

Osteoporosi

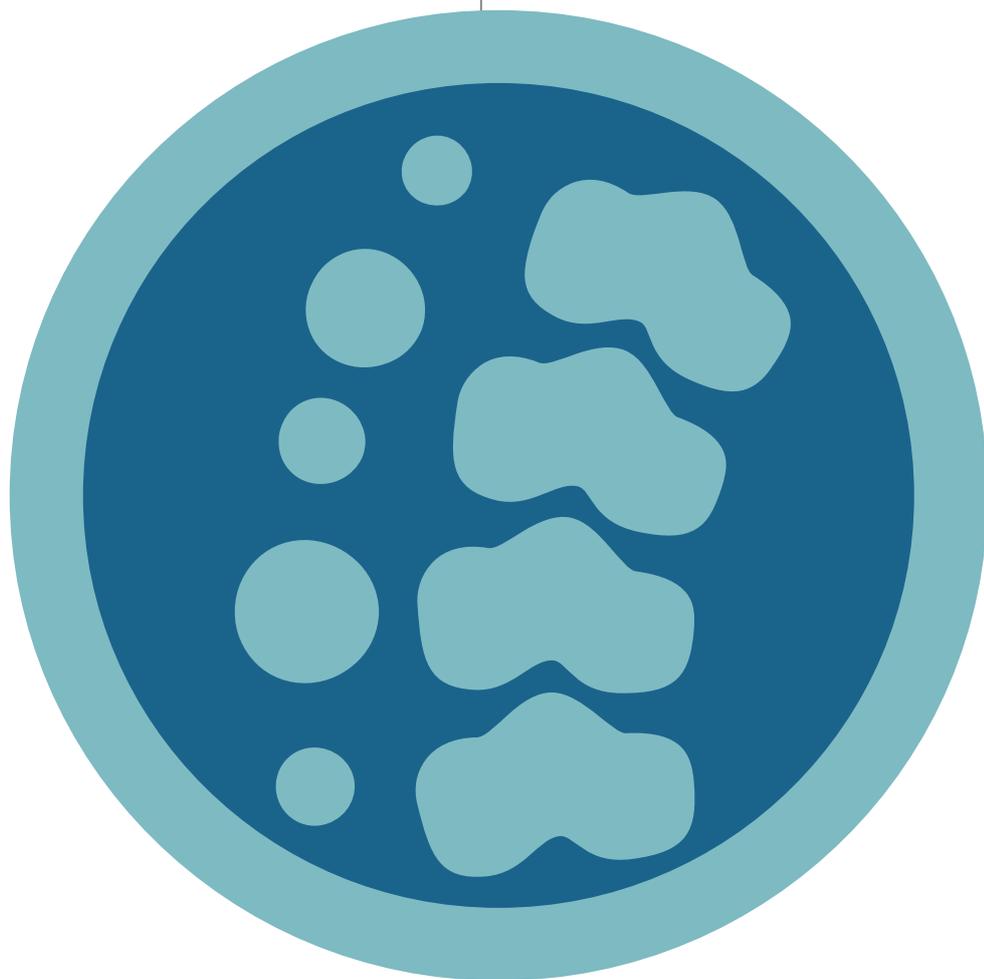
UPO SoGuD Prevention
Summaries of Guidelines
upon Diseases Prevention

Healthy Aging
Buone pratiche nella
prevenzione
dell'osteoporosi

**Redazione a cura del Gruppo
di lavoro UPO SoGuD**

*Adattamento per i professionisti
a cura di*

Diego Concina
Fabrizio Faggiano
Massimiliano Panella
Carlo Smirne
Carmela Rinaldi
Tommaso Testa



Gruppo di lavoro UPO SoGuD

Prof. Gianluca Aimaretti

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Mattia Bellan

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Francesco Barone Adesi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Diego Concina

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Fabrizio Faggiano

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale; Osservatorio
Epidemiologico ASL Vercelli

Prof. Paolo Marzullo

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Massimiliano Panella

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof.ssa Flavia Prodam

Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale

Dott.ssa Carmela Rinaldi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale; AOU Maggiore
della Carità, Novara

Prof. Pier Paolo Sainaghi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Carlo Smirne

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Tommaso Testa

Scuola di Specialità in Igiene e
Medicina Preventiva, Dipartimento di
Medicina Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

INDICE

- 3 Premessa
- 3 Descrizione del processo “UPO SoGuD”

- 4 Razionale
- 6 Il dinamismo del tessuto osseo
- 7 Osteoporosi Primaria
- 7 Osteoporosi Secondaria
- 7 I fattori di rischio
- 7 Fattori di rischio non evitabili
- 9 Fattori di rischio evitabili

- 13 Raccomandazioni UPO per la valutazione del rischio di osteoporosi primaria e del rischio di fratture finalizzate agli interventi di prevenzione primaria indirizzate ai Professionisti della salute
- 13 Razionale
- 13 Identificazione dei soggetti a rischio
- 14 Fattori di rischio maggiori
- 14 Altri fattori di rischio
- 15 Percorso diagnostico
- 16 Diagnosi di osteoporosi
- 16 Soggetti osteopenici
- 17 Forme secondarie di osteoporosi

- 19 Raccomandazioni UPO per la prevenzione primaria dell’osteoporosi primaria mediante interventi sullo stile di vita indirizzate ai Professionisti della salute
- 19 Alimentazione
- 19 Attività ed esercizio fisico
- 20 Tabacco
- 20 Interventi di supplementazione
- 20 Vitamina D
- 21 Calcio
- 21 Vitamina D e Calcio
- 21 Altre supplementazioni/integrazioni

- 22 Raccomandazioni UPO per la programmazione del piano di follow-up indirizzate ai Professionisti della salute
- 22 Supporto educativo e psicologico
- 23 Valutazione multidimensionale del rischio di cadute
- 23 Piano di follow-up

- 25 Lista sintetica delle raccomandazioni utilizzate per i Professionisti della salute

- 37 Bibliografia

Premessa

UPO SoGuD Prevention (Università del Piemonte Orientale Summaries of Guidelines Upon Disease Primary Prevention) sono sintesi sistematiche di raccomandazioni o best practices di prevenzione primaria di una singola patologia non-trasmissibile (NCD) tipica dell'età adulta-anziana. La sintesi segue una metodologia scientifica costruita a priori. Le tematiche affrontate dagli "UPO SoGuD Primary Prevention" sono indirizzate alla popolazione giovane-adulta, adulta e anziana, indipendentemente dal genere e non affrontano tematiche di prevenzione secondaria. I target di popolazione a cui sono indirizzate sono: decisori politici, professionisti sanitari e popolazione generale.

Nel lavoro qui di seguito presentato sono presenti le raccomandazioni rivolte ai Professionisti della salute.

Descrizione del processo "UPO SoGuD"

Il gruppo di lavoro ha steso un protocollo che ha individuato le banche dati necessarie per la loro consultazione e che propone un foglio di estrazione dati (Data Extraction Form; DEF) e un database per archiviare le raccomandazioni presenti nelle Linee Guida. Il protocollo contiene criteri di inclusione relativi alle Linee Guida e alle raccomandazioni e un Grading delle raccomandazioni per unificare e standardizzare eventuali differenze metodologiche. È stato creato un panel multidisciplinare di clinici esperti e professionisti di Sanità Pubblica per raggiungere il consenso, secondo una metodologia Delphi modificata, relativo alla categoria di stakeholder e il livello di priorità da attribuire alle raccomandazioni individuate.

Infine, il protocollo ha previsto che, sulla base delle raccomandazioni validate dal gruppo di consultazione di clinici, fosse progettata una bozza del percorso diagnostico preventivo da sottoporre a revisione dei componenti del panel. Il panel multidisciplinare ha validato la bozza dopo aver indicato integrazioni da fare con ulteriori raccomandazioni estratte dalle migliori linee guida incluse o, per motivi di contestualizzazione, dalle linee guida locali.

Il lavoro qui presentato viene diffuso in quanto il processo diagnostico preventivo, secondo il parere degli esperti, è risultato completo.

