

UNA STRATEGIA DI INTERVENTO PER L'OSTEOPOROSI

INTRODUZIONE

Il presente documento è stato elaborato dal Tavolo di lavoro sulla prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità, che è stato istituito presso la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute, acquisito il parere favorevole del Sig. Ministro, con D.D. del 29 settembre 2015 e successive modifiche e integrazioni.

- ✓ Prof.ssa Maria Luisa Brandi – Università degli Studi di Firenze
- ✓ Dott. Claudio Cricelli – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- ✓ Prof. Giancarlo Isaia – Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)
- ✓ Prof. Andrea Lenzi – Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
- ✓ Dott. Roberto Messina – Senior Italia FederAnziani
- ✓ Dott.ssa Raffaella Michieli – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- ✓ Prof.ssa Silvia Migliaccio – Università degli Studi di Roma “Foro Italico”
- ✓ Prof. Massimo Sacchetti – Università degli Studi di Roma “Foro Italico”
- ✓ Prof. Paolo Scollo – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
- ✓ Dott. Giuliano Tagliavento – Regione Marche – Rappresentante delle Regioni
- ✓ Dott. Raniero Guerra – Ministero della salute
- ✓ Dott.ssa Daniela Galeone – Ministero della salute
- ✓ Dott.ssa Bianca Maria Polizzi – Ministero della salute
- ✓ Dott.ssa Laura Cialdea – Ministero della salute
- ✓ Dott. Paolo Bellisario – Ministero della salute
- ✓ Dott.ssa Serena Battilomo – Ministero della salute
- ✓ Dott.ssa Sara Terenzi – Ministero della salute
- ✓ Dott.ssa Loreta De Carolis – Ministero della salute

PREMESSA	pag. 4
OSTEOPOROSI NEL MONDO E IN ITALIA	pag. 6
DETERMINANTI DELL'OSTEOPOROSI	pag. 9
- Una condizione a patogenesi complessa	
STRATEGIA DI CONTRASTO ALL'OSTEOPOROSI	pag. 11
- Una patologia multidimensionale che investe responsabilità diverse	
DALLA PROMOZIONE DELLA SALUTE ALL'ASSISTENZA DEL PAZIENTE	pag. 13
- Una rete integrata per il raccordo programmatico degli interventi di prevenzione, diagnosi precoce e cura	
A) Il pediatra di libera scelta (PLS) e il medico di medicina generale (MMG)	
B) I Centri ambulatoriali specialistici	
C) Ospedale e Territorio	
D) La terapia farmacologica	
E) Gli interventi comportamentali	
F) La riabilitazione	
G) La formazione	
H) La comunicazione	
APPENDICI DI APPROFONDIMENTO	pag. 24
<i>Prevenzione primaria</i>	
1) Alimentazione	
2) Vitamina D	
3) Attività fisica	
4) Metabolismo osseo e Gravidanza	

PREMESSA

L'osteoporosi è una malattia ad eziopatogenesi multifattoriale caratterizzata da alterazioni della micro-architettura del tessuto osseo e compromissione della resistenza dell'osso che predispone ad un aumentato rischio di fratture spontanee o indotte da minimi traumi e che interessa milioni di persone nel mondo ogni anno, con alto carico di costi sanitari e sociali. Questa progressiva riduzione e modificazione strutturale della massa ossea in genere decorre silente per anni e la malattia, se non ricercata attraverso esami specifici, viene spesso diagnosticata in occasione di una frattura. I siti scheletrici interessati in maggior misura da fratture da fragilità sono le vertebre, il femore prossimale, l'omero prossimale, il polso e la caviglia. Le fratture vertebrali sono le fratture da osteoporosi più frequenti, in particolar modo nella donna in menopausa. Nei due terzi circa dei casi esse sono asintomatiche e vengono riconosciute solo incidentalmente, attraverso radiografie eseguite per altri motivi. Inoltre, con il passare degli anni, l'eventuale comparsa di posture cifotiche, andature incerte, alterazioni dei riflessi, riduzione dell'equilibrio e/o del tono muscolare favorisce un aumento della tendenza a cadere e, di conseguenza, del rischio di fratture, sia degli arti superiori (spalla, gomito e polso), che soprattutto del femore.

L'eziologia e la sintomatologia dell'osteoporosi furono descritte per la prima volta più di 50 anni fa, individuando tra le cause riconosciute o sospette l'immobilizzazione, la dieta e le malattie metaboliche. Oggi sappiamo che il rischio di osteoporosi è determinato da fattori ereditari e da fattori ambientali. Un individuo che non raggiunge un picco ottimale di massa ossea durante l'infanzia e l'adolescenza può sviluppare osteoporosi anche senza che vi sia una accelerata perdita ossea in età adulta.

Il picco di massa ossea è determinato geneticamente, ma fortemente influenzato già durante il periodo evolutivo da fattori legati allo stile di vita (20-40%) quali l'alimentazione, l'attività fisica, l'abitudine al fumo o il consumo di alcool (1, 2).

Nel nostro Paese l'osteoporosi è diffusa in tutte le Regioni, anche per effetto del progressivo invecchiamento della popolazione, incidendo profondamente sullo stato di salute e di benessere delle persone affette, poiché si accompagna a gravi complicanze, quali le fratture, che peggiorano la qualità di vita e spesso ne riducono la durata (3).

Appare, pertanto, evidente la necessità di intraprendere interventi efficaci per contrastarne la diffusione. Pur essendo notevolmente migliorate le possibilità di diagnosi precoce e terapia, la mancanza di un disegno strategico generale ha fatto sì che gli interventi ad oggi adottati per affrontare la patologia siano stati prevalentemente settoriali e frammentari, privi del necessario raccordo tra prevenzione, diagnosi, cura e gestione delle complicanze nell'ambito delle cure primarie e delle diverse branche specialistiche coinvolte, ognuna per gli aspetti di competenza.

Allo stato attuale, la risposta al problema osteoporosi risulta inadeguata per diversi motivi, tra i quali:

- assenza di una strategia generale;
- carenza di dati epidemiologici;
- insufficiente formazione e scarsa sensibilizzazione degli operatori sanitari sull'importanza della prevenzione fin dalle prime fasi della vita, secondo un approccio "life course";
- frammentarietà degli interventi di prevenzione e mancanza del necessario coordinamento programmatico tra le eterogenee figure professionali, le strutture e i servizi coinvolti;
- assenza di protocolli di diagnosi e cura, integrati e condivisi.

Il presente documento, redatto da un Tavolo di lavoro istituito presso la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute, mira a definire un approccio sistematico complessivo che consenta il raccordo e il coordinamento programmatico degli interventi di prevenzione, diagnosi precoce e cura dell'osteoporosi e delle sue complicanze, definendo priorità e obiettivi strategici da perseguire a breve, medio e lungo termine, in un'ottica di integrazione e valorizzazione delle singole competenze e professionalità.

Tali interventi interessano il Sistema Sanitario Nazionale nelle sue diverse articolazioni, ma devono mirare al coinvolgimento di altre istituzioni, quale quella scolastica, secondo l'approccio intersettoriale proprio della strategie nazionali di prevenzione delle patologie croniche.

Il documento intende delineare una proposta di percorso operativo per l'osteoporosi e le fratture da fragilità, da realizzarsi in base ai modelli organizzativi peculiari di ciascuna Regione, tenendo conto delle conoscenze, competenze e risorse a disposizione, al fine di favorire la standardizzazione dell'offerta di salute e ridurre le differenze territoriali.

Il documento tiene conto della necessità di:

- favorire la prevenzione e/o l'identificazione precoce della malattia;
- migliorare la formazione degli operatori sanitari, in particolare dei pediatri di libera scelta (PLS) e dei medici di medicina generale (MMG);
- promuovere un miglior collegamento tra ospedale e territorio, tramite la costituzione di reti assistenziali integrate che favoriscano un approccio personalizzato e interdisciplinare;
- migliorare l'aderenza del paziente alla terapia;
- migliorare l'identificazione e la gestione appropriata della prima frattura da fragilità, adottando un modello di gestione del paziente condiviso e multidisciplinare;
- promuovere informazione e comunicazione corretta alla popolazione generale, finalizzata a diffondere e migliorare le conoscenze sui corretti stili di vita e sulla malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Daroszewska A. "Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update". *Obstet Gynaecol Reprod Med*, June 2012, Volume 22, Issue 6, Pages 162-169.
2. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. Epub 2016 Feb 8.
3. Relazione sullo stato sanitario del Paese (RSSP) 2012-2013. <http://www.rssp.salute.gov.it/rssp2012/homeRssp2012.html>

OSTEOPOROSI NEL MONDO E IN ITALIA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha più volte richiamato l'attenzione sull'osteoporosi che interessa più di 75 milioni di persone negli Stati Uniti, in Europa ed in Giappone (1) e, soprattutto, sulle fratture da fragilità che, per il loro crescente numero, costituiscono una delle principali sfide per i Sistemi Sanitari dei Paesi occidentali. Nel corso della vita, circa il 40% della popolazione incorre in una frattura del femore, di vertebra o di polso, nella maggioranza dei casi dopo i 65 anni, con rilevanti costi sociali ed economici, in crescita parallela rispetto all'aumento dell'aspettativa media di vita della popolazione.

Numerose indagini condotte dalla International Osteoporosis Foundation (IOF) in tutto il mondo hanno, inoltre, mostrato una carenza diffusa e persistente nella cura dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità (2).

La dimensione del fenomeno osteoporosi nel nostro Paese è stata indagata principalmente dallo studio ESPO (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis), condotto nel 2001 con valutazione ultrasonometrica calcaneare (QUS) su 16.000 pazienti (donne di età compresa tra i 40 e i 79 anni e uomini tra i 60 e i 79 anni) in 83 centri specialistici distribuiti su tutto il territorio nazionale, con la collaborazione di 1.850 medici di medicina generale (3). I risultati hanno fatto emergere un dato di prevalenza di osteoporosi del 22,8% nelle donne di 40-79 anni, e di quasi il 50% per le donne di età superiore ai 70 anni. Le fratture osteoporotiche oltre i 50 anni di età colpiscono un uomo su cinque e una donna su tre. Si stima che il rischio di frattura osteoporotica nel corso della vita negli uomini di età superiore ai 50 anni arrivi fino al 27% e sia superiore al rischio di sviluppare il cancro alla prostata, che è dell'11,3% (3).

I dati sono coerenti con quanto rilevato in Italia dall'indagine ISTAT "La salute e il ricorso ai servizi sanitari, anno 2013" (4). Alla domanda "È affetto o è stato affetto in passato da una o più delle seguenti malattie o condizioni patologiche di lunga durata?", il 25,1% degli italiani ultra sessantacinquenni ha dichiarato di aver ricevuto una diagnosi di osteoporosi. Le percentuali sono più alte in Sardegna (32,8%), Campania (31,3%) e Sicilia (30,1%), più basse in Trentino Alto Adige (16,6%), Valle d'Aosta (18%) e Friuli Venezia Giulia (18,9%). Se consideriamo le donne di età 45-79 anni la percentuale è del 19,5%, mentre considerando solo le donne di età superiore ai 70 anni si arriva al 43%. L'analisi delle serie storiche dei dati raccolti dall'Indagine Multiscopo ISTAT "Aspetti della vita quotidiana" tra il 2001 e il 2016 (5) conferma che le donne sono più colpite degli uomini dall'osteoporosi con un rapporto che nella popolazione generale è di circa 7:1 e che la prevalenza dell'osteoporosi presenta un trend in crescita, in particolare nelle donne (tabella 1).

