

IL RISCHIO DI FRATTURA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'osteoporosi e le conseguenti fratture da fragilità sono un importante problema di salute pubblica, la cui incidenza aumenta con l'età, interessando la maggior parte della popolazione anziana. Numerose sono le implicazioni sanitarie, sociali ed economiche associate a questa condizione: i pazienti con frattura di femore prossimale hanno un elevato tasso di mortalità a un anno dall'evento e un'elevata percentuale di soggetti presenta una consistente riduzione del livello di auto-sufficienza, che può portare a istituzionalizzazione.

Il trattamento dell'osteoporosi ha lo scopo di ridurre il rischio di frattura. Analogamente a quanto accade nella valutazione del rischio cardio-vascolare, atto a identificare, attraverso la valutazione e l'integrazione di determinati fattori, la possibilità che un soggetto vada incontro a un evento cardio-vascolare in un intervallo definito di tempo, negli ultimi anni è stato introdotto lo stesso approccio per stimare il rischio di incorrere in fratture ossee da fragilità, vertebrali o periferiche, negli individui che presentano determinate caratteristiche. Esamineremo di seguito i fattori che, con diversa modalità, determinano un aumento di tale rischio e gli strumenti suggeriti per affrontare il problema nella pratica clinica.

La densità minerale ossea (BMD)

La riduzione della BMD rappresenta il maggior determinante della fragilità ossea. Va sottolineato che il gradiente del rischio fratturativo calcolato con la BMD segue un andamento non lineare, quindi correlato non alla singola misurazione ma piuttosto alle variazioni della deviazione standard (SD) che definiscono il T-Score. Gli studi sono sostanzialmente concordi nell'affermare che **la riduzione di 1 SD** (misurata al rachide, al femore o al radio) **è predittiva del rischio non solo per il sito misurato ma anche per le altre sedi di frattura.**

Si può definire come l'accuratezza della BMD per definire il rischio di frattura sia comparabile alla misurazione della pressione arteriosa per predire il rischio di *ictus*. Ciononostante, nel 2004 lo studio N.O.R.A. evidenziò che la distribuzione delle fratture era parimenti frequente in soggetti con osteopenia. Le **criticità** in questo senso sono molteplici:

- alcune patologie sono caratterizzate da un aumento della fragilità ossea correlato più alla qualità che alla quantità dell'osso (ad esempio, l'ipercortisolismo o il diabete mellito di tipo 2);
- la densitometria ossea a raggi X (DXA), pur rappresentando il *gold standard* per la misurazione della BMD, può essere inficiata da numerosi *bias*, quali una sovrastima al rachide dipendente da spondilartrosi, calcificazioni vascolari sottostanti o presenza di fratture non escluse dall'area di valutazione della metodica;
- la BMD stessa presenta una serie di limitazioni: la perdita di massa ossea età-correlata è sito-dipendente, manca una curva di riferimento appropriata per la popolazione maschile, la metodica non distingue la zona corticale dalla trabecolare e fornisce in modo standardizzato una densità minerale calcolata su un'area, quindi bidimensionale, e non su un volume (il calcolo volumetrico è possibile ma non viene impiegato nella pratica clinica e negli RCT).

Da queste evidenze deriva che la sola valutazione della massa ossea è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (**soglia diagnostica**), ma non è sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio per frattura (**soglia terapeutica**).

Sono stati riconosciuti fattori di rischio BMD-correlati e non BMD-correlati, a loro volta suddivisi in correggibili e non correggibili.