Razionale

Come riportato dal report OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità - World Health Organization; WHO) su salute e invecchiamento del 2015, si assiste a livello mondiale ad un continuo incremento dell'aspettativa di vita, ma al contrario di quanto ci si possa attendere, questo aumento di longevità non si accompagna ad una pari estensione del periodo di buona salute, infatti la perdita di abilità, tipicamente associata all'invecchiamento, è solo vagamente associata all'età cronologica: al contrario, perdere capacità e salute negli anziani è conseguenza di eventi avvenuti nel corso della vita (1). Secondo la OMS, tali eventi possono essere prevenuti o, perlomeno, contrastati mettendo in atto giuste politiche, interventi e servizi (economici, comportamentali sociali, personali, di salute, di servizi sanitari e di un contesto ambientale): in quest'ottica l'invecchiamento "sano" della popolazione può addirittura diventare un'opportunità per gli individui e per la società (1). Tra le più frequenti cause di disabilità troviamo l'osteoporosi, la cui incidenza aumenta con l'avanzare dell'età fino a colpire quasi un quarto delle donne over 40 e il 15% degli uomini ultrasessantenni (2).

Osteoporosi significa aumentata porosità dell'osso e viene definita come una malattia ossea sistemica, caratterizzata da bassa massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con conseguente incremento della fragilità ossea e della suscettibilità alle fratture (3,4). Le fratture rappresentano la manifestazione clinica dell'osteoporosi il cui principale fattore di rischio è rappresentato dalla bassa densità minerale ossea. In totale si stimano 9 milioni di fratture osteoporotiche all'anno, le più frequenti fratture osteoporotiche interessano l'avambraccio in particolare la frattura di Colles (1,7 milioni; 18,5%), l'anca (1,6 milioni; 18,2%) la colonna vertebrale (1,4 milioni; 15,8%) e l'omero prossimale (0,7 milioni; 7,9%), le altre sedi anatomiche rappresentano complessivamente il 39,6% (4-6).

L'osteoporosi è la più frequente malattia non-trasmissibile metabolica dell'osso: il rischio cumulativo di subire una frattura maggiore osteoporotica, dopo i 50 anni, è pari al 44,6% e 22,4% nelle donne e negli uomini rispettivamente, questo eccede sicuramente quello del tumore alla mammella (12%) e si avvicina a quello degli eventi coronarici (7,8). Nel 1994 fu calcolato che in totale negli USA, in Europa ed in Giappone più di 75 milioni di persone ne fossero affette (5), in Europa la prevalenza stimata nel 2010 era pari a 27,6 milioni di persone. Complessivamente in Europa è responsabile di 2,7 milioni di fratture in entrambi i generi rendendosi, quindi, responsabile nel 2006 del 1,75% (2 milioni di DALYs – Disability Adjusted Life Years) del global burden europeo, con un costo diretto di 36 miliardi di Euro in tutta Europa e di 29 miliardi per le 5 principali nazioni EU (Francia, Germania, Italia, Spagna e UK) nel 2010 (6,9). Complessivamente a livello globale si stima che il 50% delle fratture per ogni causa siano potenzialmente prevenibili se l'osteoporosi fosse evitata (10).

Il carico globale di malattia (global burden of disease) causato da osteoporosi viene quantificato in DALYs (Disability Adjusted Life Years) che integra gli anni di vita persi dovuti ad una frattura con la disabilità in coloro che sopravvivono: 1 anno perso per mortalità prematura equivale ad 1 DALY, se la qualità di vita fosse dimezzata come conseguenza di una frattura (1=decesso; 0=stato ottimale di salute) allora un anno di vita passato in disabilità corrisponderebbe a 0,5 DALY (4). In Europa il carico di malattia determinato dalle fratture osteoporotiche supera il carico dovuto alla patologia

ipertensiva (1,2 milioni) o artrite reumatoide (1 milione), pur restando meno impattanti confronto le bronco-pneumopatie croniche ostruttive (3,4 milioni) o patologie ischemiche cardiache (16 milioni). Fatta eccezione per il tumore del polmone (3,2 milioni DALYs), complessivamente le fratture osteoporotiche superano come causa di mortalità e morbilità qualsiasi altra tipologia di neoplasia ed in particolare circa il 60% è dovuto a fratture in siti anatomici diversi dall'anca, nonostante questa rappresenti la tipologia di frattura associata a conseguenze più severe (6).

Considerando che entro il 2050, in Europa non si assisterà ad un incremento marcato della popolazione ma piuttosto ad un ampliamento delle fasce di età più anziane (che nel 2035 si stima rappresenteranno il 56% degli uomini ed il 41% delle donne), il carico economico aumenterà sia a causa di una contrazione della porzione produttiva della popolazione (decremento fascia di età 24-64 anni), sia perché il numero di fratture osteoporotiche potrebbe addirittura quadruplicare (4,11,12). Queste stime sono robuste perché il gruppo di persone a cui si applicano è già nato.

In Italia, come riportato nel documento di indirizzo concernente "Una strategia di intervento per l'osteoporosi" (13) i dati dello studio ESPO (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis) condotto nel 2001 ed ottenuti con la valutazione ultrasonometrica calcaneare (QUS) su 16.000 pazienti, hanno evidenziato una prevalenza di osteoporosi tra le donne di 40-79 anni del 22,8% e di quasi il 50% nelle donne di età superiore ai 70 anni. Oltre i 50 anni di età, un uomo su cinque ed una donna su tre presenta una frattura osteoporotica, infine per gli uomini il rischio nel corso della vita nella stessa fascia di età di fratture osteoporotiche raggiunge il 27% ovvero è superiore al rischio di sviluppare un cancro alla prostata (11,3%) (14). Questi dati sono coerenti con quanto rilevato in Italia dall'indagine ISTAT "La salute e il ricorso ai servizi sanitari, anno 2013". Inoltre il documento riporta le stime dei costi in euro dell'osteoporosi per uomini e donne nel 2010 (Figura 1) (13).

Figura1. Costo in milioni di euro dell'osteoporosi in Italia

		Costo in Euro (milioni) dell'osteoporosi in Italia per uomini e donne per età.			
		Anno 2010			
Genere	Età	Costo per fratture primo anno	Costo per disabilità a lungo termine	Costo per la prevenzione delle fratture	Costo Totale
Donne	50-74	823,5	217,0	183,5	1.224,0
	75+	2.110,6	1.508,8	132,9	3.752,2
	Totale	2.934,1	1.725,8	316,4	4.976,3
Uomini	50-74	570,7	156,3	28,8	755,8
	75+	763,9	520,3	15,6	1.299,8
	Totale	1.334,5	676,6	44,4	2.055,5
Donne + Uomini	50-74	1.394,2	373,3	212,4	1.979,8
	75+	2.874,4	2.029,1	148,5	5.052,0
	Totale	4.268,6	2.402,4	360,8	7.031,8

fonte: Hernlund E. et al; Arch Osteoporos. 2013; 8:137; page 107-114, in Ministero della Salute: Una strategia di Intervento per l'osteoporosi; 2018

Secondo la IOF (Fondazione internazionale osteoporosi – International Osteoporosis Foundation), in Italia l'onere economico a carico del Sistema Sanitario associato alle fratture è stato di circa 9,4 miliardi di euro, e tra tutti i Paesi EU l'Italia è tra i paesi che destina la più alta percentuale di spesa destinata alle fratture da fragilità (15).

L'osteoporosi è tipicamente considerata una patologia dell'anziano le cui conseguenze hanno effetto sulla qualità di vita quando ormai l'individuo ormai si ritira dalla propria attività lavorativa, ma il 20% delle fratture avviene in età di prepensionamento. Nel 2017 i giorni di malattia richiesti dalle persone in età di prepensionamento colpite da frattura da fragilità ammontavano a 717.316 e, considerando che il numero di pazienti osteoporotici aumenti di almeno il 25% nei prossimi 20 anni, questo dato è destinato a incrementare (14,15).