Uno studio eseguito con tecnica Dual X-ray Absorptiometry (DXA), pubblicato nel 2013, inoltre, riporta una prevalenza di osteoporosi del 33,67% in una coorte di 995 donne italiane in post-menopausa (età 45-92 anni) reclutate con metodo casuale tra la popolazione generale (6).

Dati dell' "Archives of Osteoporosis" (7), infine, evidenziano, anche per l'Italia, un notevole impatto dell'osteoporosi sui costi sanitari (tabella 2).

TABELLA 1
Prevalenza dell'osteoporosi in Italia
nella popolazione generale e in classi di età ≥ 65 anni
(per 100 persone della stessa classe di età e sesso)

Anno	tutte le classi di età			65-74 anni			≥ 75 anni		
	maschi	femmine	totale	maschi	femmine	totale	maschi	femmine	totale
2001	1,5	10,9	6,3	5,1	31,0	19,4	10,7	43,7	31,6
2002	1,7	11,2	6,6	5,5	31,1	19,6	13,4	44,2	32,9
2003	1,5	11,8	6,8	4,2	34,9	21,1	11,5	46,4	33,5
2005	1,8	11,4	6,7	5,2	31,4	19,7	10,5	44,9	31,8
2006	1,9	12,3	7,2	5,5	34,6	21,3	12,9	45,0	32,9
2007	2,0	12,6	7,4	5,5	33,5	20,8	12,2	49,2	35,1
2008	1,8	12,5	7,3	5,5	34,3	21,1	11,4	45,9	32,8
2009	1,7	12,6	7,3	4,8	34,2	20,5	9,5	46,4	32,4
2010	1,7	12,0	7,0	4,5	31,9	19,5	10,8	45,3	31,7
2011	1,8	12,3	7,2	4,7	32,9	19,8	11,6	47,3	33,5
2012	1,9	13,1	7,7	4,6	34,5	20,3	11,7	49,3	35,1
2013	1,8	12,7	7,4	4,1	32,1	18,9	11,1	49,0	34,4
2014	1,9	12,8	7,5	4,5	32,7	19,5	11,6	47,9	33,6
2015	1,8	12,6	7,3	3,7	31,8	18,7	9,7	45,7	31,2
2016	1,8	13,1	7,6	3,7	32,5	18,8	10,6	47,3	32,8

Fonte: ISTAT. Indagine Multiscopo ISTAT "Aspetti della vita quotidiana". Annuario Statistico Italiano. Edizioni dal 2002 al 2016 (5).

TABELLA 2
Costi (€) dell'osteoporosi in Italia per uomini e donne per età. Anno 2010

Età	Costo per fratture primo anno	Costo per disabilità a lungo termine	Costo per la prevenzione delle fratture	Costo totale
Donne				
50 – 74	823.498.045	216.991.128	183.526.818	1.224.015.991
75 +	2.110.554.205	1.508.825.198	132.865.817	3.752.245.220
Totale	2.934.052.250	1.725.816.326	316.392.635	4.976.261.211
Uomini				
50 – 74	570.667.695	156.286.640	28.831.907	755.786.242
75 +	763.862.895	520.311.116	15.585.496	1.299.759.507
Totale	1.334.530.590	676.597.756	44.417.403	2.055.545.749
Donne + Uomini				
50 – 74	1.394.165.740	373.277.768	212.358.725	1.979.802.233
75 +	2.874.417.100	2.029.136.314	148.451.313	5.052.004.727
Totale	4.268.582.840	2.402.414.082	360.810.038	7.031.806.960

Archives of Osteoporosis 2013 (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Gualano MR, Sferrazza A, Cadeddu C, de Waure C, La Torre G, Ricciardi W. Epidemiologia dell'osteoporosi post-menopausale nel mondo e in Italia. *Italian Journal of Public Health*, 2011, 8(2), Suppl. 2, capitolo 1, S3-S22.
2. L'osteoporosi maschile: perché le cose devono cambiare. www.iofbonehealth.org; www.fondazionefirmo.com; <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report-IT.pdf>
3. Adami S, Giannini S, Giorgino R, et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int*. 2003;14:198–207.
4. ISTAT: "La salute e il ricorso ai servizi sanitari, anno 2013". <http://www.istat.it/it/>
5. ISTAT. *Annuario Statistico Italiano*. Edizioni dal 2002 al 2016. <http://www.istat.it/it/>
6. D'Amelio P, Spertino E, Martino F, Isaia GC. Prevalence of postmenopausal osteoporosis in Italy and validation of decision rules for referring women for bone densitometry. *Calcif Tissue Int*. 2013 May;92(5):437-43. doi: 10.1007/s00223-013-9699-5. Epub 2013 Jan 20.
7. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA, Brandi ML, Rossini M, Silveri F. Epidemiology and Economic Burden of Osteoporosis in Italy. In: *Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports Arch Osteoporos*. 2013; 8: 137; page 107-114 (rif: Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA: *Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden*. *Arch Osteoporos*. 2013; 8: 136).

DETERMINANTI DELL'OSTEOPOROSI

- Una condizione a patogenesi complessa

L'osteoporosi è descritta anche come "malattia pediatrica che si manifesta in età avanzata" (1, 2). E' ampiamente accettato che essa non è solo conseguente alla perdita ossea che sopravviene con l'avanzare dell'età. Durante la vita, infatti, l'osso viene costantemente riassorbito e nuovo osso viene formato.

La densità ossea diminuisce normalmente con l'età e l'incidenza di osteoporosi, pertanto, aumenta con l'invecchiamento. Il ricambio del calcio nell'osso è di circa il 100% all'anno nel bambino, ma diventa il 18% nell'adulto. Nello sviluppo dell'osteoporosi una crescita ossea sub-ottimale nelle prime fasi della vita deve essere considerata importante tanto quanto la perdita di massa ossea che si verifica in età adulta.

L'osteoporosi è una condizione multifattoriale, alla cui patogenesi concorrono fattori costituzionali, genetici e ambientali.

Tra i **fattori di rischio non modificabili** i più importanti sono l'età, il genere (le donne hanno una minore massa ossea rispetto ai maschi e la riduzione degli ormoni sessuali che si verifica con la menopausa determina una più rapida e precoce perdita di massa ossea), la razza bianca o asiatica, la familiarità per osteoporosi o fratture da fragilità.

Per quanto riguarda i **fattori di rischio ambientali e modificabili**, è noto che un'alimentazione non equilibrata e povera di calcio, spesso associata ad uno stile di vita sedentario, alterano il normale processo di rimodellamento osseo, favorendo il progressivo impoverimento dello scheletro.

Altri comportamenti, come il tabagismo, il consumo rischioso e dannoso di alcol e l'abuso di caffeina contribuiscono ad aumentare il rischio di malattia. La nicotina tende ad anticipare la menopausa di 1-2 anni, e, inoltre, interferisce con l'attività degli osteoblasti. L'alcool riduce l'assorbimento intestinale di calcio e inibisce la formazione ossea agendo anch'esso sugli osteoblasti, mentre un eccesso di caffeina aumenta la perdita urinaria e riduce l'assorbimento intestinale di calcio.

Per quanto riguarda l'alimentazione, va sottolineato che sia il sovrappeso e l'obesità che l'eccessiva magrezza o la presenza di disturbi del comportamento alimentare, quali l'anoressia/bulimia, sono strettamente correlati con un elevato rischio di osteoporosi (3-7).

Negli ambienti di vita e di lavoro, inoltre, prevalgono oggi condizioni che incoraggiano abitudini alimentari scorrette e riducono le opportunità di svolgere attività fisica. Gran parte della popolazione di tutte le fasce di età svolge un'attività fisica inadeguata e consuma in abbondanza alimenti e bevande ad alta densità energetica e scarso valore nutrizionale. In particolare in Italia si è assistito nel secolo scorso al passaggio da un elevato consumo di frutta, verdura, cereali, olio d'oliva, legumi e pesce, proprio della dieta mediterranea tradizionale, ad un sempre maggiore consumo, specie tra i giovani, di alimenti ad alto contenuto di grassi e zuccheri semplici e povero di micronutrienti, fondamentali anche per la salute dello scheletro.

Le fasce di popolazione più svantaggiate per il basso livello socio-economico sono particolarmente vulnerabili alle influenze dell'ambiente, soprattutto per la maggior disponibilità ed il basso costo degli alimenti ad alta densità energetica e basso valore nutrizionale, ma anche per la carenza di informazioni e conoscenze adeguate che favoriscano scelte comportamentali più corrette e salutari.

Negli anziani l'aumentato rischio di frattura dei soggetti affetti da osteoporosi è mediato dalla riduzione della densità minerale ossea (BMD) o dalla compromissione della qualità dell'osso ed è condizionato spesso da meccanismi diversi, tra cui condizioni di infiammazione cronica, alterazioni della qualità ossea, compromissione dello stato generale di salute, riduzione della mobilità, riduzione della massa e della forza muscolare (sarcopenia), uso di farmaci ed aumentato rischio di caduta, fattori che contribuiscono a delineare una condizione di fragilità.

Di conseguenza, l'episodio fratturativo nell'anziano spesso si iscrive in questo complesso contesto clinico determinato da fattori molto diversi, di natura biologica, medica, ma anche da situazioni socio-ambientali (es. livello di istruzione, condizione economica, rete familiare) in grado di alterare l'equilibrio della vita quotidiana.

Vi sono poi diverse condizioni, quali menopausa precoce, periodi prolungati di amenorrea, ipogonadismo maschile, malassorbimento intestinale, malattie endocrine (iperprolattinemia, morbo di Cushing, ipertiroidismo), malattie reumatiche (artrite reumatoide), che influiscono sulla comparsa della malattia, così come l'uso di alcuni farmaci (cortisonici, anticoagulanti, antiacidi, antiipertensivi, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

1. Hightower L. Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthop Nurs*. 2000 Sep-Oct;19(5):59-62. Review.
2. Jensen JK, Gustafson D, Boushey CJ, Auld G, Bock MA, Bruhn CM, Gabel K, Misner S, Novotny R, Peck L, Read M. Development of a food frequency questionnaire to estimate calcium intake of Asian, Hispanic, and white youth. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:762-769.
3. Faje A, Klibanski A. Body composition and skeletal health: too heavy? Too thin? *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Sep;10(3):208-16. doi: 10.1007/s11914-012-0106-3.
4. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:69-76.
5. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Lenzi A. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:273-82. doi: 10.2147/DMSO.S11920. Epub 2011 Jul 4.
6. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Di Luigi L, Lenzi A. Skeletal alterations in women affected by obesity. *Aging Clin Exp Res*. 2013 Oct;25 Suppl 1:S35-7. doi: 10.1007/s40520-013-0090-1. Epub 2013 Sep 24.
7. Cawsey S, Padwal R, Sharma AM, Wang X, Li S, Siminoski K. Women with severe obesity and relatively low bone mineral density have increased fracture risk. *Osteoporos Int*. 2015 Jan;26(1):103-11. doi: 10.1007/s00198-014-2833-z. Epub 2014 Aug 15.

STRATEGIA DI CONTRASTO ALL'OSTEOPOROSI

- Una patologia multidimensionale che investe responsabilità diverse

Per limitare l'impatto sanitario e socioeconomico dell'osteoporosi, patologia per lo più asintomatica, progressiva e potenzialmente invalidante, è prioritario lavorare alla costruzione di una **strategia globale di prevenzione e gestione della patologia e delle sue complicanze**.

