tra i pazienti sottoposti a visita a t1 e quelli non visitati.

Non c'è evidenza statisticamente significativa che i farmaci influenzino i livelli di vitamina D, fosforo e calcio, anche se c'è una tendenza verso una possibile influenza sui livelli di vitamina D che merita ulteriori indagini.

## **5. DISCUSSIONE**

Questo studio ha esaminato l'efficacia del modello organizzativo Fracture Liaison Service (FLS) nella gestione dei pazienti anziani con frattura prossimale del femore, concentrandosi sulla cura post-dimissione e sull'implementazione di percorsi di prevenzione secondaria.

### **5.1 EFFETTI DI UN TRATTAMENTO TEMPESTIVO POST-DIMISSIONE**

L'analisi longitudinale ha dimostrato che i livelli di calcio, fosforo e vitamina D nei pazienti non hanno mostrato variazioni significative nei sei mesi successivi alla dimissione. Questo risultato suggerisce che la valutazione osteometabolica al momento del ricovero potrebbe fornire un'indicazione sufficientemente stabile dello stato del paziente, riducendo la necessità di una visita osteometabolica ritardata. Tuttavia, la mancata variazione nei livelli biochimici non deve essere interpretata come un'indicazione per rinviare la terapia osteoporotica, considerando che dopo una frattura da fragilità i pazienti hanno un rischio circa cinque volte maggiore di subire una seconda frattura entro due anni, che sia nello stesso sito osseo o in altri luoghi (14,21). Nel periodo di studio la percentuale di pazienti che aveva subito una nuova frattura è significativa, pari al 5,71%, considerando il ristretto numero di pazienti inclusi nello studio. Questo dato evidenzia una frequenza preoccupante di ri-fratture che potrebbe essere mitigata attraverso un intervento più tempestivo.

Per questo motivo, è fondamentale individuare precocemente i soggetti “fragili” già alla prima frattura per prevenirne ulteriori e garantire un'adeguata compliance terapeutica (14,108–113).

### **5.2 IMPORTANZA DELLA TERAPIA SPECIFICA PER L'OSTEOPOROSI**

La terapia farmacologica immediata per l'osteoporosi, integrata da supplementi di calcio e vitamina D, si dimostra essenziale (125). L'analisi trasversale non ha mostrato differenze significative nei livelli di calcio, fosforo e vitamina D tra i pazienti visitati a sei mesi e quelli non visitati, suggerendo che un'azione precoce potrebbe stabilizzare questi livelli e prevenire il deterioramento osteometabolico. Tuttavia, l'assenza di differenze statisticamente significative non deve essere interpretata come una mancanza di efficacia della terapia, ma piuttosto come un'indicazione che entrambi i gruppi potrebbero beneficiare di un approccio più uniforme e

tempestivo. Inoltre, il trattamento con bifosfonati, denosumab, romosozumab e teriparatide, insieme ai supplementi, dovrebbe essere avviato immediatamente per massimizzare i benefici clinici e ridurre il rischio di nuove fratture. Infatti, nonostante le linee guida raccomandino il trattamento per tutti i pazienti dopo una frattura da fragilità sembra che una percentuale compresa tra il 60% e l'85% delle donne non riceva alcun tipo di trattamento (21,123,124).

## **5.3 LIMITI DELLO STUDIO**

### **5.3.1 CAMPIONE E TEMPISTICA**

Il campione di 70 pazienti, sebbene sufficiente per osservare tendenze generali, potrebbe non essere rappresentativo di tutte le popolazioni con frattura prossimale del femore. Inoltre, la durata di sei mesi potrebbe non essere sufficiente per rilevare cambiamenti significativi nei parametri osteometabolici. Uno studio con un campione più ampio e un follow-up a lungo termine potrebbe fornire dati più robusti.

### **5.3.2 FATTORI CONFONDENTI**

L'analisi non ha potuto controllare completamente per tutti i fattori confondenti, come variazioni nell'assunzione dietetica, l'aderenza alla terapia e le comorbidità non monitorate. Questi fattori possono influenzare i livelli di calcio, fosforo e vitamina D e la loro gestione variabile tra i pazienti potrebbe aver influenzato i risultati.

## **5.4 SUGGERIMENTI PER LE RICERCHE FUTURE**

Studi futuri dovrebbero includere un campione più ampio ed estendere il periodo di follow-up oltre i sei mesi permetterebbe di osservare i cambiamenti a lungo termine nei parametri osteometabolici e valutare meglio l'efficacia della prevenzione secondaria.