Il dinamismo del tessuto osseo

Lo scheletro umano è un organo dinamico sottoposto ad un costante processo di rimaneggiamento: durante le fasi di sviluppo e di crescita dell'infanzia e dell'adolescenza, il carico e le forze meccaniche a cui il tessuto osseo è sottoposto modellano la sua forma determinandone la dimensione finale e la sua competenza; in aggiunta è sede di un continuo processo di rimodellamento che si protrae per tutta la vita. Una volta raggiunta la maturità, infatti, il rimodellamento osseo permette il riassorbimento di tessuto vecchio in equilibrio con la deposizione di tessuto neoformato, questo processo non modifica la forma e la dimensione delle ossa, ma permette una totale rigenerazione del suo tessuto ogni 10 anni (16–22).

Oltre a svolgere funzioni strutturali che permettono di muoversi, respirare e proteggere gli organi interni, tra cui il midollo osseo, lo scheletro ricopre anche funzioni metaboliche: è la sede di deposito di minerali tra i quali calcio, fosforo e carbonato (16).

Le ossa dello scheletro sono suddivise in ossa piatte assiali (ad es. vertebre) e lunghe appendicolari (ad es. femore). Il tessuto che le compone consiste in cellule ossee specializzate, una matrice di tessuto connettivale in cui vengono depositati calcio e fosfato sotto forma di idrossiapatite e cavità in cui si trova midollo osseo. Il tessuto osseo è organizzato in due componenti strutturali combinate tra di loro:

- ✓ osso compatto o corticale: rappresenta l'75% dello scheletro umano; è denso e compatto, costituisce il guscio esterno delle ossa conferendo resistenza meccanica;
- ✓ osso spongioso o trabecolare: presente nella porzione interna dei corpi vertebrali, nelle estremità delle ossa lunghe e nelle ossa della pelvi, rappresenta il restante 25% dello scheletro umano. È organizzato come una serie di sottili travi (trabecole) orientate in modo da rispondere alle sollecitazioni meccaniche e contribuire al supporto meccanico. È metabolicamente più attivo confronto l'osso compatto (16).

Il processo di rimodellamento osseo è un ciclo il cui obiettivo è limitare l'accumulo di tessuto osseo vecchio o riparare danni o fratture. Il ciclo è costituito da una fase di riassorbimento della matrice svolta da cellule chiamate osteoclasti, seguita da una fase di deposizione di nuova matrice eseguita da cellule chiamate osteoblasti. In uno scheletro adulto sano, osteoclasti ed osteoblasti costituiscono un'unità funzionale chiamata Unità Multicellulare Ossea (in inglese Bone Multicellular Unit), queste unità comprendono un gruppo di osteoclasti in testa ed un gruppo di osteoblasti in coda che nell'osso spongioso si spostano lungo la superficie delle trabecole ossee scavando e depositando nuovo tessuto osseo (23,24).

Lo sbilanciamento a favore dell'attività riassorbitiva o una riduzione della deposizione di nuova matrice favoriscono la rarefazione delle trabecole ossee rappresentando la base per lo sviluppo di osteopenia ed osteoporosi (17).

Esistono diverse forme di osteoporosi, sinteticamente si distinguono due classi: osteoporosi primaria ed osteoporosi secondaria.

Osteoporosi Primaria

L'osteoporosi primaria o idiopatica viene distinta in forma postmenopausale (TIPO 1), senile (TIPO 2) e giovanile che non verrà affrontata.

La prima è legata al calo degli ormoni estrogeni che avviene con la menopausa, coinvolgendo dal 5 al 29% delle donne in questa fase della vita. Coinvolge maggiormente l'osso trabecolare mentre vi è un risparmio della corticale, di conseguenza le ossa più colpite sono le vertebre e quelle dell'avambraccio (25,26).

Invece, l'osteoporosi senile colpisce entrambi i sessi e coinvolge circa il 6% della popolazione al di sopra dei 75 anni. In questo caso è coinvolto tanto l'osso trabecolare quanto quello corticale. Frequenti sono le fratture a carico del collo del femore, dell'omero prossimale, della tibia e della pelvi (26).

L'osteoporosi primaria è la forma più comune nelle donne, mentre nell'uomo rappresenta il 40% dei casi (25).

Osteoporosi Secondaria

Le forme secondarie di osteoporosi sono tutte quelle che derivano dalla presenza di una differente malattia o dall'uso di determinati farmaci. Mentre in alcuni casi è noto il meccanismo causale, per talune forme l'eziopatogenesi è tutt'ora sconosciuta. Le condizioni che possono determinare lo sviluppo di osteoporosi secondaria sono: malattie metaboliche, tra cui morbo di Cushing, ipertiroidismo ipogonadismo e diabete; malattie croniche, tra cui scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva e alcune patologie gastrointestinali, in particolare morbo di Crohn e celiachia. Anche alcuni farmaci possono ridurre la qualità dell'osso, primi fra tutti i cortisonici, ma anche antitumorali, antiepilettici ed immunosoppressori (26).

I fattori di rischio

Consultando Uptodate (<https://www.uptodate.com>) il gruppo di lavoro ha individuato 17 fattori di rischio (di cui 6 non evitabili e 11 evitabili), escludendo patologie predisponenti (es: diabete, ipogonadismo, artrite reumatoide).

Fattori di rischio non evitabili

I fattori di rischio non evitabili comprendono tutte quelle condizioni predisponenti all'osteoporosi su cui tuttavia non è possibile intervenire. A differenza dei fattori di rischio evitabili quindi non potranno essere ridotti ma si potrà solamente prendere atto della loro presenza per individuare i soggetti a maggior rischio. Tali fattori comprendono: età, sesso, genetica, etnia, familiarità per fratture nei parenti di primo grado, anamnesi per fratture o cadute avvenute nell'anno precedente.

- ✓ Età: sebbene l'osteoporosi possa colpire qualunque età, è molto più frequente nelle persone anziane che in quelle giovani, tanto da venire considerata una malattia tipica dell'invecchiamento. Infatti, la distribuzione della densità minerale ossea (BMD) nella popolazione giovane-adulta è normale e la perdita di massa ossea avviene con l'avanzare dell'età (27). Approssimativamente nella fascia di età 50-84, secondo i criteri OMS, il 6% degli uomini ed il 21% delle donne sono classificate come

osteoporotici, la prevalenza nelle donne di età superiore ai 50 anni è circa 3-4 superiore a quella degli uomini (4). A partire dalla terza decade di vita, appena dopo il raggiungimento del picco di massa ossea, si assiste ad un normale processo di riduzione della massa ossea che può arrivare al 50% nelle vertebre e al 25-30% nelle ossa lunghe nell'età compresa tra 60 e 70 anni e che si verifica in entrambi i generi indipendentemente dai livelli di estrogeni o androgeni (28). Le età considerate a rischio nelle donne sono quelle superiori ai 50 anni, a partire da questa età si assiste ad un aumento del 13% annuo del rischio di fratture nelle donne (OR: 1.13, IC 95%: 1.11 - 1.15, P value: <0.01). Per gli uomini invece il rischio aumenta più tardivamente: a partire dai 70 anni infatti aumenta di circa il 50% rispetto alle età inferiori (OR 1.52, IC 95%: 1.11 - 2.08, P value: 0.01) (29,30).