E' evidente che la prevenzione primaria deve essere attuata nell'infanzia, nell'adolescenza e nella prima giovinezza, quando viene costruito e modellato il tessuto osseo e raggiunto il picco di massa ossea. Anche se le caratteristiche genetiche individuali rappresentano il fattore principale nella determinazione della quantità di massa ossea di un individuo, alimentazione e attività fisica sono tra i più importanti fattori "modificabili" coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento della massa ossea.

Così come per le principali malattie croniche non trasmissibili, anche per la prevenzione dell'osteoporosi occorre puntare su un approccio intersettoriale, con interventi di promozione della salute che agiscano sui determinanti di salute con modalità efficaci, efficienti e sostenibili. Detti interventi devono essere attivati nei luoghi o nei contesti sociali in cui le persone vivono, lavorano o interagiscono tra loro, in modo tale da facilitare e rendere più accessibili le scelte salutari a livello individuale, tenendo conto che molti determinanti che condizionano i comportamenti non salutari sono esterni alla capacità di intervento del "sistema salute" (Ministero della salute e Servizio Sanitario Nazionale).

L'Italia, attraverso il programma "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari" (1), approvato con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 4 maggio 2007 e promosso dal Ministero della Salute, ha rafforzato le azioni volte alla promozione di stili di vita sani secondo un approccio "intersettoriale" e "trasversale", attraverso interventi volti non solo a modificare i comportamenti individuali non salutari, ma anche a creare contesti ambientali che favoriscano l'adozione di corretti stili di vita, secondo i principi della "Salute in tutte le politiche" (Health in all policies).

"Guadagnare salute" ha contribuito alla costruzione di una cultura condivisa in cui la salute diviene preoccupazione globale del Paese e non solo del sistema sanitario, promuovendo la realizzazione di numerosi ed articolati interventi fondati su azioni integrate, sostenibili e supportate da evidenze di efficacia e/o buone pratiche. La strategia nazionale prevede di intervenire lungo tutto il corso dell'esistenza, per assicurare un buon inizio ad ogni bambino (con interventi di prevenzione già prima della gravidanza, sistemi di protezione della maternità e delle nuove famiglie e interventi di protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno), per prevenire comportamenti non salutari durante l'infanzia e l'adolescenza, per ridurre il rischio di insorgenza di malattie croniche nell'adulto, nonché per arrivare ad un invecchiamento sano ed attivo. Elemento centrale del Programma è l'alleanza con la Scuola per la promozione della salute nella popolazione giovanile.

L'approccio strategico "intersettoriale" è funzionale anche alla realizzazione, da parte delle Regioni, del Piano nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018 (2), approvato con Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che, in continuità con i Piani precedenti, punta a promuovere la trasversalità degli interventi attraverso la definizione di azioni in collaborazione con diversi settori e istituzioni, per rendere facile l'adozione di comportamenti salutari, attraverso un approccio per ciclo di vita (*life course*) e *setting* (scuole, ambienti di lavoro, comunità locali, servizio sanitario), con il coinvolgimento

(empowerment di comunità) di tutti i livelli interessati, dai responsabili politici alle comunità locali.

Il PNP, tra l'altro, utilizza il Tasso di ospedalizzazione per fratture (soggetti di età >75 anni), con l'obiettivo di ridurle del 15% alla fine del 2018, quale indicatore dell'obiettivo centrale di *“Aumentare l'attività fisica delle persone”*.

BIBLIOGRAFIA

1. Programma “Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari” (Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 4 maggio 2007 – Documento programmatico “Guadagnare salute”). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.117 del 22 maggio 2007.
2. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n. 131, sulla proposta del Ministero della salute concernente il Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018 (approvato nella seduta del 13 novembre 2014 della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano).

DALLA PROMOZIONE DELLA SALUTE ALL'ASSISTENZA DEL PAZIENTE

Le strategie di contrasto all'osteoporosi, sia a livello nazionale che territoriale, devono prendere in considerazione tutti i determinanti della patologia, da quelli genetici a quelli ambientali, culturali, socio-economici che influenzano le abitudini alimentari e lo stile di vita, individuando sia azioni efficaci di promozione della salute e prevenzione, che interventi per la presa in carico e l'assistenza del paziente nei suoi molteplici bisogni clinici e terapeutici, in un'ottica intersettoriale di approccio integrato.

La promozione di comportamenti e stili di vita sani è necessaria anche per prevenire l'osteoporosi. Favorire la domanda e l'offerta di alimenti sani, in grado di contribuire efficacemente all'equilibrio nutrizionale individuale e caratterizzati da un ridotto contenuto di grassi totali, grassi saturi, zuccheri e sale, nonché sostenere la diffusione di una cultura basata sulla lettura critica delle informazioni nutrizionali sulle etichette dei prodotti alimentari (fra le quali la percentuale di sale), sono azioni che possono agevolare il cittadino nella scelta degli alimenti o delle bevande più adatte ad uno stile di vita salutare. Altrettanto importanti sono gli interventi per il contrasto al tabagismo e al consumo dannoso di alcol, così come quelli per favorire uno stile di vita attivo.

La scuola rappresenta un *setting* privilegiato per la promozione della salute. L'azione educativa e formativa della scuola risulta, infatti, essenziale per l'acquisizione e la messa in pratica di quelle conoscenze e competenze che, in modo motivato, possano condurre a stili di vita orientati al benessere, offrendo un'importante opportunità anche per la prevenzione dell'osteoporosi.

La scuola, ad esempio, interviene per la promozione di una vita attiva accompagnata da un adeguato esercizio fisico. L'aspetto ludico rappresenta una caratteristica imprescindibile di ogni programma di attività fisica applicato all'età evolutiva. In aggiunta all'attività motoria inclusa nei programmi curriculari, l'attività motoria a scuola può essere promossa attraverso "pause attive", ovvero pause volte a incoraggiare il movimento spontaneo oppure strutturato. L'attività fisica in età giovanile può favorire un guadagno di massa ossea dell'1-6% prima della pubertà. Gli interventi scolastici sono efficaci per aumentare il livello di attività fisica, per ridurre il tempo passato davanti alla TV e per migliorare alcuni parametri dell'efficienza fisica e della salute (1).

Interessanti progetti educativi per l'età infantile e adolescenziale, quali valide esperienze pilota, sono stati sperimentati in alcune Regioni (2-5).

- Una rete integrata per il raccordo programmatico degli interventi di prevenzione, diagnosi precoce e cura

L'azione del "Sistema Salute" deve puntare ad integrare le azioni educative e gli interventi sulla popolazione generale per favorire stili di vita sani con interventi individuali finalizzati alla prevenzione primaria, alla diagnosi precoce, alla cura e alla prevenzione delle complicanze (fratture e rifratture). Ciò comporta il passaggio dal trattamento della malattia al prendersi carico della persona nella sua interezza, con la consapevolezza che per risultare efficace un intervento sanitario necessita di una adeguata continuità di risposta sul territorio.

Tenuto conto delle modalità organizzative regionali, l'obiettivo deve essere la creazione di un percorso che, partendo da vie di accesso diverse (PLS, MMG, endocrinologo, internista, geriatra, ginecologo, ortopedico, reumatologo, ecc.), sia in grado di assicurare il raccordo degli interventi di prevenzione, diagnosi e cura, garantendo la continuità nell'assistenza e nell'intervento integrato, dalla promozione di stili di vita salutari alla riabilitazione del paziente.

La continuità assistenziale, infatti, rappresenta uno dei principali obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per ridurre la frammentazione nell'erogazione delle prestazioni e per migliorare la qualità e l'efficacia dell'assistenza. Tale modello, che prevede la presa in carico costante nel tempo da parte di un team con competenze sanitarie diversificate, nonché il monitoraggio, mediante adeguati strumenti di valutazione, dell'appropriatezza delle fasi di passaggio tra i vari setting assistenziali, richiede l'impegno delle istituzioni per favorire il coordinamento dei diversi attori coinvolti, al fine di mantenere una visione d'insieme e far sì che il cittadino nel suo percorso possa avere un riferimento costante e sicuro.

La recente normativa (legge "Balduzzi" 189/2012 e Patto per la Salute 2014-2016) ha fornito, in particolare, un forte impulso alla riorganizzazione delle Cure Primarie (6, 7). Attualmente tutte le Regioni, sebbene con modalità piuttosto disomogenee, sono impegnate in questo processo attraverso l'istituzione delle:

- Unità complesse di cure primarie (UCCP), quali forme organizzative multi-professionali in cui operano in forma integrata Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, Specialisti Ambulatoriali e altre figure professionali del territorio;
- Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT), quali forme organizzative mono-professionali della sola medicina convenzionata (MMG e PLS), funzionalmente collegate alle UCCP.

Tali modelli, riconoscendo il valore fondamentale dell'assistenza territoriale, secondo il "*chronic care model*" caratterizzato dall'approccio proattivo tra il personale sanitario e la persona affetta da patologia cronica, facilitano l'individuazione e l'applicazione di percorsi assistenziali condivisi (PDTA), implementando l'assistenza domiciliare, le risorse per l'empowerment del paziente e consentendo la transizione da una medicina di attesa ad una medicina di iniziativa.

Anche per l'osteoporosi l'obiettivo generale è la realizzazione di un percorso integrato di prevenzione, diagnosi e cura della malattia e delle sue complicanze, che operi attraverso protocolli condivisi secondo un sistema che coinvolga professionisti con diverse competenze specifiche, strutture e servizi sul territorio.

Sono necessari, pertanto:

- un raccordo multidimensionale, multidisciplinare, multi-professionale tra le macro aree sanitarie (Dipartimento di Prevenzione, Distretto, Ospedale), che coinvolga professionisti della salute con diverse competenze (PLS, MMG, medici di diverse specialità, psicologi, dietisti, fisioterapisti e infermieri, ecc.);
- un sistema di assistenza integrata, in setting multipli, che comprenda la gestione ambulatoriale del paziente, la presa in carico del fratturato per l'intervento urgente, la riabilitazione precoce, la prevenzione delle rifratture, il costante supporto al cambiamento stabile dello stile di vita (interventi motivazionali, avvio a strutture specializzate, ecc.).

Per rispondere ai bisogni dei pazienti e alla complessità degli interventi di prevenzione e trattamento, tale sistema organizzativo dovrebbe, inoltre, garantire:

- ✓ l'integrazione tra servizi sanitari e sociali;

- ✓ l'adeguata informazione alla popolazione sul problema e sull'offerta dei servizi;
- ✓ la formazione del personale sanitario operante sul territorio;
- ✓ il coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura;
- ✓ l'ottimizzazione delle modalità di fruizione delle prestazioni specialistiche.

L'adozione di Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA), o meglio Percorsi Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PPDTA), secondo quanto di seguito proposto, consente di armonizzare e ottimizzare le diverse azioni, assicurando un efficace raccordo tra cure primarie, ospedale e territorio, in cui ciascun operatore/servizio sanitario coinvolto svolge un ruolo ben definito e codificato.

A) Il Pediatra di Libera Scelta (PLS) e il Medico di Medicina Generale (MMG)

Pediatra di Libera Scelta (PLS) e Medico di Medicina Generale (MMG) svolgono un ruolo fondamentale sia nella prevenzione dell'osteoporosi a partire dall'infanzia, che per l'adozione di un piano diagnostico/clinico/terapeutico individualizzato.