Fattori di rischio per frattura osteoporotica		
	Correggibili	Non correggibili
BMD- correlati	Basso apporto di calcio Carenza di vitamina D Eccessivo consumo di alcolici Fumo di sigaretta Immobilizzazione protratta Farmaci Ipogonadismo maschile Amenorrea	Sesso femminile Etnia europea e asiatica Bassa BMD Menopausa precoce
Non BMD-correlati	Basso peso corporeo Scarsa acuità visiva Trattamento steroideo cronico	Età Anamnesi positiva per fratture atraumatiche Anamnesi familiare positiva per fratture femorali Malattie reumatologiche

Fattori di rischio BMD-correlati

Vi rientrano, oltre alla bassa BMD, il sesso femminile e le etnie europea e asiatica; tra quelli almeno parzialmente correggibili rientrano l'amenorrea primaria o secondaria, l'ipogonadismo maschile, il consumo di alcolici (≥ 3 unità/die), il fumo (> 10 sigarette/die) e l'immobilizzazione protratta. Tutti questi fattori causano una perdita di massa ossea in maniera più o meno importante.

Il basso apporto calcico e la carenza di vitamina D vanno ad aumentare il rischio fratturativo, perché viene a mancare il substrato per la corretta mineralizzazione. La menopausa precoce (prima dei 45 anni) può essere intesa anche come fattore correggibile se interviene un adeguato trattamento ormonale sostitutivo.

Tra i **farmaci** che incidono negativamente sulla salute ossea ricordiamo, in particolare, gli inibitori dell'aromatasi (impiegati nella terapia del carcinoma mammario estrogeno-dipendente), il blocco gonadico nel maschio con carcinoma prostatico e gli anti-retrovirali associati all'infezione da HIV; fra gli anti-diabetici segnaliamo i tiazolidinedioni e, nella famiglia degli SGLT2-inibitori, il canagliflozin.

Fattori di rischio non BMD-correlati

L'**età** è un fattore determinante, che si associa ad alterazioni qualitative oltre che quantitative della struttura ossea, sarcopenia e maggior facilità di cadute, con rallentamento dei riflessi nelle risposte protettive. Per ogni valore di T-score il rischio aumenta esponenzialmente con l'invecchiamento. In questa categoria rientrano anche la familiarità, la storia personale di fratture da fragilità e la presenza di comorbilità.

Tra le malattie reumatologiche che aumentano il rischio di frattura la più nota è l'artrite reumatoide, ma sono implicate anche le altre connettiviti e le spondiliti. Secondo il sospetto clinico vanno inoltre ricercate eventuali altre cause quali endocrinopatie, malassorbimenti, emopatie e nefropatie. Nel diabete mellito il tipo è molto importante: mentre nel tipo 1 vi è una riduzione di BMD, nel tipo 2 la BMD è spesso normale (o anche superiore ai soggetti non diabetici), tuttavia, il rischio di frattura è aumentato, verosimilmente per una riduzione della qualità dell'osso.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, va considerato l'impiego cronico di **glucocorticoidi** (GC), che rappresenta la seconda causa di fragilità ossea, dopo la forma primitiva post-menopausale. In questo contesto il danno osseo può essere indipendente dalla BMD, in quanto nei soggetti che fanno uso cronico di GC la soglia di frattura corrisponde a valori di BMD più alti. Il rischio di frattura si manifesta già nei primi mesi di assunzione di terapia e aumenta in maniera dose/tempo dipendente. **L'effetto dei GC è più dannoso della menopausa** stessa: è noto che le donne in trattamento cronico con GC hanno un rischio fratturativo nettamente superiore a quelle in post-menopausa e che il rischio è superiore anche rispetto a donne già in menopausa con precedente frattura.

Fra i fattori modificabili rientrano anche la scarsa acuità visiva e il basso BMI.

In questo paragrafo abbiamo rammentato le condizioni cliniche e i trattamenti farmacologici più frequenti e di maggior impatto, ma ovviamente le patologie e i trattamenti dannosi per l'osso sono molto più numerosi e rientrano nell'elenco delle cause secondarie di osteoporosi.

Algoritmi predittivi del rischio di frattura

La sensibilità e la specificità non ottimali dell'utilizzo della BMD hanno portato allo sviluppo di algoritmi predittivi del rischio, che stimano la probabilità di frattura utilizzando i fattori aggiuntivi sopra-citati.