- ✓ Sesso: complessivamente le donne hanno un rischio di frattura di due volte superiore in confronto gli uomini (4). Le donne presentano un maggior rischio di osteoporosi per diverse ragioni tra queste la riduzione dei livelli di ormoni estrogeni che avviene con la menopausa. Tali ormoni esercitano un'azione trofica sulle ossa e il loro calo dopo la menopausa fa venir meno tale effetto benefico favorendo uno sbilanciamento del processo di rimodellamento osseo (31). Nelle donne in post-menopausa però non tutta la percentuale di massa ossea persa è attribuibile alla deficienza di estrogeni, una componente significativa è indipendente dagli estrogeni ed è correlata al processo di invecchiamento: nel periodo compreso tra la menopausa e i 75 anni di età le donne perdono circa il 22% della propria massa ossea e si stima che il 13,3% sia dovuto all'invecchiamento mentre solo il 7,7% alla deprivazione estrogenica (32). Essendo, tra l'altro, le donne più longeve degli uomini questo processo può protrarsi più a lungo. In secondo luogo lo scheletro della donna è mediamente più sottile di quello maschile, determinando un ulteriore svantaggio (33).
- ✓ Genetica e familiarità: non è ancora stata individuata una specifica associazione tra pattern genetico e predisposizione all'osteoporosi. Allo stesso modo non esistono studi che associno specifici pattern genetici a modifiche nel rischio di sviluppo di osteoporosi o a quello di fratture. Tuttavia vanno considerati a rischio tutti quei soggetti che presentino un parente di primo grado osteoporotico o che abbia subito una frattura da fragilità. Nelle donne il rischio aumenta dell'80%, negli uomini invece del 30%. (Uomini: OR: 1.30, IC 95%: 1.00 - 1.69, P value: 0.05. Donne: OR: 1.80, IC 95%: 1.20 - 2.70, P value: <0.05) (29,34).
- ✓ Etnia: le popolazioni caucasiche e asiatiche presentano una massa ossea ridotta rispetto a quelle africane o ispaniche che presentano pertanto un rischio ridotto di osteoporosi e fratture da fragilità. Il rischio ridotto è di circa il 30% per gli uomini e addirittura del 60% nelle donne (Uomini: OR: 0.69, IC 95%: 0.57 - 0.85; P value: 0.01; Donne: OR: 0.41, IC 95%: 0.24 - 0.70, P value: <0.01) (29,30).
- ✓ Storia clinica: pazienti con pregresse fratture o cadute presentano un elevato rischio di osteoporosi. Le fratture avvenute in seguito a minimi traumatismi sono infatti segno indicativo di osteoporosi e aumentano il rischio di ulteriori fratture da fragilità del 100% negli uomini e dell'80% nelle donne (Uomini: OR: 2.08, IC 95% 1.57 - 2.77, P

value: 0.01; Donne: OR: 1.40, IC 95%: 1.60 – 1.90 P value <0.05). L'immobilità derivante dal decorso della frattura è un ulteriore fattore di rischio per la riduzione della massa ossea e quindi per l'osteoporosi. Allo stesso modo le cadute, anche se non esitanti in una frattura, sono un fattore di rischio per la patologia (uomini OR 2.11, IC 95%: 1.44 - 3.10, P value: 0.01; Donne: OR: 1.40, IC 95%: 1.00 – 2.10). Infatti, chi sperimenta una caduta in età avanzata tenderà a ridurre la propria mobilità innescando un circolo vizioso. Inoltre, un soggetto che presenti una caduta accidentale potrà facilmente presentarne delle altre, talvolta con esiti più gravi (35). Infine, in letteratura viene riportata una forte associazione tra presenza di fratture osteoporotiche nei parenti di primo grado e rischio di osteoporosi (Uomini OR= 1.30, IC 95% 1.00 -1.69, P value=0.05; Donne RR=1.8, IC 95% 1.20 – 2.70, P value<0.05) (29,34).

Fattori di rischio evitabili

I fattori di rischio evitabili sono legati a stili di vita o abitudini alimentari e possono pertanto essere modificati. I più importanti fattori di rischio modificabili comprendono: bassa densità ossea (BMD), basso picco di massa ossea, basso indice di massa corporea, inattività fisica, abuso di alcool o tabacco, carenza di calcio o vitamina D, eccesso di vitamina A, eccessivo consumo di latte e uso di bevande zuccherine.

- ✓ **Ridotta densità ossea (BMD):** la densità minerale ossea è definita come il quantitativo di matrice minerale per centimetro cubo di osso (grammi di idrossiapatite per cm³). La Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) è l'indagine diagnostica utilizzata per misurare la densità minerale ossea. Questo studio può avvalersi di diverse tecnologie tra le quali: la QCT o pQCT (tomografia quantitativa computerizzata - tomografia quantitativa computerizzata periferica) che permette di misurare il volume medio di densità minerale di tessuto osseo, oppure DXA o DEXA (Assorbimetria a raggi X a doppia energia - Dual-energy X-ray Absorptiometry) un esame radiografico che sfrutta raggi X a bassissime dosi. Infine la QUS (ultrasonografia quantitativa – quantitative ultrasound) che non sfrutta radiazioni ionizzanti. La DEXA o DXA e la QUS consentono uno studio bidimensionale della struttura ossea e quindi di ottenere l'area di densità minerale ossea (grammi di idrossiapatite per cm²). Il risultato dell'esame è espresso tramite un parametro definito T-score che rappresenta la differenza tra il valore in esame e quello di riferimento, ovvero quello di soggetti dello stesso sesso di età compresa tra 20 e 30 anni (età in cui si raggiunge la massima densità ossea). Questa differenza viene espressa in deviazioni standard (standard deviation – SD), cioè appunto di quante unità il valore misurato si discosta dal valore medio di riferimento. I valori compresi tra +1 e -1 SD rappresentano la normalità, mentre tra -1 e -2,5 SD si parla di osteopenia una condizione parafisiologica caratterizzata da una modesta riduzione della densità ossea che, se non trattata, può evolvere in osteoporosi franca. Infine, valori di T-Score minori o uguali a -2,5 SD definiscono un quadro di osteoporosi (36).

L'aumento del rischio associato ad una riduzione del T score di un punto, calcolata a livello del collo femorale è del 160%. (RR: 2.60, IC 95% 2.00-3.50, P value <0.05) (35).

- ✓ Basso picco di massa ossea (PMB): il picco di massa ossea rappresenta la massima massa ossea raggiunta durante la vita. Non è ancora del tutto chiaro quando il PMB venga raggiunto, ma molto probabilmente durante la terza decade di vita sia per le donne che per gli uomini (31), da questo momento in poi si assiste ad una graduale riduzione di tale valore che può ridursi del 25-30% tra i 60 e i 70 anni. L'uomo ha un picco di massa ossea, in qualsiasi sito osseo, pari al 12-25% in più a confronto con le donne, fatta eccezione per la colonna vertebrale (2,5%). Una volta raggiunto il PMB inizia la progressiva perdita di massa ossea correlata al processo di invecchiamento (age-related bone loss), che si calcola avvenga con un tasso <0,4% annuo sia nell'uomo che nella donna in premenopausa, ma che nei primi anni di menopausa può anche triplicare (33). Esistono in letteratura interventi mirati a massimizzare il raggiungimento del PMB implementati nella popolazione pre-adolescenziale, ma esulano dalla popolazione a cui le UPO SoGuD Guidelines fanno riferimento. Mentre, nella popolazione adulta gli interventi, più che essere rivolti al raggiungimento di un adeguato/elevato PMB, mirano a contenere la perdita della massa ossea correlata all'età (37).

Questo parametro influisce sul rischio di sviluppare osteoporosi in quanto partendo infatti da valori di densità ossea più elevati anche i normali fenomeni di riassorbimento permetteranno di mantenere una maggior massa ossea.

- ✓ Basso indice di massa corporea (Body mass index BMI): l'indice di massa corporea è un parametro biometrico che valuta il peso corporeo in relazione all'altezza ed è correlato al quantitativo di tessuto adiposo. Soggetti di costituzione minuta avranno anche massa ossea minore rispetto a quelli più robusti. I soggetti con un BMI inferiore a 20 Kg/m² hanno infatti un rischio di frattura d'anca due volte superiore rispetto a soggetti con un BMI di 25 Kg/m² (38,39).

Un basso indice di massa corporea si associa ad un aumento del rischio di frattura da fragilità del 12% negli uomini e del 130% nelle donne (Uomini: OR: 1.12, IC 95%: 1.04 - 1.20; P value 0.01. Donne: RR 2.30, IC 95%: 1.50-3.30, P value <0.05) (29,40).

- ✓ Inattività fisica: la scarsa attività fisica può essere conseguenza di allettamento prolungato, ridotta mobilità a causa della malattia o semplicemente di sedentarietà. L'inattività fisica favorisce la perdita di massa ossea, inoltre soggetti scarsamente mobili saranno anche scarsamente esposti al sole. Quest'ultima condizione comporta un basso livello ematico di vitamina D, a sua volta fattore di rischio per l'osteoporosi (39).