In particolare, il PLS dovrebbe intervenire da un lato per promuovere uno stile di vita sano e per fornire alle famiglie informazioni e raccomandazioni mirate ed efficaci per una corretta alimentazione e il potenziamento dell'attività fisica, dall'altro per individuare tempestivamente i bambini a rischio per particolari condizioni predisponenti e, ove necessario, per indirizzare la famiglia verso centri specialistici di livello superiore.

Il MMG rappresenta il primo punto di riferimento per l'assistito adulto e la sua famiglia. Oltre a svolgere un'azione di promozione della salute e di prevenzione deve saper riconoscere la presenza di fattori di rischio ed effettuare una prima valutazione della persona.

A tal fine il MMG può avvalersi di strumenti per la valutazione del rischio quali:

- FRAX® - algoritmo elaborato dall'OMS e ricavato dai principali studi epidemiologici sulle fratture da fragilità, che integra le componenti del rischio derivanti dalla densità ossea e dai principali fattori di rischio conosciuti (8);
- "Derived Fracture Risk Assessment" o DeFRA (disponibile on-line: <http://defraosteoporosi.it>) (9), algoritmo sviluppato dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) e adattato dal FRAX® per la popolazione italiana, che include ulteriori dati (numero e sede di fratture, numero di sigarette o unità alcoliche consumate, dose media di steroidi assunti, BMD misurata a livello vertebrale e non solo femorale);
- FRA-HS (disponibile on-line: <https://www.frahs.it/>) (10), algoritmo che basa il calcolo dei vari indicatori sulla popolazione di riferimento del data base *Health Search*, formato da assistiti afferenti agli studi dei MMG, e i cui fattori predittivi per le fratture da fragilità si sono dimostrati in linea con l'algoritmo FRAX® (11).

Il MMG, qualora lo ritenga opportuno, può prescrivere esami diagnostici strumentali e/o ematochimici ed urinari e il trattamento farmacologico appropriato per i pazienti ad elevato rischio ai fini della prevenzione delle fratture.

Le prestazioni di densitometria ossea sono erogabili dal SSN limitatamente a soggetti che presentino determinati fattori di rischio, così come indicato nell'Allegato

4A del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 recante “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502” (12).

Se ritenuto necessario, il MMG può inviare il paziente ad una valutazione specialistica, anche ai fini della definizione di uno specifico piano terapeutico, secondo quanto previsto dalla nota 79 dell’Agenzia italiana del farmaco (AIFA) (13).

In ogni caso, il MMG prende in carico il paziente, supportandolo nella modifica dei comportamenti non salutari e verificando l’aderenza alla terapia farmacologica, considerando che l’efficacia delle terapie antifratturative è strettamente collegata alla compliance che risulta assai ridotta (14).

Egli, inoltre, assicura il raccordo con le strutture del territorio per il controllo dei fattori di rischio modificabili (scorretta alimentazione, sedentarietà, tabagismo, uso rischioso e dannoso di alcol), per l’eventuale definizione di un piano terapeutico, nonché per i percorsi riabilitativi.

TABELLA 3

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE:

- valuta i fattori di rischio per perdita ossea e per frattura
- supporta il paziente per la modifica dei fattori di rischio comportamentali
- richiede e valuta l’esame densitometrico per i soggetti che presentano fattori di rischio
- prescrive esami diagnostici ematochimici ed urinari
- prescrive, se opportuno, un esame radiografico della colonna dorso-lombare
- prescrive una terapia farmacologica, monitorando l’aderenza da parte del paziente
- richiede, se opportuno, una valutazione specialistica
- assicura il raccordo con le strutture del territorio

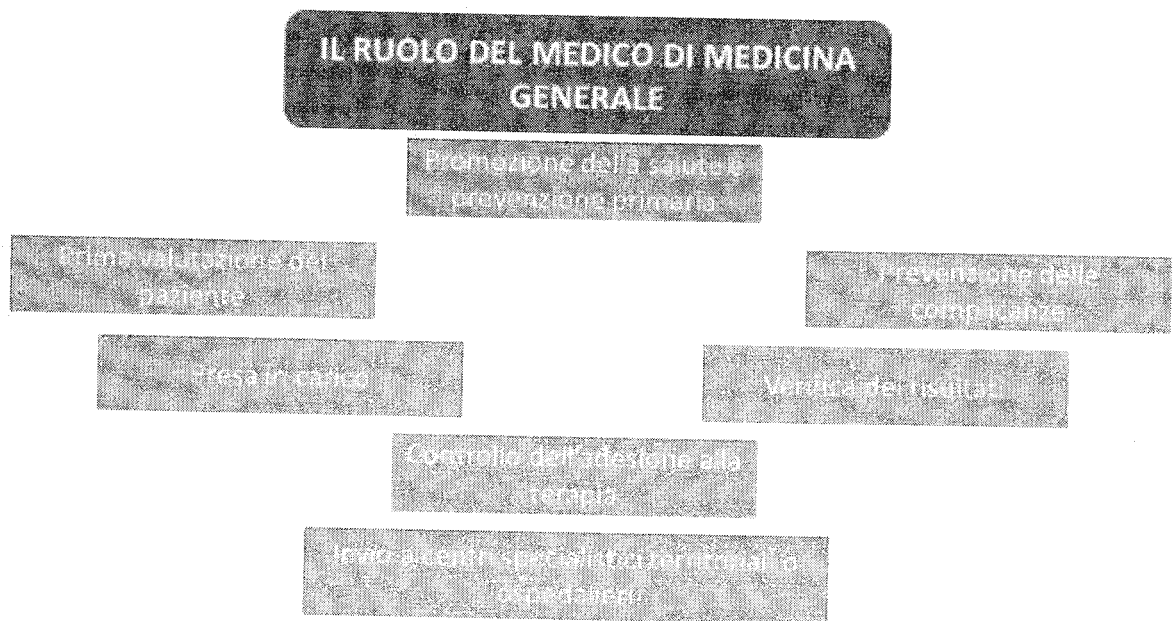


Figura 1: il ruolo del medico di medicina generale

TABELLA 4

MMG E PREVENZIONE

Azioni del MMG sui fattori di rischio modificabili:

- ✓ promozione e supporto per la disassuefazione dal fumo
- ✓ promozione e supporto per la riduzione o abolizione del consumo di alcolici
- ✓ prescrizione di una dieta normocalorica e normocalcica rispetto al fabbisogno per età
- ✓ eventuale prescrizione di supplemento di vitamina D e/o calcio
- ✓ prescrizione esercizio fisico con carico su strutture ossee
- ✓ controllo del rischio di caduta (deficit neurologici, ipovisus, terapie farmacologiche, rischi legati all'ambiente di vita del paziente)

B) Centri ambulatoriali specialistici

Poiché per l'osteoporosi non è riconosciuta una specializzazione medica di riferimento, la gestione ambulatoriale della malattia viene spesso effettuata da una pluralità di figure professionali (geriatri, endocrinologi, ortopedici, fisiatristi, reumatologi, internisti, ginecologi). Per assicurare una presa in carico globale e una maggiore appropriatezza diagnostica e terapeutica, le Regioni, tenendo conto della propria organizzazione, possono individuare, nell'ambito dell'assistenza specialistica in regime ambulatoriale, servizi che svolgano funzioni di centri ambulatoriali specialistici per l'osteoporosi sulla base di criteri predeterminati, quali, ad esempio, il tipo di attività assistenziale e scientifica svolta, il numero di pazienti seguiti, la presenza di operatori in possesso di curriculum formativo idoneo (specializzazione in discipline correlate alla patologia, aggiornamento specifico documentato, esperienza maturata, ecc.). Detti centri provvedono alla gestione di casi particolarmente complessi, all'attivazione di procedure diagnostico-terapeutiche di secondo livello, alla prescrizione di farmaci soggetti a piano terapeutico e all'eventuale somministrazione per via parenterale degli stessi, operando in costante raccordo con la medicina di base nonché con i servizi sanitari e le strutture ospedaliere presenti a livello territoriale.

L'approccio multidisciplinare integrato

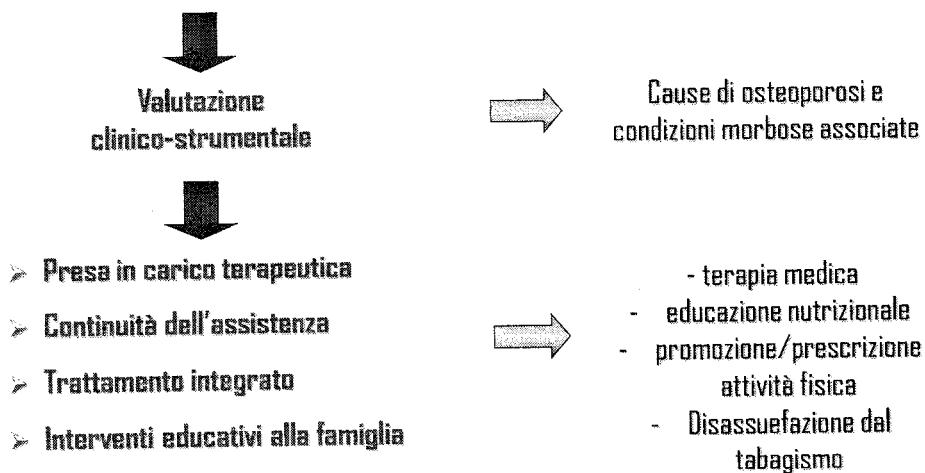


Figura 2: Approccio multidisciplinare

C) La terapia farmacologica

Il trattamento dell'osteoporosi è finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. A tal fine, fermo restando che deve essere sempre favorita la modifica dei comportamenti non salutari (fumo, consumo rischioso e dannoso di alcol, sedentarietà, rischi di cadute accidentali, ecc) e garantito un appropriato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo alla supplementazione ove dieta ed esposizione solare siano inadeguati, l'eventuale terapia con i farmaci previsti dalla nota AIFA 79 è riservata ai pazienti con

rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare i rischi connessi ai trattamenti a lungo termine (13, 15).

Occorre, inoltre, considerare che l'efficacia di dette terapie antifratturative è correlata a sufficienti livelli di vitamina D, nonché alla compliance del paziente nell'assunzione regolare e corretta (13, 14, 16, 17).

D) Ospedale, territorio e Dipartimento di Prevenzione

Il ricovero ospedaliero in regime ordinario si rende, in genere, necessario quando l'osteoporosi si manifesta con una delle sue più temibili complicanze, ovvero la frattura che necessita di intervento riparativo chirurgico (tra le quali una delle più frequenti è quella del femore).

Ogni ospedale deve avviare il paziente, dal momento dell'arrivo in pronto soccorso e/o del ricovero nella struttura a seguito di una frattura, ad un percorso predefinito in cui si inseriscono i diversi specialisti (ortopedico, radiologo, internista, geriatra, cardiologo, endocrinologo, oculista, ecc.) e che includa la valutazione clinica multidisciplinare, la programmazione dell'eventuale intervento chirurgico il più precocemente possibile, le valutazioni specialistiche correlate alle condizioni generali del paziente, anche al fine di pianificare il successivo intervento terapeutico/riabilitativo nella modalità più efficiente ed efficace, in raccordo e condivisione con il MMG.