Inoltre, studi futuri dovrebbero anche esaminare l'impatto di fattori come l'aderenza alla terapia, le variazioni nell'assunzione dietetica e l'attività fisica sui risultati osteometabolici. Integrare questi fattori potrebbe offrire una visione più completa dell'efficacia del modello FLS.

Infine, un'analisi dei costi-efficacia del modello FLS rispetto ad approcci standard potrebbe fornire dati preziosi per le decisioni di politica sanitaria, giustificando l'investimento in risorse per la prevenzione secondaria e migliorando la sostenibilità del sistema sanitario.

## 6. CONCLUSIONI

Le linee guida delle diverse organizzazioni concordano sull'importanza fondamentale di valutare tempestivamente i pazienti per prevenire ulteriori fratture e migliorare la gestione generale della salute ossea. Le differenze nelle tempistiche riflettono le varie strutture sanitarie e gli approcci nell'implementazione dei programmi FLS, ma tutte sottolineano la necessità di un approccio coordinato e continuo alla cura dei pazienti con fratture da fragilità (114,128,129).

L'osservazione della stabilità dei livelli di calcio, fosforo e vitamina D nel periodo di sei mesi dimostra che la valutazione osteometabolica al momento del ricovero fornisce una stima affidabile dello stato di salute ossea del paziente. Questo approccio potenzialmente ridurrebbe le tempistiche, consentendo di iniziare il trattamento con terapie specifiche per l'osteoporosi e l'implementazione di supplementi già al momento della dimissione, cruciale per prevenire il deterioramento osteometabolico e ridurre il rischio di fratture future.

La mancanza di differenze significative nei livelli di calcio, fosforo e vitamina D tra i pazienti visitati a sei mesi e quelli non visitati suggerisce che un intervento precoce può stabilizzare questi parametri e prevenire il deterioramento osteometabolico. Questi risultati indicano che la stabilità osservata nei livelli non deve essere interpretata come indicazione di inefficacia della terapia, ma piuttosto come una testimonianza del beneficio potenziale di un programma di prevenzione secondaria come il Fracture Liaison Service (FLS).

In conclusione, il presente studio evidenzia l'importanza di avviare tempestivamente e ottimizzare il percorso di prevenzione secondaria delle fratture da fragilità, rispettando i tempi di intervento raccomandati dalle linee guida principali, al fine di migliorare gli esiti clinici e ridurre il rischio di ulteriori fratture nei pazienti a rischio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grassi F. A., Pazzaglia U. E., Pilato G., Zatti G. Manuale di ortopedia e traumatologia. Terza. 2021.
2. Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. Fratture del femore prossimale nell'anziano. Linea guida SIOT 2021. <https://siot.it/lineeguida-fratturafemore2021/>.
3. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002 May;359(9319):1761–7.
4. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7(3):171.
5. Friedman AW. Important Determinants of Bone Strength. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2006 Apr;12(2):70–7.
6. Leali PT, Muresu F, Melis A, Ruggiu A, Zachos A, Doria C. Skeletal fragility definition. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011 May;8(2):11–3.
7. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJA, Duarte JA. Bone Quality: The Determinants of Bone Strength and Fragility. *Sports Medicine*. 2014 Jan 3;44(1):37–53.
8. Bowman L, Loucks AB. In Vivo Assessment of Cortical Bone Fragility. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Feb 22;18(1):13–22.
9. Rebolledo BJ, Unnanuntana A, Lane JM. A Comprehensive Approach to Fragility Fractures. *J Orthop Trauma*. 2011 Sep;25(9):566–73.
10. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2017 Nov 20;18(S1):3–36.
11. Piscitelli P, Neglia C, Feola M, Rizzo E, Argentiero A, Ascolese M, et al. Updated incidence and costs of hip fractures in elderly Italian population. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Dec 13;32(12):2587–93.
12. ISTAT Annuario Statistico Italiano 2019.
13. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013 Dec 11;8(1–2):136.