Una scarsa attività fisica aumenta il rischio di fratture del 130% negli uomini e del 64% nelle donne (Uomini: HR: 2.31, IC 95%: 1.39-3.85, P value: <0.05; Donne: OR: 1.64, IC 95%: 1.24-2.17; P value: <0.01) (30,41).

- ✓ Abuso di alcool: l'abuso di alcool può interferire con la formazione di nuovo tessuto osseo, ed aumentare il rischio di cadute e fratture. Nei casi più gravi di abuso sembra anche ridursi il quantitativo di calcio introdotto tramite la dieta. L'aumento del rischio

di fratture è di circa il 40% in entrambi i sessi. (RR: 1.39, IC 95%: 1.08-1.79, P value: <0.05) (42).

Al contrario un modesto consumo di alcolici (due bicchieri di vino o due birre piccole al giorno) non danneggia la salute dello scheletro (43).

- ✓ Fumo di sigaretta: il fumo di sigaretta interferisce in vari modi con il metabolismo osseo: alcune delle sostanze contenute hanno un effetto tossico diretto sulle cellule responsabili della formazione del tessuto osseo, gli osteoblasti. Il fumo può inoltre influire sull'assorbimento intestinale del calcio. L'aumento del rischio di fratture osteoporotiche è del 15 – 35 %, in particolare a livello dell'anca (44). Secondo alcuni studi l'aumento del rischio sarebbe ancor maggiore: 49% negli uomini e 133 % nelle donne. (Uomini: OR: 1.49, IC 95%: 1.29 - 1.72; P value: 0.01; Donne: OR: 2.33; IC 95%: 1.71 - 3.18; P value: <0.01) (29) (30).
- ✓ Carenza di calcio: Un adeguato apporto di calcio è fondamentale per la buona salute dello scheletro a qualunque età: nei giovani permette il raggiungimento di un elevato picco di massa ossea e negli adulti permette il mantenimento di una buona mineralizzazione ossea. Anche se in tempi recenti numerosi studi sembrerebbero mettere in dubbio questo principio risultano in gran parte gravati da diversi errori metodologici, pertanto la grande maggioranza dei professionisti del settore raccomanda comunque un'adeguata introduzione di calcio tramite la dieta (39).
- ✓ Carenza di vitamina D: La vitamina D è fondamentale per il normale metabolismo osseo in quanto permette l'assorbimento del calcio presente negli alimenti. Tale assorbimento, che avviene a livello intestinale, è infatti possibile solamente in presenza di vitamina D. Una carenza di vitamina D porterà l'organismo a mobilitare le scorte endogene di calcio. Si assisterà quindi ad un importante riassorbimento osseo, principale sede di accumulo di questo minerale (39,45).
- ✓ Eccesso di vitamina A: alcuni studi hanno dimostrato come un eccessivo introito di vitamina A, per lo più causato da uso scorretto di integratori, conduca ad una alterazione del metabolismo osseo. Questa alterazione si traduce in un eccessivo riassorbimento osseo a fronte di una riduzione della deposizione di nuova matrice ossea. Questo processo aumenta il rischio di fratture tanto negli uomini quanto nelle donne. (Uomini: RR: 2.47, IC 95%: 1.15 - 5.28, P value <0.05; Donne: RR: 2.52, IC 95%: 1.48 - 4.31, P value < 0.05) (46,47).
- ✓ Eccessivo consumo di latte: sulla base di recenti evidenze si discute riguardo un effetto dose-risposta, come per il consumo di alcol, tra consumo di latte e mortalità per tutte le cause, malattie cardiovascolari, neoplasie e fratture. Va sottolineato che, come per il consumo di alcoolici, un consumo moderato di latte e prodotti caseari sia auspicabile, tanto da poter ridurre i costi di ospedalizzazione correlati all'osteoporosi del 20%, ma un eccessivo consumo di latte può condurre ad un aumento del rischio di fratture e in alcuni casi anche di morte. Nelle donne che consumano più di 600 g di latte al giorno (circa 3 bicchieri) si assiste ad un aumento del rischio di fratture di anca del 60% rispetto a quelle che ne consumano meno di 200g. Lo stesso non accade negli

uomini, dove il rischio aumenta di solo un 1% (Uomini: HR: 1.01, IC 95%: 0.85 - 1.20, Donne HR: 1.01, IC 95%: 0.85 - 1.20) (48–50).

- ✓ **Eccessivo consumo di bevande zuccherate:** di recente diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra l'eccessivo uso di bevande zuccherate ed un aumento dell'incidenza delle fratture da fragilità. I meccanismi alla base del fenomeno non sono ancora ben definiti, ma si pensa che gli zuccheri semplici possano interferire con il normale metabolismo osseo. Al contempo anche la caffeina, spesso presente in queste bevande, va ad alterare l'assorbimento intestinale di calcio. Pertanto le donne che consumano di più di una lattina al giorno di bevande zuccherate, rispetto a quelle che non ne consumano affatto, presentano un rischio di fratture di anca superiore del 42% (RR: 1.42, IC 95%: 1.15, 1.74, P value < 0.001) (51).

*Complessivamente tra i fattori di rischio individuati dal gruppo di lavoro **UPO SoGuD Prevention** ed affrontati dalle linee guida risultate eleggibili e di qualità, si individuano come aree carenti di raccomandazioni:*

- ✓ **Picco di massa ossea (PMB):** Nelle linee guida selezionate tramite la metodologia **UPO SoGuD**, comunque non è stato individuato nessun riferimento esplicito o espresso in termini di misure di associazione tra gli interventi proposti ed il PMB.
- ✓ **Elevato consumo di latte:** il rischio connesso all'elevato consumo di latte definito come consumo >200g/die pubblicato nello studio Michaëlsson K "Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies" (52), non è stato valutato dalle linee guida incluse in questo contesto, perché pubblicato successivamente alle stesse. Ulteriori studi sarebbero necessari.
- ✓ **In relazione al consumo di bevande zuccherate ed elevato consumo di Vitamina A:** il gruppo di lavoro ha individuato almeno una raccomandazione, ma il panel di esperti ha giudicato insufficiente la rilevanza nei confronti dei professionisti della salute e di scarsa priorità.

*In accordo con quanto affermato dagli autori di UpToDate tra i **fattori di rischio non evitabili**, non sono disponibili raccomandazioni relative ai **fattori genetici**: negli anni sono stati individuati numerosi loci genetici (approssimativamente 80) che influenzano il BMD, ma solo una piccola percentuale della varianza totale del BMD è spiegabile dalle varianti genetiche individuali e, ad oggi, non esistono studi genomici di associazione tra fratture e perdita di densità minerale ossea; inoltre non è ancora noto se gli stessi geni che determinano il BMD influenzino anche il tasso di perdita ossea (31).*

Raccomandazioni UPO per la valutazione del rischio di osteoporosi primaria e del rischio di fratture finalizzate agli interventi di prevenzione primaria indirizzate ai Professionisti della salute

Razionale

La diagnosi di osteoporosi è definita da un valore di densità minerale ossea (Bone Mineral Density-BMD), misurato tramite Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), di almeno 2,5 deviazioni standard (T-score $\leq -2,5$) al di sotto del valore medio della popolazione giovane adulta di riferimento. La presenza di una o più documentate fratture da fragilità, in associazione a questo risultato, individuano un grado di osteoporosi severa o stabilita [\(05.01\)](#). È possibile applicare gli stessi valori di cut-off di BMD per la diagnosi di osteoporosi sia nelle donne che negli uomini, poiché il rischio di fratture calcolato per ogni dato valore di BMD misurato al collo del femore e stratificato per età è stimato essere simile in entrambi i generi [\(05.03; 05.36\)](#): il range dei valori di riferimento derivano dalla Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) condotta in donne caucasiche di età compresa tra i 20-29 anni [\(05.01\)](#).

Non è presente, ad oggi, una strategia universalmente accettata di screening per identificare le persone a rischio di osteoporosi (53) e di conseguenza risulta opportuno, al fine di identificare nella popolazione generale i soggetti che possano beneficiare di un intervento di prevenzione primaria mirato all'osteoporosi primaria, escludere i nuovi casi e coloro che abbiano già ricevuto una diagnosi di osteoporosi secondaria.