Un esempio di modello organizzativo di assistenza sanitaria integrata e multidisciplinare finalizzata al miglioramento delle condizioni del paziente fratturato e alla riduzione dell'impatto sociale ed economico dell'evento frattura, è la cosiddetta "Unità di Frattura", identificata nell'ambito del recente dibattito internazionale con il termine "Fracture Liaison Service" (FLS), che si basa sull'ottimizzazione della comunicazione tra i diversi specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti con fratture da fragilità e sul coinvolgimento del MMG nel percorso terapeutico e riabilitativo. Detto modello mira, in particolare, a ridurre la durata del ricovero nonché le ulteriori ospedalizzazioni (a 12 mesi), a migliorare i tempi di avvio alle terapie, ad incrementare il numero dei pazienti sottoposti a terapia antifratturativa seguiti dalla struttura e a migliorare la persistenza in trattamento, operando a livello di prevenzione secondaria anche in termini di prevenzione delle cadute e di modifica dei comportamenti non salutari.

L'ospedale, quindi, costituisce un elemento di un sistema complesso, finalizzato a migliorare la salute della persona, secondo un modello meno centralizzato e maggiormente inserito nella rete dei servizi territoriali, in grado di favorire anche la prosecuzione del percorso di riabilitazione del paziente, interagendo in stretta collaborazione con le strutture sanitarie operanti sul territorio e con i MMG.

Obiettivo di servizi ospedalieri maggiormente orientati verso i bisogni del paziente, pertanto, oltre la presa in carico e l'adozione di piani di cura durante la degenza, è attuare la dimissione protetta, al fine di garantire la continuità assistenziale sul territorio, nonché l'azione di promozione della salute.

Attraverso le strutture distrettuali, i MMG, i PLS e i centri specialistici, il territorio contribuisce agli invii appropriati alle strutture ospedaliere e garantisce adeguata assistenza successiva, in una circolarità di contatti e collaborazioni.

Il Dipartimento di Prevenzione può avere funzione di coordinamento e *governance* delle prestazioni di prevenzione, favorendo ambienti di incontro e modalità intersettoriali di collaborazione; esso, in particolare, contribuisce alla diffusione della formazione e della comunicazione anche in ambito di prevenzione nutrizionale.

E) La riabilitazione

Il percorso riabilitativo di un evento fratturativo è fondamentale per consentire al paziente di raggiungere il miglior livello di vita possibile sul piano fisico, funzionale, sociale ed emozionale, pur nell'ambito della limitazione della sua menomazione e delle risorse disponibili, ed è particolarmente delicato nei casi in cui l'evento stesso comporti il ricovero ospedaliero e un intervento chirurgico di riparazione.

A seconda della gravità dell'evento fratturativo e delle modalità di assistenza e cura ricevute, la riabilitazione può essere effettuata in regime di degenza, diurno o a, livello distrettuale, ambulatoriale e/o domiciliare.

La struttura che accoglie una persona da riabilitare, dovrebbe formulare uno specifico piano di intervento (progetto riabilitativo). Il progetto riabilitativo deve essere personalizzato e tenere conto in maniera globale delle disabilità e, soprattutto, delle abilità residue e recuperabili, considerando i fattori ambientali, contestuali e personali. Deve, pertanto, definire gli obiettivi a breve, medio e lungo termine, individuando gli interventi necessari e definendo la composizione dell'équipe rispetto alle azioni da intraprendere per il raggiungimento degli esiti desiderati. Il progetto riabilitativo deve, altresì, essere comunicato in modo appropriato al paziente, ai suoi familiari e a tutti gli operatori coinvolti.

Gli obiettivi primari del trattamento riabilitativo dell'evento fratturativo in soggetti con osteoporosi sono la riduzione del rischio di nuova frattura (attraverso l'aumento della massa e il miglioramento della struttura ossea) e la riduzione del rischio di cadute; obiettivi secondari sono il controllo delle algie e la prevenzione dei danni da ipomobilità (migliorando la funzione articolare e muscolare) e, in definitiva, il miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

TABELLA 5

ELEMENTI DEL PROGETTO RIABILITATIVO

- definizione degli interventi specifici da attuare nel periodo di presa in carico
- modalità e tempi di erogazione delle singole prestazioni
- misure di esito appropriate per la valutazione degli interventi sulla disabilità
- puntuale verifica e aggiornamento periodico del progetto durante il periodo di presa in carico

F) Gli interventi comportamentali e l'educazione del paziente

Affiancare all'azione clinica in senso stretto interventi sui principali (e modificabili) determinanti dell'osteoporosi, per mettere il paziente in grado di adottare nella vita di tutti i giorni comportamenti utili a migliorare le condizioni generali della sua salute, rappresenta un approccio efficace, sia in termini di risultati che di mantenimento degli stessi, nonché per prevenire le complicanze della malattia (fratture e/o rifratture).

L'*empowerment* consente di accrescere la capacità individuale di controllare la propria vita e, se connesso alla salute, aiuta la persona ad acquisire padronanza della propria malattia e a percepire se stesso al centro del percorso di cura.

Il suo punto di forza consiste nel rendere il paziente e la famiglia gestori autonomi della malattia, padroni della propria situazione e capaci di gestirla attraverso una serie di azioni e atteggiamenti cui il paziente viene educato dal personale sanitario.

L'educazione del paziente e dei suoi *caregiver* rappresenta uno dei prodotti più importanti del processo di *empowerment* e deve basarsi su interventi strutturati e sistematici, rivolti a singoli pazienti o a gruppi, che preveda verifiche nel tempo e che sia appropriato alla fase della storia naturale della malattia.

G) La formazione

Il possesso di competenze specifiche da parte di tutte le figure professionali coinvolte rappresenta un nodo centrale in un percorso efficace ed efficiente. E' pertanto fondamentale che, dalla formazione universitaria ai successivi percorsi accreditati, gli operatori sanitari acquisiscano competenze specifiche sull'osteoporosi per l'ambito più generale della prevenzione primaria e della promozione della salute, nonché per quanto attiene alla diagnosi precoce e al trattamento dei pazienti.

E' necessario rilevare i bisogni formativi del personale (sanitario e non sanitario) anche in relazione al tema della gestione integrata e al lavoro di team.

Gli interventi formativi devono prevedere un coordinamento regionale di progettazione, pianificazione e valutazione delle iniziative attivate ed una procedura "a cascata".

Gli obiettivi principali da garantire per gli operatori sanitari comprendono il miglioramento delle conoscenze:

- a) sulla fisiopatologia dell'osteoporosi;
- b) sulla promozione della salute e sulla gestione dei fattori di rischio;
- c) sugli interventi per l'identificazione precoce delle persone a rischio;
- d) sull'appropriatezza delle terapie e sui modelli di gestione e di assistenza.

L'apprendimento continuo degli operatori va favorito anche attuando processi strutturati e periodici di audit, ai diversi livelli assistenziali, su aspetti sia clinici che organizzativi.

H) La comunicazione

La promozione di una corretta informazione rivolta alla popolazione generale e finalizzata a diffondere e migliorare le conoscenze sui corretti stili di vita e sulle malattie è strumento necessario e determinante per il raggiungimento di obiettivi di

salute. In termini di comunicazione in ambito sanitario occorre, tuttavia, integrare la comunicazione sanitaria e la comunicazione per la salute. La prima si riferisce all'attività di comunicazione degli Enti sanitari (Regioni, Aziende, Servizi) verso la collettività ed è incentrata sulla diffusione di informazioni sull'offerta di servizi e prestazioni sul territorio. Gli ambiti di intervento della seconda, invece, riguardano tutti i fattori che influiscono sulla salute – i cosiddetti “determinanti di salute” – e mira a far circolare, all'interno della comunità, informazioni sui problemi di salute socialmente rilevanti con l'obiettivo di informare, ma soprattutto orientare e motivare le persone su temi inerenti alla salute. Gli obiettivi di tipo informativo sono più facilmente raggiungibili, mentre gli altri sono più ambiziosi, in quanto implicano un coinvolgimento più profondo dei destinatari, i quali sono chiamati a riflettere e eventualmente scegliere di cambiare opinioni o comportamenti radicati. Tuttavia, anche ai fini della prevenzione dell'osteoporosi e delle sue complicanze, è necessario che sia il livello centrale che quello territoriale sviluppino le attività di informazione e comunicazione per promuovere il cambiamento dei comportamenti a rischio, inserendo i messaggi di salute all'interno di interventi che prevedano la realizzazione di molteplici attività integrate e il coinvolgimento di più soggetti, e per informare sull'offerta assistenziale. A livello territoriale, è auspicabile la costituzione di gruppi di lavoro regionali, con il coinvolgimento di figure professionali diverse e altri stakeholder (es. rappresentanti di Associazioni di cittadini, esperti di comunicazione professionali, ecc.), per definire e condividere piani di comunicazione da diffondere localmente con la collaborazione di Dipartimenti di prevenzione, Distretti sanitari, Ospedali e cure primarie.

Ogni intervento di informazione e comunicazione deve anche tener conto della conoscenza delle disuguaglianze sociali, in particolare nell'accesso ai servizi e all'informazione stessa, allo scopo di individuare correttamente e raggiungere al meglio i gruppi di popolazione più a rischio. La facilitazione dell'accesso, elemento necessario a garantire la salute e il benessere dei cittadini, rientra negli impegni di comunicazione verso la collettività.

La comunicazione è uno strumento per migliorare la salute che può aumentare la conoscenza e la consapevolezza su un problema e sulla sua soluzione, influenzare le credenze e gli atteggiamenti che possono a loro volta cambiare norme sociali (es. controllo del fumo), mostrare i benefici che si possono ottenere da un cambiamento nei comportamenti. La comunicazione, insieme ad altre strategie, può contribuire a superare ostacoli per un migliore accesso ai servizi sanitari. Tuttavia, la comunicazione non può compensare servizi sanitari inadeguati né produrre un cambiamento duraturo in comportamenti di salute senza il supporto di programmi più ampi, che includano interventi intersettoriali sui determinanti di salute, un adeguamento e rafforzamento complessivo dell'assetto organizzativo dei servizi sanitari.

BIBLIOGRAFIA

1. Dobbins M, De Corby K, Robeson P, Husson H, Tirilis D. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6-18. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD007651. doi: 10.1002/14651858. CD007651.
2. Progetto “Mister Bone” per ossa forti e in buona salute da adulti. Università degli Studi di Firenze, Decreto rettorale, 1 aprile 2010, n. 257/2010 (prot. n.22304). Approvazione del progetto “Crescere forti e sani con Mister Bone: un progetto educativo per l'età infantile per avere ossa forti e in buona salute da adulti – MRBONE”.
3. Pampaloni B, Cianferotti L, Gronchi G, Bartolini E, Fabbri S, Tanini A, Brandi ML. Growing Strong and Healthy with Mister Bone: An Educational Program to Have Strong Bones Later in Life. *Nutrients.* 2015 Dec 2;7(12):9985-98. doi: 10.3390/nu7125510.

4. Progetto "Osteoporosi non solo un problema per vecchi", promosso dalla "Fondazione per l'Osteoporosi Piemonte onlus, campagna di sensibilizzazione e concorso sull'osteoporosi per le scuole secondarie di secondo grado.
5. Progetto "Cambio Stile" - Touch-Book" - Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) in collaborazione con il Dipartimento di Medicina sperimentale della Sapienza Università di Roma.
6. Legge 8 novembre 2012 n. 189 ("Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.263 del 10 novembre 2012 - Suppl. Ordinario n. 201.
7. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016 (approvato nella seduta del 10 luglio 2014 della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano).
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22.
9. DeFRA, <http://defraosteoporosi.it>
10. FRA-HS, <https://www.frahs.it/>
11. Lapi F, Bianchini E, Michieli R, Pasqua A, Cricelli I, Mazzaglia G, Frediani B, Prieto-Alhambra D, Brandi ML, Cricelli C. Assessing Risk of Osteoporotic Fractures in Primary Care: Development and Validation of the FRA-HS Algorithm. *Calcif Tissue Int.* 2017 Jun;100(6):550. doi: 10.1007/s00223-017-0262-7.
12. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 ("Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502"). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.65 del 18 marzo 2017 - Suppl. Ordinario n. 15.
13. Nota 79 dell'Agenzia italiana del farmaco. www.agenziafarmaco.gov.it
14. Rapporto dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) 2015 - "L'uso dei farmaci in Italia".
15. Commissione intersocietaria per l'osteoporosi. Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità. 2017; http://www.siomms.it/wp-content/uploads/2017/06/Linee-Guida_OP_Intersocietarie.pdf
16. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res.* 2006 Oct;21(10):1565-70.
17. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):239-44. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y. Epub 2008 Jun 13.