14. International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation. OSSA SPEZZATE, VITE SPEZZATE: un piano d'azione per superare l'emergenza delle fratture da fragilità in Italia. 2018b. [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report\\_ITALY\\_DIGITAL\\_IT.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_ITALY_DIGITAL_IT.pdf).
15. Piscitelli P, Brandi ML, Tarantino U, Baggiani A, Distante A, Muratore M, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy: extension study 2003-2005. *Reumatismo*. 2011 Jun 24;62(2).
16. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the <sc>USA</sc>: the <sc>CHANCES</sc> project. *J Intern Med*. 2017 Mar 17;281(3):300–10.
17. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019 Dec 4;14(1):203.
18. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr*. 2016 Dec 2;16(1):158.
19. Alexiou K, Roushias A, Varitimidis S, Malizos K. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. *Clin Interv Aging*. 2018 Jan;Volume 13:143–50.
20. Piscitelli P, Brandi M, Cawston H, Gauthier A, Kanis JA, Compston J, et al. Epidemiological Burden of Postmenopausal Osteoporosis in Italy from 2010 to 2020: Estimations from a Disease Model. *Calcif Tissue Int*. 2014 Nov 9;95(5):419–27.
21. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020 Dec 19;15(1):59.
22. Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, Muratore M, Camboa P, Borgia O, et al. Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. *Osteoporosis International*. 2007 Jan 10;18(2):211–9.
23. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury*. 2018 Aug;49(8):1458–60.

24. Degli Esposti L, Saragoni S, Perrone V, Sella S, Andretta M, Rossini M, et al. 

Economic Burden of Osteoporotic Patients with Fracture: Effect of Treatment With or Without Calcium/Vitamin D Supplements

. *Nutr Diet Suppl.* 2020 Feb;Volume 12:21–30.
25. IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare Data Visualization. Disponibile a: [https:// vizhub.healthdata.org/gbd-compare/](https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/). 2016;
26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-Term Risk of Osteoporotic Fracture in Malmö. *Osteoporosis International.* 2000 Sep 1;11(8):669–74.
27. McKercher HG, Crilly RG, Kloosek M. Osteoporosis management in long-term care. Survey of Ontario physicians. *Can Fam Physician.* 2000 Nov;46:2228–35.
28. Antoniadou E, Kouzelis A, Diamantakis G, Bavelou A, Panagiotopoulos E. Characteristics and diagnostic workup of the patient at risk to sustain fragility fracture. *Injury.* 2017 Dec;48:S17–23.
29. Acevedo C, Stadelmann VA, Pioletti DP, Alliston T, Ritchie RO. Fatigue as the missing link between bone fragility and fracture. *Nat Biomed Eng.* 2018 Jan 22;2(2):62–71.
30. Morris J, Karkenny AJ, Toro JB. The Management of Osteoporosis After Fragility Fracture. *JBSJ Rev.* 2017 Aug;5(8):e4–e4.
31. Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, da Silva J, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis.* 2017 May;76(5):802–10.
32. Elvey M, Pugh H, Schaller G, Dhotar G, Patel B, Oddy M. Failure in the application of fragility fracture prevention guidelines. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2014 Jul;96(5):381–5.
33. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016 Jun 23;68(1):1–39.
34. Wang X, Shen X, Li X, Mauli Agrawal C. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone.* 2002 Jul;31(1):1–7.
35. Vashishth D. The role of the collagen matrix in skeletal fragility. *Curr Osteoporos Rep.* 2007 Jun 11;5(2):62–6.

36. Willett TL, Dapaah DY, Uppuganti S, Granke M, Nyman JS. Bone collagen network integrity and transverse fracture toughness of human cortical bone. *Bone*. 2019 Mar;120:187–93.
37. Forsmo S, Langhammer A, Forsen L, Schei B. Forearm bone mineral density in an unselected population of 2,779 men and women—The HUNT Study, Norway. *Osteoporosis International*. 2005 May 22;16(5):562–7.
38. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Ghuu GY, Maislin G, O’Brien LA, et al. Risk Factors for Falls as a Cause of Hip Fracture in Women. *New England Journal of Medicine*. 1991 May 9;324(19):1326–31.
39. Rogers A, Hannon RA, Professor Eastell R. Biochemical Markers as Predictors of Rates of Bone Loss After Menopause. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000 Jul 1;15(7):1398–404.
40. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 Oct 1;22(10):1479–91.
41. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis\*. *Endocr Rev*. 2000 Apr 1;21(2):115–37.
42. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019 Jan 13;14(1):85–102.
43. Loriaut P, Loriaut P, Boyer P, Massin P, Cochereau I. Visual Impairment and Hip Fractures: A Case-Control Study in Elderly Patients. *Ophthalmic Res*. 2014;52(4):212–6.
44. Enkelaar L, Smulders E, van Schrojenstein Lantman-de Valk H, Weerdesteyn V, Geurts ACH. Prospective study on risk factors for falling in elderly persons with mild to moderate intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2013 Nov;34(11):3754–65.
45. Benzinger P, Rapp K, Maetzler W, König HH, Jaensch A, Klenk J, et al. Risk for Femoral Fractures in Parkinson’s Disease Patients with and without Severe Functional Impairment. *PLoS One*. 2014 May 22;9(5):e97073.

46. Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, Giusti A, Marsh D. Orthogeriatric co-management – managing frailty as well as fragility. *Injury*. 2018 Aug;49(8):1398–402.
47. Bliuc D. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):513.
48. Center JR, Bliuc D, Nguyen T V., Eisman JA. Risk of Subsequent Fracture After Low-Trauma Fracture in Men and Women. *JAMA*. 2007 Jan 24;297(4):387.
49. Pereira L, Bliuc D, Stanford P, Eisman JA, Center JR. More-than-minimal-trauma fractures are associated with low bone density: an 8-year prospective study. *Osteoporosis International*. 2017 Jan 1;28(1):103–10.
50. Warriner AH, Patkar NM, Yun H, Delzell E. Minor, Major, Low-Trauma, and High-Trauma Fractures: What Are the Subsequent Fracture Risks and How Do They Vary? *Curr Osteoporos Rep*. 2011 Sep 23;9(3):122–8.
51. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Nov 1;18(11):1947–54.
52. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which Fractures Are Associated with Low Appendicular Bone Mass in Elderly Women? *Ann Intern Med*. 1991 Dec 1;115(11):837–42.
53. Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, Martineau P, Lix LM, Johansson H, et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2020 Jun;31(6):1059–67.
54. Mackey DC. High-Trauma Fractures and Low Bone Mineral Density in Older Women and Men. *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2381.
55. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016 Jun 23;68(1):1–39.
56. Mitchell PJ, Chem C. Secondary prevention and estimation of fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Dec;27(6):789–803.
57. Kanis JA, Compston J, Cooper C, Harvey NC, Johansson H, Odén A, et al. SIGN Guidelines for Scotland: BMD Versus FRAX Versus QFracture. *Calcif Tissue Int*. 2016 May 9;98(5):417–25.

58. AIFA, Nota 79.
59. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002 May;359(9319):1761–7.
60. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014 Oct 15;25(10):2359–81.
61. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013 Jan 19;24(1):23–57.
62. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Oct;16(4):455–66.
63. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey E V. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos*. 2016 Dec 27;11(1):25.
64. Leslie WD, Morin S. Fracture Burden in Relation to Low Bone Mineral Density and FRAX® Probability. *Journal of Clinical Densitometry*. 2011 Jul;14(3):279–85.
65. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest*. 2019 Oct 12;42(10):1149–64.
66. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International*. 2008 Apr 22;19(4):385–97.
67. Mitchell PJ, Chem C. Secondary prevention and estimation of fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Dec;27(6):789–803.
68. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Aug 6;69(8):1521–37.
69. Baim S, Leslie WD. Assessment of Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Mar 26;10(1):28–41.
70. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX: response to Bolland et al. *Osteoporosis International*. 2013 Jan 15;24(1):391–2.

71. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015 Sep;78:216–24.
72. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec 7;15(6):521–31.
73. van den Bergh JPW, van Geel TACM, Lems WF, Geusens PP. Assessment of Individual Fracture Risk: FRAX and Beyond. *Curr Osteoporos Rep*. 2010 Sep 22;8(3):131–7.
74. Beaudoin C, Moore L, Gagné M, Bessette L, Ste-Marie LG, Brown JP, et al. Performance of predictive tools to identify individuals at risk of non-traumatic fracture: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Osteoporosis International*. 2019 Apr 14;30(4):721–40.
75. Bonaccorsi G, Messina C, Cervellati C, Maietti E, Medini M, Rossini M, et al. Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: comparison between DeFRA and FRAX tools. *Gynecological Endocrinology*. 2018 May 4;34(5):404–8.
76. Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, Romani A, Giganti M, Rossini M, et al. Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools. *Calcif Tissue Int*. 2015 Jul 5;97(1):50–7.
77. Adami G, Giollo A, Rossini M, Orsolini G, Benini C, Viapiana O, et al. Different fracture risk profile in patients treated with anti-osteoporotic drugs in real-life. *Reumatismo*. 2020 Jul 23;72(2):71–4.
78. Adami G, Gatti D, Rossini M, Orsolini G, Pollastri F, Bertoldo E, et al. Risk of fragility fractures in obesity and diabetes: a retrospective analysis on a nation-wide cohort. *Osteoporosis International*. 2020 Nov 1;31(11):2113–22.
79. Adami G, Giollo A, Rossini M, Orsolini G, Benini C, Viapiana O, et al. Different fracture risk profile in patients treated with anti-osteoporotic drugs in real-life. *Reumatismo*. 2020 Jul 23;72(2):71–4.
80. Adami G, Rossini M, Fassio A, Viapiana O, Gatti D. Comments on Kanis et al.: Algorithm for the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2020 May 17;31(5):1015–1015.
81. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Di Munno O, Frediani B, Gatti D, et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian

- postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):561–70.
82. SIMG Sicilia. 2016, Disponibile a: <https://www.simg.it/sicilia/frahs-il-nuovo-score-per-la-valutazione-del-rischio-di-frattura-osteoporotica/>.
  83. McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Kanis JA. From relative risk to absolute fracture risk calculation: The FRAX algorithm. *Curr Osteoporos Rep*. 2009 Sep 30;7(3):77–83.
  84. Michieli, R. (2018). La fragilità ossea e lo score Fra-HS. M.D. (Medicinae Doctor), Anno XXV, numero 4.
  85. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2020 Jan 13;31(1):1–12.
  86. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*. 2011 Nov 9;63(3).
  87. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Caimmi C, Idolazzi L, Fracassi E, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014 Jul 28;66(2):153–70.
  88. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2009 Feb 13;20(2):239–44.
  89. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, et al. Dose-Dependent Short-Term Effects of Single High Doses of Oral Vitamin D3 on Bone Turnover Markers. *Calcif Tissue Int*. 2012 Dec 28;91(6):365–9.
  90. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815.
  91. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr 7;29(4):305–13.
  92. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr 1;97(4):1153–8.

93. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
94. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?" *Osteoporosis International*. 2013 Dec 1;24(12):2955–9.
95. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006 Oct 1;21(10):1565–70.
96. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2013 Jan 26;24(1):209–17.
97. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Oct 12;377(15):1417–27.
98. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun 1;97(6):1871–80.
99. Adami S, Bertoldo F, Gatti D, Minisola G, Rossini M, Sinigaglia L, et al. Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursability Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools. *Calcif Tissue Int*. 2013 Sep 11;93(3):195–200.
100. Rossini M, Adami G, Adami S, Viapiana O, Gatti D. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Mar 3;15(3):321–32.
101. Varenna M, Bertoldo F, Di Monaco M, Giusti A, Martini G, Rossini M, et al. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature. *Reumatismo*. 2013 Oct 31;65(4).
102. Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):4899–910.
103. Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione" (Versione 1.1; Marzo 2023).

104. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 Jan 1;29(1):1–23.
105. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 20;375(16):1532–43.
106. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):587–94.
107. Agenzia Italiana del Farmaco. Romosozumab. Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000747\\_048408\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000747_048408_RCP.pdf&sys=m0b113).
108. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, Beard SM, Lock S, McCrink L, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporosis International*. 2011 Jul 24;22(7):2083–98.
109. Huntjens KMB, van Geel TACM, van den Bergh JPW, van Helden S, Willems P, Winkens B, et al. Fracture Liaison Service: Impact on Subsequent Nonvertebral Fracture Incidence and Mortality. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014 Feb 19;96(4):e29.
110. Nakayama A, Major G, Holliday E, Attia J, Bogduk N. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. *Osteoporosis International*. 2016 Mar 9;27(3):873–9.
111. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2017 Jan;Volume 12:117–27.
112. Leal J, Gray AM, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Delmestri A, Arden NK, et al. Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liaison Service Models of Care for Hip Fracture Patients: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017 Feb 1;32(2):203–11.

113. Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone*. 2018 Jun;111:92–100.
114. Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporosis International*. 2013 Aug 16;24(8):2135–52.
115. Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUROS. *Quality of Life Research*. 2018 Mar 12;27(3):707–16.
116. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey E V., et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Arch Osteoporos*. 2011 Dec 17;6(1–2):59–155.
117. Mitchell P, Åkesson K, Chandran M, Cooper C, Ganda K, Schneider M. Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Jun;30(3):536–58.
118. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture® Best Practice Framework tool. *Osteoporosis International*. 2015 Nov 13;26(11):2573–8.
119. Pellegrino A, Paracuello M, Coscione AV, et al. Il Database delle Fratture da Fragilità: la Cartella Clinica Elettronica FLS. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:2-10; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-375>.
120. Giusti A, Barone A, Oliveri M, Pizzonia M, Razzano M, Palummeri E, et al. An Analysis of the Feasibility of Home Rehabilitation Among Elderly People With Proximal Femoral Fractures. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Jun;87(6):826–31.
121. Pioli G, Barone A, Giusti A, Oliveri M, Pizzonia M, Razzano M, et al. Predictors of mortality after hip fracture: results from 1-year follow-up. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Oct 26;18(5):381–7.