Nonostante esuli dall'ambito della prevenzione primaria, nei soggetti con diagnosi definitiva di osteoporosi secondaria, il gruppo di lavoro UPO SoGuD ritiene che la gestione del paziente debba avvenire tramite un percorso specialistico integrato.

In caso contrario, se esclusa la diagnosi di osteoporosi secondaria, per i pazienti affetti da osteoporosi primaria si ritiene sia necessario verificare se stiano ricevendo un trattamento adeguato: in caso negativo queste tipologie di pazienti dovrebbero essere inviati a uno specialista geriatra o ad un centro specializzato nella salute ossea, in base ai bisogni individuali e qualora ci siano difficoltà ad accedere alle risorse più appropriate o sia necessario il parere di esperti [\(01.07\)](#), ricordando che l'alendronato rappresenta il farmaco con miglior costo-efficacia [\(05.44\)](#). Se, invece, il trattamento risultasse essere adeguato offrire supporto educativo e psicologico ed eseguire la valutazione multidimensionale del rischio di cadute rappresentano i due interventi raccomandati e propedeutici alla programmazione di un piano di follow-up [\(01.10; 01.31; 02.90; 04.03; 04.40; 04.41; 05.14\)](#).

Identificazione dei soggetti a rischio

In assenza di una politica di screening è raccomandato misurare il rischio di osteoporosi utilizzando una strategia case-finding [\(05.42\)](#), dove sono da considerarsi a rischio di osteoporosi tutte le donne in età post-menopausale e gli uomini di età superiore ai 50 anni [\(01.08\)](#). Per cui la valutazione iniziale per

individuare i soggetti che potrebbero beneficiare degli interventi di prevenzione primaria, dovrebbe consistere in anamnesi ed esame obiettivo [\(01.05\)](#) al fine di individuare la presenza di fattori di rischio clinico per osteoporosi.

Sono comunque da ritenersi a rischio di osteoporosi anche coloro con pregressa frattura da fragilità [\(05.42\)](#), perché sebbene osteoporosi e fratture da fragilità non siano necessariamente dipendenti, tuttavia, nella logica della prevenzione primaria dell'osteoporosi idiopatica i due concetti vanno affrontati insieme.

Le seguenti popolazioni sono quindi da considerarsi a rischio di frattura e/o di osteoporosi ed è per loro raccomandato considerare di misurarne il rischio:

- A.** tutte le donne di età maggiore o uguale a 65 anni e tutti gli uomini di età maggiore o uguale a 75 anni [\(03.01\)](#);
- B.** tutte le donne di età inferiore ai 65 anni e tutti gli uomini di età inferiore ai 75 anni, in presenza di almeno un fattore di rischio maggiore [\(03.01; 01.03; 05.43\)](#);
- C.** le donne in post-menopausale o gli uomini in età compresa tra 65-75 anni che presentano un calo della propria altezza ≥ 4 cm o cifosi [\(05.09\)](#);
- D.** Invece, nelle persone di età inferiore ai 50 anni in assenza di fattori di rischio maggiori, la probabilità di essere ad alto rischio di frattura è bassa, per cui la valutazione del rischio di fratture non è da eseguire di routine [\(03.02\)](#).

Fattori di rischio maggiori

- ✓ Presenza di pregresse fratture da fragilità [\(03.01; 03.02; 04.01; 05.42\)](#): se le fratture sono maggiori o multiple, o conseguenti a traumi minimi (come una caduta dalla posizione ortostatica o da un'altezza a questa inferiore) [\(01.01\)](#); o nel caso di frattura vertebrale da compressione in assenza di traumi significativi [\(01.02\)](#).
- ✓ Terapia con glucocorticoidi orali o sistemici in uso corrente o recente e frequente [\(03.01\)](#); se ad alte dosi ($\geq 7,5$ mg/die di prednisolone o equivalenti per almeno 3 mesi) [\(03.09\)](#).
- ✓ Presenza di menopausa precoce non trattata in donne di età superiore ai 50 anni [\(03.02; 02.03\)](#).

Altri fattori di rischio

- ✓ Anamnesi positiva di cadute [\(03.01\)](#); anamnesi familiare positiva per fratture dell'anca o per osteoporosi [\(03.01; 02.02\)](#);
- ✓ Presenza di cause secondarie di osteoporosi [\(03.01\)](#);
- ✓ Presenza di un indice di massa corporea (BMI) basso inferiore a $18,5 \text{ kg/m}^2$ [\(03.01\)](#) o in persone di età superiore ai 50 anni con BMI minore di 20 kg/m^2 soprattutto se associato ad altri fattori di rischio [\(02.08\)](#);
- ✓ Abitudine al fumo, in particolare in presenza di ulteriori fattori di rischio [\(03.01; 02.09\)](#);
- ✓ Eccessivo consumo di alcool, in Italia i livelli di riferimento sono di 14 unità/settimana negli uomini e 10,5 unità settimana nelle donne [\(03.01; 02.05\)](#). 1 unità alcolica (UA)

corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml) di gradazione alcolica 4,5°, o un bicchiere di vino (125 ml) di gradazione alcolica 12°, o un bicchierino di liquore (40 ml) di gradazione alcolica 40° (54).

Percorso diagnostico

È preferibile calcolare il rischio di frattura a 10 anni tramite lo score *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), anche in assenza di un valore di densità ossea; la letteratura indica come strumento alternativo lo score QFracture ma si deve tenere in considerazione che è stato sviluppato per la popolazione del Regno Unito ([03.04](#); [02.31](#); [05.08](#)).

Secondo la IOF il rischio di frattura dovrebbe essere espresso in termini di rischio assoluto (i.e. la probabilità di frattura in un periodo di 10 anni), perché considera l'età anagrafica, l'aspettativa di vita ed il rischio relativo attuale; inoltre il periodo di 10 anni comprende la durata del trattamento iniziale ed i benefici che possono persistere anche a trattamento interrotto ([05.07](#); [04.09](#)), in cui l'alendronato, come sopra riportato, rappresenta il farmaco con miglior costo-efficacia ([05.44](#)).

I tools per la valutazione del rischio possono avere dei limiti perché non considerano fattori che potrebbero modificare in un senso o nell'altro il rischio predetto a 10 anni, come nelle seguenti circostanze ([03.12](#)):

- ✓ il setting, come vivere in case di cura ([03.12](#));
- ✓ terapie che potrebbero alterare il metabolismo osseo (anticonvulsivanti, inibitori del re-uptake della serotonina, tiazolidinedioni, inibitori di pompa protonica e farmaci anti-retrovirali) ([03.12](#));
- ✓ nel caso la valutazione del rischio venga condotta in persone di età superiore agli 80 anni, sussiste la possibilità che lo strumento sottostimi il rischio di fratture a breve termine ([02.08](#));
- ✓ In presenza di fratture multiple: fratture multiple dell'anca o vertebrali conferiscono un rischio maggiore confronto quelle in altri siti anatomici ([04.14](#); [03.11](#));
- ✓ elevato consumo di alcol, terapia orale o sistemica ad alte dosi di glucorticoidi (prednisolone >7,5 mg/die per ≥3 mesi o equivalenti), presenza di cause di osteoporosi secondaria ([03.11](#));

Per aumentare la sensibilità degli strumenti clinici di valutazione del rischio di fratture, senza sacrificare la specificità, è consigliato almeno includere negli algoritmi di selezione dei casi: età dell'assistito, calcolo del BMI, storia anamnestica di pregresse fratture, storia familiare di frattura d'anca, abitudine al fumo, terapia a base di glucocorticoidi, consumo di alcolici, artrite reumatoide e diabete ([05.06](#); [04.09](#)); limitando così l'uso combinato dei tools di valutazione del rischio associati alla misurazione del BMD a popolazioni mirate ([05.06](#)).

Se il rischio di frattura calcolato indipendentemente dal BMD risultasse essere superiore al 10% o dovesse individuare soggetti candidabili per un determinato trattamento, allora il BMD deve essere misurato e, sulla base del suo valore, il rischio di frattura ricalcolato tramite il FRAX ([03.07](#); [02.32](#); [02.04](#)).