APPENDICI DI APPROFONDIMENTO (*)

PREVENZIONE PRIMARIA

1) Alimentazione

Per la prevenzione delle patologie metaboliche croniche, tra le quali è compresa l'osteoporosi, un sano stile di vita svolge un ruolo fondamentale. Una appropriata attività fisica e un'alimentazione varia ed equilibrata devono essere adottate fin dalle prime fasi della vita, adeguandole alle esigenze specifiche di ogni età.

Un sano stile di vita è importante per la prevenzione primaria dell'osteoporosi, ma ha anche un ruolo di supporto alla terapia farmacologica quando la patologia è presente o si è manifestata con una frattura.

Una sana alimentazione comprendente latte, cereali, frutta e verdura, proteine vegetali, pesce, olio extravergine d'oliva, basso introito di grassi animali e zuccheri semplici e che garantisca un adeguato apporto di macro e micronutrienti, quale il calcio, è ottimale per il mantenimento dello stato di benessere dell'organismo e, di conseguenza, anche per il benessere scheletrico nelle diverse fasi della vita e per la prevenzione dell'osteoporosi. E' necessario, però, che i consumi di proteine, carboidrati e lipidi rispecchino i fabbisogni e le raccomandazioni dei Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN) - IV revisione, 2014 - per le diverse fasce di età e per le necessità individuali (1).

Accanto ad un corretto apporto di macronutrienti, è necessario un adeguato introito di micronutrienti. Micronutriente fondamentale per lo scheletro è il calcio, il cui fabbisogno varia nei diversi periodi della vita (1, 2). Molteplici studi clinici hanno infatti dimostrato come un adeguato apporto di calcio con la dieta possa modulare il picco di massa ossea nella vita adulta (3). In base all'ultima edizione dei LARN (1), per il calcio l'assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) è di 700-1100 mg/die nell'infanzia (1-10 anni), sale a 1200-1300 mg/die nell'adolescenza e si assesta intorno a 1000 mg/die nella maturità, per aumentare a 1200 mg/die in gravidanza, dai sessanta anni di età in poi e nelle donne in menopausa che non sono in terapia estrogenica. La diminuzione dei livelli di estrogeni in menopausa, infatti, rende le donne più suscettibili all'instaurarsi della patologia.

Le principali fonti alimentari di calcio sono il latte e i suoi derivati, dove si trova nella forma maggiormente biodisponibile. E' necessario promuovere un consumo adeguato di latte e latticini privilegiando, nel caso di fattori di rischio particolari quali ipercolesterolemia, il latte parzialmente scremato. Nei casi di intolleranza al lattosio, il latte può essere sostituito dallo yogurt che fornisce quantità sovrapponibili di calcio (120 mg/100ml). Latticini e formaggi hanno un contenuto rilevante di calcio, anche se piuttosto variabile, con valori più elevati nei formaggi stagionati (anche oltre 1100 mg/100 g), ma forniscono al contempo un'elevata quantità di grassi. Sarà bene quindi consumarli nell'ambito di una alimentazione equilibrata, privilegiando, quando necessario, i formaggi magri ugualmente ricchi di calcio, ma a basso contenuto lipidico.

Studi recenti hanno dimostrato che anche il calcio presente nell'acqua è biodisponibile e ne rappresenta quindi una discreta fonte, considerando un consumo medio giornaliero di circa 1,5 litri; in particolare, sembra che il calcio presente nelle acque bicarbonato-calciche abbia una biodisponibilità pari a quella di latte e derivati (4,

5). Tuttavia, il contenuto di calcio delle acque potabili e minerali varia da pochi mg/l a più di 400 mg/l.

Sebbene latte e derivati siano gli alimenti che contengono le quantità più elevate di calcio, discrete quantità sono presenti anche in legumi secchi, carciofi, cardi, indivia e spinaci: tuttavia, in questi ultimi alimenti, sono presenti diverse sostanze (es. ossalati e fitati) che possono influenzare la biodisponibilità del calcio (6) e che pertanto devono essere considerate quando si valuta il reale apporto di questo micronutriente con la dieta.

L'avanzare dell'età e la diminuzione del dispendio energetico comportano spesso l'adozione di un regime ipocalorico, a scapito dell'introito di calcio. Inoltre, stati di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, intolleranza a latte e latticini, assunzione di alcuni farmaci (es. idrossido di alluminio, inibitori di pompa protonica) possono interferire con l'assorbimento adeguato di nutrienti, compreso il calcio. Oltre a ciò, diete iperproteiche possono aumentare l'escrezione urinaria di calcio (7, 8), mentre diete iperlipidiche possono indurre la formazione di saponi insolubili tra il calcio e i lipidi che, precipitando nel lume intestinale, riducono l'assorbimento di tale minerale (7).

Altro fattore che influenza notevolmente l'escrezione di calcio, è il sodio. Un consumo di sodio con la dieta superiore ai livelli raccomandati (>2 grammi/giorno, equivalenti a 5 grammi di sale/giorno) è associato ad alterati livelli di densità minerale ossea, presumibilmente per un aumento dell'escrezione di calcio a livello renale (9). Infine, tra i fattori che favoriscono la disponibilità di calcio vi sono i sali biliari che si combinano con questo minerale favorendone l'assorbimento (6).

Secondo l'ultima edizione dei LARN il fabbisogno medio giornaliero (AR) di vitamina D è di 10 µg/die (400 UI/die), mentre l'assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) è di 15 µg/die (600 UI/die) a partire dal primo anno di vita fino all'età adulta e sale a 20 µg (800 UI/die) nella popolazione anziana di età ≥ 75 anni (1). Per il primo anno di vita viene riportato come apporto adeguato (*adequate intake* - AI) il livello di assunzione di 400 UI/die, corrispondente a 10 µg/die (10). AR e PRI considerano sia gli apporti alimentari sia la sintesi endogena nella cute. Nell'età senile la produzione di vitamina D diminuisce con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio, alterazione della mineralizzazione scheletrica, iperparatiroidismo secondario. Se non si riesce a raggiungere l'apporto adeguato con una corretta alimentazione, può essere necessario ottimizzarne i livelli di vitamina D mediante un'integrazione, scegliendo il tipo e il dosaggio su base individuale (11).

Per la prevenzione dell'osteoporosi va ricordato che i disturbi del comportamento alimentare (es. anoressia, bulimia), l'eccessiva magrezza, il sovrappeso e/o l'obesità sono correlati ad alterazioni della densità minerale ossea e ad un aumento del rischio di fratture (12-16). E' fondamentale assicurare un'alimentazione corretta con un giusto apporto dei nutrienti, ma anche un adeguato introito calorico rapportato al dispendio energetico, mirato al mantenimento di un peso corporeo ottimale, cui contribuisce anche uno stile di vita attivo.

TABELLA 6

INDICAZIONI PER UN SANO STILE DI VITA

- ✓ praticare moderata attività fisica con costanza
- ✓ adottare una alimentazione varia ed equilibrata
- ✓ adeguare l'apporto proteico al fabbisogno individuale
- ✓ ridurre l'assunzione di sale e di grassi, soprattutto di origine animale
- ✓ limitare il consumo di alcol e di caffè
- ✓ incrementare il consumo di pesce, frutta, verdura ed ortaggi
- ✓ bere almeno un litro e ½ di acqua ricca di calcio
- ✓ non fumare
- ✓ esporsi ai raggi solari per favorire un'adeguata produzione di vitamina D

BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, ottobre 2014 (LARN - IV revisione).
2. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;16(2):349-67.
3. Ammann P, Laib A, Bonjour JP, Meyer JM, Rüdiger P, Rizzoli R. Dietary essential amino acid supplements increase bone strength by influencing bone mass and bone microarchitecture in ovariectomized adult rats fed an isocaloric low-protein diet. *J Bone Miner Res.* 2002 Jul;17(7):1264-72.
4. Halpern GM, Van de Water J, Delabroise AM, Keen CL, Gershwin ME. Comparative uptake of calcium from milk and a calcium-rich mineral water in lactose intolerant adults: implications for treatment of osteoporosis. *Am J Prev Med;* 1991 Nov-Dec;7(6):379-83.
5. Wynckel A, Hanrotel C, Wuillai A, Chanard J.: "Intestinal calcium absorption from mineral water". *Miner Electrolyte Metab.* 1997; 23(2):88-92.
6. Kennefick S, Cashman KD. Inhibitory effect of wheat fibre extract on calcium absorption in Caco-2 cells: evidence for a role of associated phytate rather than fibre per se. *Eur J Nutr.* 2000 Feb; 39(1):12-7.
7. Lemann J Jr. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1:18-25.
8. Areco V, Rivoira MA, Rodriguez V, Marchionatti AM, Carpentieri A, Tolosa de Talamoni N. Dietary and pharmacological compounds altering intestinal calcium absorption in humans and animals. *Nutr Res Rev.* 2015 Dec;28(2):83-99. Epub 2015 Oct 15.
9. Martini LA, Cuppari L, Colugnati FA, Sigulem DM, Szejnfeld VL, Schor N, Heilberg IP. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol.* 2000 Aug; 54(2):85-93.
10. Società Italiana di Pediatria (SIP) e Società Italiana di Pediatria Preventiva e sociale (SIPPS) in collaborazione con la Federazione Medici Pediatri (FIMP). Consensus - Vitamina D in età pediatrica. *Pediatria preventiva & sociale. Supplemento al numero 3 - ANNO X - 2015 - ISSN 1970-8165.* http://www.sipps.it/pdf/rivista/anno10/2_3ss_2015.pdf
11. Commissione intersocietaria per l'osteoporosi. Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità. 2017; http://www.siomms.it/wp-content/uploads/2017/06/Linee-Guida_OP_Intersocietarie.pdf
12. Faje A, Klibanski A. Body composition and skeletal health: too heavy? Too thin? *Curr Osteoporos Rep.* 2012 Sep;10(3):208-16. doi: 10.1007/s11914-012-0106-3.
13. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:69-76.

14. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Lenzi A. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:273-82. doi: 10.2147/DMSO.S11920. Epub 2011 Jul 4.
15. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, Donini LM, Di Luigi L, Lenzi A. Skeletal alterations in women affected by obesity. *Aging Clin Exp Res.* 2013 Oct;25 Suppl 1:S35-7. doi: 10.1007/s40520-013-0090-1. Epub 2013 Sep 24.
16. Cawsey S, Padwal R, Sharma AM, Wang X, Li S, Siminoski K. Women with severe obesity and relatively low bone mineral density have increased fracture risk. *Osteoporos Int.* 2015 Jan;26(1):103-11. doi: 10.1007/s00198-014-2833-z. Epub 2014 Aug 15.