Nel 2008 a cura del WHO furono rese note numerose tabelle in cui veniva calcolato il rischio di frattura a 10 anni in base a determinate combinazioni cliniche (WHO *Technical Report* 2008). L'elaborazione di questi dati ha portato allo sviluppo di un algoritmo predittivo, denominato **FRAX** (*Fracture Risk Assessment Tool*), reperibile gratuitamente [on-line](#) e specifico per ogni Paese. Dopo il FRAX sono nati altri algoritmi, ma il FRAX è senza dubbio quello più studiato e utilizzato, anche se presenta diverse **limitazioni**:

- le variabili vengono considerate solo come dicotomiche, quando è noto che la dose è importante, specie quando si tratta dell'uso di GC;
- non viene presa in considerazione la presenza di patologie francamente osteopenizzanti: viene inclusa l'artrite reumatoide, mentre non sono inserite altre patologie reumatiche (connettiviti) e non reumatiche (morbo di Cushing, malassorbimenti, ecc);
- non sono presi in considerazione alcuni trattamenti farmacologici oltre ai GC, altrettanto dannosi anche se meno frequenti.

Parecchi pazienti, che meritano il trattamento, rischiano di non essere presi in considerazione basandosi solo su questo algoritmo. L'inserimento della BMD nel FRAX non sembra influire molto sul calcolo del rischio, tanto che si consiglia l'esecuzione della DXA solamente in quei soggetti che dopo la valutazione risultino a rischio intermedio. Fra i più recenti aggiornamenti ricordiamo le raccomandazioni USPSTF (*Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures US Preventive Services Task Force*), che sottolineano come la misurazione della BMD sia predittiva del rischio fratturativo nelle donne in post-menopausa di età > 65 anni, e hanno evidenziato come il FRAX non sia accurato nei pazienti < 65 anni di età. In questa sottopopolazione, valutata longitudinalmente, il risultato può essere subottimale con una bassa specificità, in quanto il rischio potrebbe essere stato considerato non significativo in soggetti che nell'arco di un breve periodo sono andati incontro a frattura.

Al fine di migliorare il FRAX, sotto l'egida delle principali società scientifiche italiane del metabolismo osseo e patologie correlate (SIOMMMS e SIR) è nato il **DeFRA** (*derived fracture risk assessment*), che integra il FRAX con un maggior numero di fattori di rischio caratterizzati in modo quantitativo. Questo tipo di approccio consente una valutazione più approfondita dei pazienti, con l'identificazione più precisa dei soggetti a rischio. Tale strumento si trova in [rete](#) ed è di accesso gratuito a tutti, mediante i comuni motori di ricerca. Più recentemente il DeFRA è stato integrato con la **nota AIFA 79**, nell'intento di suggerire l'impiego clinico appropriato dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, secondo i criteri di rimborsabilità approvati. Va sottolineato che è stato **validato solamente in donne in post-menopausa**.

Conclusioni

La valutazione del rischio di frattura deve tenere in considerazione diversi fattori di rischio clinico oltre la BMD, per definire una soglia di intervento.

Gli algoritmi sono destinati all'uso quotidiano di ogni medico e sono, per necessità, semplificazioni di relazioni complesse che dovrebbero contribuire a una maggiore coerenza e omogeneità di gestione. Nessun calcolo riesce comunque a includere tutti i fattori di rischio noti, la gravità degli stessi e le sequenze temporali in cui si manifestano. Pertanto, **nessun algoritmo può sostituire** le conoscenze scientifiche e l'esperienza: **il giudizio clinico** deve sempre essere posto in primo piano nella valutazione del singolo paziente.

Bibliografia

1. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* [2004, 19: 1215-20](#).

2. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, et al. Bone mineral density predicts fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [1994, 4: 325-31](#).
3. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* [1996, 312: 1254-9](#).
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* [2001, 12: 989-95](#).
5. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* [2002, 13: 777-87](#).
6. Roux S, Cabana F, Carrier N, et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 2400-8](#).
7. Leslie WD, Morin S, Lix LM, et al. Manitoba Bone Density Program. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int* [2012, 23: 75-85](#).
8. US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [2018, 319: 2521-31](#).