Se il rischio calcolato utilizzando lo score FRAX individua un rischio di frattura basso il paziente è candidabile all'intervento di prevenzione primaria.

I principali snodi decisionali del percorso diagnostico sono esplicitati in Figura 2.

Diagnosi di osteoporosi

L'OMS e l'IOF raccomandano come tecnologia di riferimento per la diagnosi di osteoporosi la Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) eseguita a livello del collo del femore ([01.05](#); [05.01](#)). Per questa indagine diagnostica, che permette di misurare la densità minerale ossea (BMD), si devono indagare almeno 2 siti scheletrici includendo la colonna vertebrale lombare e l'anca, a meno che questi siti risultino non valutabili, per esempio a causa della presenza di protesi ([01.04](#)), o in pazienti over 65 nei quali la densitometria lombare è spesso inaccurata ([06.12](#)). È altresì raccomandato non misurare di routine il BMD senza prima aver valutato il rischio fratture utilizzando il FRAX o il QFracture ([03.06](#)).

Le radiografie del torace e della colonna vertebrale lombare sono utili per individuare fratture vertebrali pregresse ([01.05](#); [06.11](#)), ma non applicabili per la prevenzione primaria.

La QUS (bone quantitative ultrasound) è raccomandata per indagini epidemiologiche e come esame di screening di primo livello, perché economica e priva di radiazioni ionizzanti. Questo esame è un buon predittore di fratture osteoporotiche ma risulta inferiore se confrontato con la valutazione del BMD a livello del collo del femore. Inoltre nella pratica clinica può essere utile associare questo esame con la valutazione dei fattori di rischio per stimare il rischio di fratture ([06.13](#)).

La valutazione della qualità ossea (tramite QCT e pQCT) non è indicata nella routine clinica mentre è indicata in condizioni particolari e in alcuni setting di ricerca. ([06.05](#)).

I marcatori biochimici non dovrebbero essere utilizzati per la misurazione del rischio di fratture ([02.33](#)), ma esami ematochimici di primo e secondo livello sono indicati per escludere forme secondarie di osteoporosi ([01.05](#); [06.06](#)). I marker di turn-over ossei, che sono utilizzati per quantificare il processo di rimodellamento osseo, non possono essere utilizzati per la diagnosi di osteoporosi o nella routine clinica, mentre sono indicati per la valutazione del rischio di fratture nel monitoraggio terapeutico ([06.08](#)). Quindi il loro uso per la valutazione del rischio di osteoporosi primaria in persone che potrebbero beneficiare degli interventi di prevenzione primaria non risulta giustificato ([06.08](#)).

Il rischio di fratture aumenta approssimativamente di 2 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore di densità minerale ossea (BMD) ([05.01](#)), gli individui con un valore di T-Score $\leq -2,5$ ottenuto a livello della colonna vertebrale lombare o complessivamente dell'anca dovrebbero essere considerati almeno a rischio moderato ([04.13](#)) ed indagati per forme di osteoporosi secondaria, prima di intraprendere qualsiasi trattamento di tipo farmacologico.

Soggetti osteopenici

Un valore di T-Score compreso tra -1 e -2,5 SD definisce una condizione di osteopenia. In questa circostanza, al fine di escludere eziologie secondarie ed identificare coloro che invece devono essere indirizzati verso un percorso specialistico integrato, è indicata l'esecuzione di esami ematochimici come precedentemente esposto. Se confermata una forma di osteopenia primitiva si ritiene sia

necessario verificare se stiano ricevendo un trattamento adeguato. Si deve però considerare che l'efficacia del trattamento farmacologico è incerta e le indicazioni al trattamento variano tra le nazioni sulla base di modelli costo-efficacia, priorità sanitarie e costo del trattamento: la Fondazione Nazionale Osteoporosi americana (National Osteoporosis Foundation – NOF) raccomanda che la terapia farmacologica venga iniziata in pazienti osteopenici con un rischio di frattura a 10 anni pari almeno al 20% per le fratture maggiori e 3% per le fratture d'anca, in Italia è inoltre necessario fare riferimento ai criteri di rimborsabilità definiti dalla Nota AIFA 79. Una dissertazione sulla terapia farmacologica, seppur prevista in ambito di prevenzione primaria, esula dagli scopi di questo lavoro, per questo motivo il Gruppo di lavoro UPO SoGuD ritiene sia sufficiente raccomandare ai professionisti della salute di valutare caso per caso, nei soggetti con valori di T-Score compatibili con diagnosi di osteopenia, se sussista la necessità di un trattamento farmacologico. In tutti coloro che non presentano valori di T-Score compatibili con osteopenia è raccomandato promuovere interventi di Lifestyle Medicine e l'integrazione con supplementazioni.

Forme secondarie di osteoporosi

Nel caso in cui il paziente sia ritenuto essere ad alto rischio di fratture osteoporotiche [\(01.02\)](#) sulla base di un di T-Score $\leq -2,5$ ottenuto a livello della colonna vertebrale lombare o complessivamente dell'anca [\(04.13\)](#), prima di inviare il paziente da uno specialista geriatra o ad un centro specializzato nella salute ossea, in base ai bisogni individuali e qualora ci siano difficoltà ad accedere alle risorse più appropriate o sia necessario il parere di esperti [\(01.07\)](#), sono indicati esami ematochimici con l'obiettivo di escludere le forme di osteoporosi secondaria [\(01.05; 06.06\)](#): gli esami raccomandati in Italia sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Esami ematochimici raccomandati in Italia per escludere forme di osteoporosi secondaria (25)

Esami di primo livello	Esami di secondo livello
Emocromo	Vitamina D
Velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES)	Ormone tireotropo (TSH)
Calcio sierico (corretto per albuminemia)	Paratormone (PTH)
Fosfato sierico	Calcio ionizzato
Elettroforesi delle proteine sieriche	Anticorpi anti transglutamminasi
Creatinina sierica	Cortisolo libero urinario, Cortisolo sierico dopo soppressione con 1 mg di desametasone
Fosfatasi alcalina	Testosterone sierico e globulina legante ormoni sessuali (SHBG) - solo negli uomini
Calcio urinario (Raccolta nelle 24 ore)	Catene leggere libere
	Triptasi sierica (oppure N-metilistamina urinaria)
	Ferritinemia
	Catene libere Kappa e Lambda

	Biopsia del midollo osseo e biopsia della cresta iliaca non decalcificata con doppia marcatura con tetracicline solo quando i test biochimici e strumentali risultano inconcludenti
--	---

I marker di turn-over ossei, che sono utilizzati per quantificare il processo di rimodellamento osseo, non possono essere utilizzati per la diagnosi di osteoporosi o nella routine clinica: sono indicati per la valutazione del rischio di fratture nel monitoraggio terapeutico [\(06.08\)](#) e limitatamente a pazienti selezionati sulla base della valutazione clinica con l'obiettivo di escludere le forme secondarie di osteoporosi [\(04.04\)](#).

La valutazione di routine dei polimorfismi genetici non è indicata come pratica per la valutazione del rischio di osteoporosi primaria nel contesto della prevenzione primaria e non è raccomandata per il calcolo del rischio di fratture né per indirizzare la strategia di trattamento [\(06.09\)](#), gli esperti italiani la raccomandano solo in caso di sospetto di patologie monogeniche [\(06.10\)](#).

In caso di diagnosi di osteoporosi secondaria il gruppo di lavoro UPO SoGuD, ritiene utile indicare che la gestione del paziente avvenga tramite un percorso specialistico integrato; in caso contrario se esclusa la diagnosi, i pazienti dovrebbero essere inviati da uno specialista geriatra o ad un centro specializzato nella salute ossea, in base ai bisogni individuali, qualora ci siano difficoltà ad accedere alle risorse più appropriate o sia necessario il parere di esperti [\(01.07\)](#), ricordando che l'alendronato rappresenta il farmaco con miglior costo-efficacia [\(05.44\)](#).

Raccomandazioni UPO per la prevenzione primaria dell'osteoporosi primaria mediante interventi sullo stile di vita indirizzate ai Professionisti della salute

Le seguenti raccomandazioni sono indirizzate a tutte le donne in età post-menopausale e agli uomini di età superiore ai 50 anni ([01.08](#)), ove non altrimenti specificato.