2) Vitamina D

La vitamina D è un pro-ormone essenziale per il mantenimento di una corretta omeostasi minerale e scheletrica: proviene per l'80-90% dalla sintesi cutanea e per il 10-20% da fonti nutrizionali. Poiché le fonti alimentari sono naturalmente povere in vitamina D, in assenza di fortificazione alimentare con vitamina D, poco diffusa nei Paesi europei, il peso dell'apporto nutrizionale può ridursi al 5%.

In condizioni di carenza di vitamina D, il ridotto assorbimento intestinale di calcio viene rilevato dalle cellule paratiroidi che, aumentando i livelli di paratormone, stimolano la produzione di 1,25(OH)2D3 ripristinando così il metabolismo minerale. Lo stato di iperparatiroidismo secondario che ne deriva stimola il processo di riassorbimento osseo, catabolico per lo scheletro, e può esacerbare una condizione di osteoporosi negli anziani, nelle donne in post menopausa e nei soggetti fragili in generale. Parallelamente, nello scheletro adulto l'accumulo di matrice ossea neoformata non mineralizzata per la carenza di minerali biodisponibili (calcio e fosfato) determina la condizione di osteomalacia, che contribuisce, insieme all'osteoporosi, alle diminuite competenze biomeccaniche dell'osso in caso di vitamina D-deficienza. Inoltre, bassi livelli di vitamina D sono correlati ad una riduzione della forza muscolare e dell'equilibrio, aumentando direttamente il rischio di cadute e conseguenti fratture.

Le cause della carenza di vitamina D sono molteplici e comprendono: compromessa produzione endogena (invecchiamento cutaneo, scarsa esposizione solare, stagionalità nei Paesi temperati o nordici, abitudini culturali, iperpigmentazione cutanea), diminuita biodisponibilità (obesità, malassorbimento), malattie o terapie concomitanti influenzanti il suo assorbimento e/o metabolismo (anticonvulsivanti, insufficienza epatica, insufficienza renale, stati fisiologici come la gravidanza o l'allattamento).

La 25(OH)D sierica, comprendente la vitamina D2 di origine vegetale, introdotta nell'organismo con il cibo e/o supplementi, e la vitamina D3 di origine animale, derivante da produzione endogena (cutanea) e/o introdotta dall'esterno (cibo e/o supplementi), sono il miglior biomarcatore dello stato vitaminico D.

Linee guida internazionali raccomandano di riservare il dosaggio della 25(OH)D sierica a particolari categorie a rischio (1, 2), quali i soggetti con malattie ossee, gli anziani (in particolare gli individui a rischio di cadute e fratture) o nel caso di altre condizioni predisponenti riportate nella tabella 7 (3). Anche le "Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità" della Commissione intersocietaria per l'osteoporosi suggeriscono un'analoga raccomandazione, riservando la valutazione dei livelli sierici della 25(OH)D in particolare ai casi dubbi, con comorbilità o a rischio per severa ipercalcemia (4).

Nonostante manchi un consenso generale sulla definizione di insufficienza e deficienza di vitamina D, è riconosciuto che la totalità di individui con livelli di 25(OH)D sierica inferiori a 20 ng/ml (50 nmol/L) presentino le conseguenze scheletriche tipiche del deficit di vitamina D (deficit di mineralizzazione con aumento di osteoide), a gravità crescente con la progressiva riduzione della stessa 25(OH)D. Il fatto che la maggioranza degli individui con valori di 25(OH)D compresi tra 20 e 30 ng/ml (75 nmol/L) non presentino segni tipici di ipovitaminosi D alla biopsia scheletrica, ha fatto considerare dagli esperti dell'Institute of Medicine (IOM) il limite di 20 ng/ml come sufficienza (5, 6).

Gli esperti dell'Endocrine Society ritengono 30 ng/ml di 25(OH)D sierica come il valore da raggiungere e mantenere per garantire una normale omeostasi minerale e

scheletrica e considerano i soggetti con valori inferiori a 20 ng/ml come vitamina D-deficienti (1, 7).

Secondo le linee guida dell'ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) revisionate e della IOF (International Osteoporosis Foundation) livelli di 25(OH)D sotto 20 ng/ml indicano una inadeguatezza/carenza di vitamina D (2). In particolare, livelli di 25(OH)D sierica inferiori a 10 ng/ml indicano una deficienza di vitamina D, mentre valori di 25(OH)D compresi tra 10 e 20 ng/ml indicano una insufficienza di vitamina D. Valori di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml sono adeguati o sufficienti per la maggioranza della popolazione, mentre in individui particolarmente fragili a rischio aumentato di cadute e fratture livelli superiori a 30 ng/ml sono raccomandabili. Non vi sono sufficienti evidenze che aumentare ulteriormente i livelli di 25(OH)D sopra questa soglia aumenti i benefici muscolo-scheletrici o promuova benefici extrascheletrici. Mentre effetti tossici classici (ipercalciuria, ipercalcemia) si manifestano per valori di 25(OH)D superiori a 100 ng/ml (250 nmol/L), effetti tossici non classici (aumento del tasso di cadute e fratture, aumento del tasso di riassorbimento osseo) potrebbero manifestarsi per valori di 25(OH)D superiori a 50 ng/ml (125 nmol/L).

Livelli non adeguati di vitamina D sono particolarmente diffusi nella popolazione generale italiana, soprattutto tra i soggetti anziani (3, 8). L'ipovitaminosi D può essere rilevata fin nel 50% dei soggetti affetti da osteoporosi, in particolar nel sottogruppo dei soggetti osteoporotici già fratturati, in cui la prevalenza dell'ipovitaminosi raggiunge e supera l'80%. C'è un razionale, quindi, per la supplementazione con vitamina D nei soggetti con osteoporosi a maggior rischio di frattura, indipendentemente dalla determinazione dello stato vitaminico D. Viceversa, al momento non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare la supplementazione di massa con vitamina D nella popolazione giovane e sana.

Allo scopo di prevenire l'insufficienza di vitamina D e preservare la salute minerale e scheletrica, gli anziani e le donne in postmenopausa dovrebbero essere incoraggiati ad aumentare, in maniera adeguata, l'esposizione solare e il loro introito di vitamina D con l'alimentazione (meglio se con cibi fortificati con calcio e vitamina D) e supplementi nel caso in cui i livelli di vitamina D, preferibilmente misurati nel periodo ottobre-aprile, fossero bassi. I cibi fortificati possono costituire un'opzione vantaggiosa nella gestione dell'osteoporosi postmenopausale e negli anziani. Tuttavia, difficilmente si riesce a correggere una situazione di carenza di vitamina D con le fonti alimentari, soprattutto negli individui ad alto rischio o in quelli con osteoporosi.

Mentre il raggiungimento della soglia di 20 ng/ml è relativamente semplice, è più difficoltoso raggiungere e mantenere la soglia di 30 ng/ml nei soggetti più fragili, a maggior rischio di cadute e fratture, e/o nei soggetti obesi. In questo caso sono generalmente richiesti dosaggi maggiori ed un monitoraggio dei livelli raggiunti di 25(OH)vitamina D, almeno nelle prime fasi della suddetta supplementazione, al fine di individualizzare la terapia.

La supplementazione può essere effettuata con la vitamina D2 (ergocalciferolo), la vitamina D3 (colecalfiferolo) e la 25(OH)D (calcidiolo). La supplementazione farmacologica con colecalfiferolo e calcidiolo alle comuni dosi impiegate è ben tollerata e sicura.

In conclusione:

- ✓ *Linee guida internazionali raccomandano di dosare i livelli di 25OHD in particolari categorie a rischio, anche in assenza di sintomi;*
- ✓ *la supplementazione con vitamina D è opportuna nei soggetti con osteoporosi a maggior rischio di frattura o già fratturati, indipendentemente dalla determinazione dello stato vitaminico D;*

- ✓ mancano sufficienti evidenze per raccomandare la supplementazione di massa nella popolazione giovane e sana.

TABELLA 7
CONDIZIONI CLINICHE CHE INTERFERISCONO CON IL METABOLISMO DELLA VITAMINA D (3).
<p>Diminuita bio-disponibilità</p> <p>A. Malassorbimento di grassi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrosi cistica - Malattia celiaca - Morbo di Whipple - Morbo di Crohn - Intervento di by-pass gastro-intestinale - Farmaci che riducono l'assorbimento di grassi - Altro <p>B. Ridotta disponibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesità con sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo
<p>Aumentato catabolismo / consumo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticonvulsivi - Glucocorticoidi - Farmaci per il trattamento dell'AIDS o anti-rigetto - Allattamento e gravidanza
<p>Diminuita sintesi di 25(OH)D (somministrare anche calcidiolo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grave insufficienza epatica
<p>Perdite urinarie di 25(OH)D</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sindrome nefrosica
<p>Diminuita sintesi di 1,25(OH)2D (somministrare anche calcitriolo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza renale cronica - Iperfosforemia - Deficit congeniti di 1-idrossilasi

BIBLIOGRAFIA

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
2. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. 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;29(4):305-13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162. Epub 2013 Feb 7.
3. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63 (3): 129-147.
 4. Commissione intersocietaria per l'osteoporosi. Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità. 2017; http://www.siomms.it/wp-content/uploads/2017/06/Linee-Guida_OP_Intersocietarie.pdf
 5. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Yaktine AL, Del Valle HB. Editors; IOM (Institute of Medicine). 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
 6. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704. Epub 2010 Nov 29.
 7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr; 97(4):1153-8.
 8. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 2003 Jul;14(7):577-82. Epub 2003 Jul 11.

3) Attività fisica

Un aspetto rilevante per la prevenzione dell'osteoporosi è l'adozione di uno stile di vita sano e attivo lungo l'intero corso della vita.

L'attività fisica è fondamentale in età giovanile, quando lo scheletro in accrescimento possiede il massimo di adattabilità e il periodo di maturazione scheletrica può essere visto come una "finestra di opportunità", durante il quale l'osso è maggiormente sensibile all'intervento basato sull'esercizio (1).

La maggior parte dei bambini trascorre larga parte della propria giornata a scuola che, pertanto, rappresenta un luogo chiave per la promozione dell'attività fisica (2, 3). Diversi studi hanno documentato come programmi di esercizio effettuati nella prima infanzia ed in ambiente scolastico posseggano un importante potenziale nell'influenzare positivamente la salute dell'osso. Alcuni autori hanno riportato guadagni in massa ossea fino al 3,5-8% in bambini in età prepuberale (8-10 anni) che partecipavano a scuola a un programma di esercizio basato su elevate forze di impatto, ottenute mediante l'utilizzo di balzi (4, 5).

Anche gli adulti beneficiano di attività di resistenza (endurance), soprattutto quelle in grado di determinare un maggior carico sulle strutture ossee, condotte ad intensità da moderate a vigorose, di esercizi contro resistenza (di forza) e di attività che includono fasi di volo (es. salti).

Oltre che negli adulti, l'esercizio costituisce una componente fondamentale degli interventi per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi nell'anziano. Infatti, programmi adeguati basati sull'attività fisica e sull'esercizio sono stati associati: a miglioramenti dei livelli di attività fisica e della mobilità, e quindi della capacità di svolgere le azioni della vita quotidiana; ad una riduzione del rischio di cadute e di fratture; al miglioramento dei parametri caratterizzanti la salute dello scheletro. In linea generale, quando l'obiettivo è quello di creare uno stimolo osteogenico, gli esercizi con sovraccarichi progressivamente crescenti sono da preferire rispetto a quelli di endurance (resistenza), anche se questi ultimi, quando svolti sotto carico (*weight bearing*), possono comunque essere utili per conservare la massa ossea.