122. Giannini S, Sella S, Rossini M, Braghin D, Gatti D, Vilei MT, et al. Declining trends in the incidence of hip fractures in people aged 65 years or over in years 2000–2011. *Eur J Intern Med.* 2016 Nov;35:60–5.
123. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
124. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013 Dec 11;8(1–2):137.
125. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, Sella S, Andretta M, Rossini M, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine.* 2019 May 4;64(2):367–77.
126. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporosis International.* 2007 Jun 24;18(6):711–9.
127. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to Bisphosphonate Therapy and Fracture Rates in Osteoporotic Women: Relationship to Vertebral and Nonvertebral Fractures From 2 US Claims Databases. *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug;81(8):1013–22.
128. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022 Dec 5;17(1):58.
129. Chesser TJS, Javaid MK, Mohsin Z, Pari C, Belluati A, Contini A, et al. Overview of fracture liaison services in the UK and Europe: standards, model of care, funding, and challenges. *OTA Int.* 2022 Jun;5(3S):e198.

## RINGRAZIAMENTI

*Desidero esprimere la mia profonda gratitudine a coloro che hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo lavoro.*

*In primo luogo, il mio ringraziamento va al mio relatore, **Prof. Mario Ronga**, per il costante supporto e i preziosi consigli offerti sin dall'inizio della stesura della tesi. Un grazie speciale anche al mio correlatore, **Dott. Vito De Tullio**, per aver suscitato e alimentato la mia curiosità verso l'argomento di questo elaborato. Inoltre, desidero ringraziare il **Prof. Massimiliano Panella** e il **Dott. Matteo Ratti** per la loro paziente e meticolosa assistenza nella parte più complessa delle analisi statistiche.*

*Un ringraziamento affettuoso va anche a tutte le persone che hanno condiviso con me, in modi diversi, questo lungo percorso universitario.*

*Un grande grazie va ai miei genitori, **Simona e Giuseppe**. La vostra fiducia in me, anche nei momenti in cui io stessa ne avevo poca, il vostro sostegno costante e il vostro affetto incondizionato sono stati fondamentali. Grazie per aver sopportato i miei giorni peggiori e per essere sempre stati presenti. Tutto ciò che ho raggiunto lo devo anche a voi e spero sinceramente di avervi reso fieri di me.*

*Un ringraziamento particolare va a **Sophia**. Nonostante la distanza e i cambiamenti nelle nostre vite, sei stata, come sempre, il mio punto di riferimento. Grazie per il tuo sostegno, la tua guida e per aver sempre creduto in me con l'affetto e l'empatia che mi riservi. Sei stata l'allenatrice migliore che potessi avere a bordo ring, sempre pronta a consigliarmi, incoraggiarmi e spronarmi nei momenti necessari.*

*Un sincero grazie va a **Gabriele**. Ci siamo incontrati in uno dei momenti più difficili di questo percorso, e la tua presenza è stata la mia parentesi di leggerezza e spensieratezza tra i libri. Grazie per aver condiviso con me le gioie e le sfide, per aver festeggiato ogni traguardo raggiunto e per il tuo sostegno costante.*

*Grazie di cuore alle mie amiche del liceo, **Laura, Nicoletta e Mara**, e alla mia dolce amica **Beatrice**. Nonostante le diverse strade intraprese e la distanza, siete ancora qui a festeggiare questo nuovo traguardo con me.*

*Infine, un sentito grazie ai miei colleghi e amici **Aurora, Alessandro, Camilla, Lorenzo, Ludovica, Matteo e Stefano**. Ognuno di voi ha colorato questo percorso con la propria unicità. Grazie per le risate, le lunghe chiacchierate, le cene e le serate insieme. Siete stati la mia seconda famiglia.*

*Un ringraziamento speciale va a **Ludovica** per la complicità, i momenti di leggerezza e i discorsi importanti che hanno reso questo viaggio ancora più prezioso.*

**GRAZIE.**