La frequenza delle cadute, le forze di impatto durante le cadute e la resistenza dell'osso rappresentano fattori di predizione importanti del rischio di frattura, nonché obiettivi primari degli interventi basati sull'esercizio. La scelta della strategia di esercizio da adottare dipende dal sito anatomico a rischio di frattura, dall'età e dallo stato funzionale dell'anziano (6). In aggiunta alle strategie miranti a ridurre il rischio di caduta, gli interventi capaci di aumentare la resistenza dell'osso giocano un ruolo importante per evitare che una caduta accidentale si traduca in fratture. Un programma di esercizi che ha per obiettivo il miglioramento della salute ossea nell'anziano deve essere inserito in un contesto più ampio di promozione della salute generale dell'individuo. Il programma dovrebbe quindi includere esercizi aerobici, di forza, di equilibrio, di allungamento (stretching) ed esercizi funzionali allo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana. Le attività che prevedono impatti elevati possono essere incluse negli individui non osteoporotici, mentre andrebbero evitate nei soggetti più fragili, i quali possono invece giovare dell'utilizzo di attività contro resistenza (di forza) e di endurance, possibilmente sotto carico. In ogni caso l'esercizio deve essere opportunamente calibrato in base all'età e alle specifiche necessità del singolo individuo prescritto e somministrato da personale qualificato.

TABELLA 8

ESERCIZIO ED ATTIVITÀ FISICA PER BAMBINI E RAGAZZI: RACCOMANDAZIONI

- Mantenere uno stile di vita attivo nelle attività quotidiane.
- Praticare un minimo di 60 minuti di attività fisica giornaliera che includa movimenti sotto carico.
- Praticare almeno 40 minuti di attività vigorosa al giorno, necessari per influenzare la resistenza e la struttura dell'osso (7).
- Includere in tale tempo un minimo di 10-15 minuti, possibilmente 3 volte a settimana, di attività ad alto impatto, basata ad esempio sui salti.

TABELLA 9

ESERCIZIO E ATTIVITÀ FISICA PER ADULTI, DONNE IN ETÀ POST-MENOPAUSALE, ANZIANI: RACCOMANDAZIONI

- Mantenere uno stile di vita attivo nelle attività quotidiane.
- Effettuare attività di resistenza che implicano un carico sulle strutture ossee e/o esercizi di forza 2-3 volte a settimana per almeno 30-60 minuti, avendo cura di ruotare i gruppi muscolari e sotto la supervisione di un esperto (8, 9).
- Per le donne osteopeniche in post-menopausa praticare un minimo di due sessioni di esercizio a settimana (10).
- Le seguenti tipologie di esercizio possono essere adattate alla condizione fisica degli individui:
 - ✓ **esercizi sotto carico (weight-bearing) ad alto impatto:** per gli individui non ostoporotici e non fragili (esercizi con fasi di volo - es aerobica o danza ad alto impatto - corsa/jogging, esercizi con saltelli, sport come ginnastica, tennis, basket, pallavolo);
 - ✓ **esercizi sotto carico a basso impatto:** per coloro che non possono sostenere esercizi ad alto impatto (marcia all'aperto o su nastro trasportatore, macchine ellittiche, stepper, esercizi su base musicale - es aerobica - senza fasi di volo);
 - ✓ **esercizi per il condizionamento muscolare (contro resistenza o di forza):** esercizi a corpo libero o con sovraccarichi (pesi liberi o macchine), con bande elastiche ecc, utilizzando movimenti funzionali alle attività della vita quotidiana;
 - ✓ **esercizi con sgravio del peso corporeo (non weight-bearing), a basso impatto:** includono ciclismo (cyclette), nuoto, esercizi per la flessibilità;
 - ✓ **esercizi senza impatti significativi:** esercizi posturali e di equilibrio.

BIBLIOGRAFIA

1. Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects of Weight-Bearing Activities on Bone Mineral Content and Density in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *J Bone Miner Res* 2014;29:467-478. doi: 10.1002/jbmr.2036.
2. Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V. School-based interventions on childhood obesity: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009;37:418-27. doi: 10.1016/j.amepre.2009.07.012.
3. Naylor P, McKay H. Prevention in the first place: schools a setting for action on physical inactivity. *Br J Sports Med* 2009;43:10-13. doi: 10.1136/bjsm.2008.053447.
4. Gunter K, Baxter-Jones AD, Mirwald RL, et al. Impact exercise increases BMC during growth: an 8-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008;23:986-993. doi: 10.1359/JBMR.071201.
5. Gunter K, Baxter-Jones ADG, Mirwald RL, et al. Jump starting skeletal health: a 4-year longitudinal study assessing the effects of jumping on skeletal development in pre and circum pubertal children. *Bone* 2008;42:710-8. doi: 10.1016/j.bone.2008.01.002.
6. Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, et al. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors, and health care costs in older women: the randomized controlled senior fitness and prevention (SEFIP) study. *Arch Intern Med* 2010;170:179-185. doi: 10.1001/archinternmed.2009.499.
7. Janz KF, Burns TL, Levy SM, et al. Everyday activity predicts bone geometry in children: the iowa bone development study. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1124-1131. doi: 10.1249/01.MSS.0000132275.65378.9D.
8. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Nov;36(11):1985-96.
9. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009;39:439-68. doi: 10.2165/00007256-200939060-00002.
10. Kemmler W, von Stengel S. Dose-response effect of exercise frequency on bone mineral density in post-menopausal, osteopenic women. *Scand J Med Sci Sport* 2012;526-534. doi: 10.1111/sms.12024.

4) Metabolismo osseo e Gravidanza

Gravidanza e allattamento non rappresentano di per sé un fattore di rischio per l'osteoporosi, ma possono diventarlo se vi sono - o vi sono state - condizioni che hanno pregiudicato il raggiungimento ottimale del picco di massa ossea, o in caso di alimentazione non adeguata o, infine, se durante l'età fertile si sono verificate condizioni di ipoestrogenismo.

La gravidanza e l'allattamento comportano un cambiamento nelle richieste nutrizionali e metaboliche nel corpo della donna. Alcuni di questi cambiamenti possono avere una influenza anche sul tessuto osseo. E' quindi fondamentale il ruolo della vitamina D durante la gravidanza e l'allattamento, come agente regolatore del metabolismo fosfo-calcico con ruolo protettivo dello sviluppo scheletrico fetale da una parte, e di mantenimento della struttura ossea della madre, dall'altra.

Durante la gravidanza il metabolismo della vitamina D si modifica per far fronte all'aumentato fabbisogno di calcio necessario per la mineralizzazione dello scheletro fetale, incrementando in maniera consistente i livelli sierici materni di 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D]. Il feto, infatti, è quasi completamente dipendente dalla madre per quanto riguarda i livelli di 25(OH)D (1).

Il turnover osseo è ridotto nella prima metà di gestazione, mentre tende ad aumentare fino ad un culmine nel terzo trimestre, allo scopo di fornire calcio in quantità adeguate al feto. E' chiaro come, quindi, un deficit di vitamina D possa portare a problemi di tipo materno (perdita ossea in gravidanza) (2) e/o fetale (non adeguata formazione scheletrica).

Nel periodo gestazionale l'assorbimento intestinale di calcio raddoppia per soddisfare le richieste fetali. La costruzione dello scheletro fetale ha bisogno di importanti quantità di calcio, soprattutto nel terzo trimestre; durante le ultime 6 settimane di gestazione, il trasferimento di calcio da madre a feto è circa 300-350 mg/die. Se la madre non ha una adeguata assunzione di calcio, esso verrà mobilizzato dall'osso materno per la costruzione dello scheletro fetale.

Durante l'allattamento al seno, le scorte di calcio materno sono destinate soprattutto alla produzione di latte, con il passaggio da madre a neonato di 300-400 mg al giorno (3): in questa fase è possibile che si verifichi una massiva deplezione del minerale dallo scheletro materno.

La fisiologia materna, tuttavia, tende ad esercitare un effetto protettivo, consentendo un migliore assorbimento di calcio nelle gravide rispetto alle donne non in gravidanza, soprattutto durante la seconda metà della gravidanza, quando la crescita fetale e la richiesta di calcio sono maggiori. Gli estrogeni sono i più fisiologici anti-riassorbitivi che si conoscano ed i livelli molto elevati che essi raggiungono durante la gravidanza esercitano un effetto protettivo sull'osso.

Nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento, quindi, non deve essere ignorato il rischio di insorgenza di osteoporosi. In genere essa si verifica soprattutto nelle fasi tardive della gravidanza e nei primi periodi del post-partum e può portare a fratture da fragilità, più frequentemente a livello vertebrale (4-6). Le più colpite generalmente sono le donne magre, primipare e che allattano. L'osteoporosi può presentarsi con un dolore acuto anche di discreta intensità a livello della parte bassa della schiena (low back pain), a livello dell'anca e delle articolazioni delle estremità inferiori, accompagnato da un riduzione della mobilità globale. Un altro fenomeno, anch'esso poco frequente, è l'osteoporosi transitoria del femore che si associa a comparsa e persistenza di dolore a una o entrambe le anche, con zoppia e difficoltà al movimento e può esitare in frattura del femore nel terzo trimestre.

Solitamente, un dolore che appaia nel terzo trimestre di gravidanza o nell'immediato post-partum è difficile che venga associato ad una frattura da osteoporosi, tuttavia sarebbe bene tenere presente anche la frattura da fragilità, seppur rara, nella diagnosi differenziale. Quando la sintomatologia dovuta ad osteoporosi gravidica non viene riconosciuta, i sintomi sono attribuiti genericamente ad un problema di postura o di aumento ponderale o di compressione da parte dell'utero gravido. Ciò è molto spesso all'origine di interventi terapeutici tardivi.

Occorre quindi valutare attentamente le condizioni che possono predisporre ad un aumentato rischio di osteoporosi in gravidanza ed allattamento, anche al fine di una eventuale supplementazione di vitamina D e/o calcio. Per ciò che riguarda la supplementazione di vitamina D in gravidanza, un dosaggio medio di 600 unità al giorno in gravidanza ed allattamento appare essere il livello generalmente raccomandato (7-9). Per la supplementazione di calcio, invece, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda un dosaggio di 1.5-2.0 grammi al giorno dalla ventesima settimana fino al parto (10).

BIBLIOGRAFIA

1. Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, Papageorgiou AT, Fraser R, Gandhi SV, Schoenmakers I, Prentice A, Cooper C. MAVIDOS Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial. The MAVIDOS Study Group. *Trials*. 2012 Feb 7;13:13. doi: 10.1186/1745-6215-13-13.
2. Haliloglu B, Ilter E, Aksungar FB, et al. Bone turnover and maternal 25(OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(1): 24-7.
3. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 2344-8.
4. Bonacker J, Janousek M, Kröber M. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014, Feb;134(2):173-9. doi: 10.1007/s00402-013-1912-5. Epub 2013 Dec 20.
5. Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H, Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jan;40(1):288-92. doi: 10.1111/jog.12157. Epub 2013 Sep 19.
6. Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition*. 2000;16(11-12):1052-1055.
7. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Yaktine AL, Del Valle HB. Editors; IOM (Institute of Medicine). 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
8. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704. Epub 2010 Nov 29.
9. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63 (3): 129-147.
10. World Health Organization. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. 2013.

(*) Le appendici di approfondimento sono aggiornate alla data di pubblicazione del presente documento.