Tutte le raccomandazioni vanno contestualizzate in un percorso multistep così come esemplificato in Figura 2.

Alimentazione

- ✓ Garantire un adeguato apporto di calcio e proteine introducendo, preferibilmente attraverso la dieta, 700-1200 mg/die di calcio ([01.08](#); [02.42](#); [04.19](#); [05.10](#));
- ✓ Non è raccomandato il consumo di fito-estrogeni alimentari per la prevenzione delle fratture o per la riduzione della perdita ossea ([02.50](#)).
- ✓ Prediligere, come parte di una dieta bilanciata e sana, il consumo di frutta e vegetali come fonte di antiossidanti alimentari per favorire la salute ossea ([02.48](#)) e mantenendo o riducendo l'introito di sale secondo gli standard nazionali ([02.49](#)), che per il contesto italiano non devono superare 5 gr di sale al giorno (corrispondenti a circa 2 gr di sodio al giorno) (55,56).
- ✓ Si incoraggia il raggiungimento e mantenimento di un salubre BMI tra 20 – 25 kg/m², poiché un valore minore o uguale a 20 Kg/m² espone ad un maggior rischio di fratture ([01.08](#); [02.07](#)).
- ✓ Le raccomandazioni originali suggeriscono che un consumo maggiore di 3,5 unità alcoliche/die dovrebbe essere ridotto entro i livelli raccomandati a livello nazionale (<21 unità/settimana per gli uomini, <14 unità/settimana per le donne) ([01.08](#); [02.06](#)). In riferimento al contesto italiano questo corrisponde ad un consumo superiore a 2,5 unità alcoliche/die ne consegue che il consumo raccomandato non debba eccedere le 14 unità/settimana per l'uomo e le 10,5 unità/settimana nella donna (57). Si ricorda che 1 unità alcolica (UA) corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml) di gradazione alcolica 4,5°, o un bicchiere di vino (125 ml) di gradazione alcolica 12°, o un bicchierino di liquore (40 ml) di gradazione alcolica 40° (54).

Attività ed esercizio fisico

In associazione alle precedenti buone pratiche si raccomanda di promuovere uno stile di vita attivo svolgendo esercizio fisico, con le seguenti caratteristiche:

- ✓ **Sicuro:** prima di prescrivere qualsiasi forma di attività fisica o esercizio, condurre la valutazione del rischio di cadute in persone anziane, in particolare se di età superiore ai 75 anni ed in tutti coloro a rischio di osteoporosi ([01.10](#); [01.31](#); [05.14](#)).
- ✓ **Personalizzato:** gli esercizi e l'attività fisica devono essere personalizzati sulla base delle caratteristiche individuali ([05.13](#))

- ✓ **Progressivo:** per mantenere la salute ossea, la funzionalità muscolare e l'equilibrio raccomandare nelle persone al di sopra dei 75 anni, tipologie di esercizio che gradualmente progrediscono in intensità con l'aumentare delle capacità ([01.33](#)).
- ✓ **Regolare:** svolgere regolarmente 2-3 volte/settimana attività fisica ([01.11](#)).

Sulla base delle evidenze individuate si raccomandano le seguenti tipologie di esercizi:

- ✓ **Allenamento di resistenza:** per influenzare positivamente la densità minerale ossea (BMD) e ridurre il rischio di cadute e di fratture, tutti gli individui ultracinquantenni dovrebbero svolgere esercizi di resistenza ed equilibrio con intensità moderata-vigorosa e progressiva ([01.11](#)).
- ✓ **Rafforzamento muscolare:** per ridurre il declino del BMD a livello del collo femorale, considerare il rafforzamento muscolare da solo o in associazione ad esercizi ad alto impatto (jogging, camminata a passo veloce o aerobica) ([02.40](#); [02.38](#)).
- ✓ **Equilibrio:** per influenzare positivamente la densità minerale ossea (BMD) e ridurre il rischio di cadute e di fratture, tutti gli individui ultracinquantenni dovrebbero svolgere esercizi di resistenza ed equilibrio con intensità moderata-vigorosa e progressiva ([01.11](#); [02.38](#)).
- ✓ **Stretching e flessibilità:** per ridurre il rischio di fratture causate dalle cadute e per mantenere o migliorare la flessibilità sono raccomandati esercizi di stretching ([02.38](#)).
- ✓ **Camminata:** per ridurre il declino del BMD a livello del collo femore in associazione con gli esercizi di rinforzo muscolare ([02.40](#)).
- ✓ **Tai chi:** dovrebbe essere considerato per rallentare il declino del BMD a livello lombare ed in coloro a rischio di cadute ([02.41](#)).

Tabacco

I fumatori dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare per ridurre il rischio di fratture ([01.08](#); [02.10](#)).

Interventi di supplementazione

Vitamina D

- ✓ Promuovere un'adeguata e sicura esposizione alla luce solare come fonte di vitamina D ([01.08](#)) in tutta la popolazione, ma a causa della persistenza del rischio di carenza, nonostante una corretta esposizione, si raccomanda la supplementazione di Vitamina D₃:
 1. per gli adulti sani con basso rischio di carenza ad un dosaggio di 400-1000 IU (12-25µg) al giorno ([04.20](#));
 2. per adulti considerati a moderato rischio il dosaggio deve essere incrementato a 800-1000 IU (20-25µg) al giorno ([04.21](#));
 3. può essere necessario, al fine di raggiungere un livello ottimale, un dosaggio superiore a 1000 IU (25µg) al giorno ([04.21](#));
 4. dosaggi superiori alle 2000 IU (50µg) al giorno sono comunque considerati sicuri e non richiedono monitoraggio ([04.21](#)).
- ✓ Non misurare la concentrazione sierica di 25-idrossivitamina D nella popolazione adulta sana a basso rischio di carenza. Sono considerati a basso rischio tutti i soggetti a cui non sia stata

diagnosticata l'osteoporosi o non siano affetti da condizioni che influiscono sulla salute ossea ([04.07](#)).

- ✓ Considerare a rischio di carenza di vitamina D tutti coloro con scarsa o nulla esposizione alla luce solare o con insufficiente/scarso apporto dietetico, ovvero:
 1. chi copre la propria pelle per motivi culturali;
 2. chi è confinato in casa o ambienti interni per lunghi periodi ([02.71](#); [02.72](#)).
- ✓ I livelli sierici di Vitamina D dovrebbero essere misurati dopo 3 o 4 mesi di adeguato trattamento e una volta raggiunto il livello ottimale (≥ 75 nmol/L) non dovrebbero essere più ripetuti ([04.06](#)).

Calcio

- ✓ Favorire il raggiungimento di un apporto di calcio supplementare, compreso tra 700-1200 mg/die ([04.19](#); [02.42](#); [05.10](#)).

Vitamina D e Calcio

- ✓ Non si raccomanda l'integrazione routinaria di calcio e vitamina D in persone anziane non istituzionalizzate visto lo scarso beneficio apportato in termini di riduzione del rischio di fratture e di cadute. Al contrario, il beneficio è significativo nelle persone a rischio di carenza, in particolare se istituzionalizzate. Per queste l'integrazione di calcio e vitamina D rappresenta lo standard di cura. ([01.14](#); [02.71](#), [01.27](#); [01.32](#)).

Altre supplementazioni/integrazioni

- ✓ Non raccomandare la supplementazione con Vitamina K2 ad alte dosi sia per la prevenzione primaria che per il trattamento delle fratture da fragilità ([02.46](#)).
- ✓ Non raccomandare diete bilancianti gli acidi per ridurre il rischio di fratture ([02.52](#)).

Raccomandazioni UPO per la programmazione del piano di follow-up indirizzate ai Professionisti della salute

Si raccomandano come interventi propedeutici per la programmazione di un piano di follow-up mirato a tutti i soggetti con nuova o nota diagnosi di osteoporosi primaria che stiano seguendo un adeguato trattamento, ma anche a completamento delle misure di prevenzione primaria, di offrire supporto educativo e psicologico e di eseguire una valutazione multidimensionale del rischio di cadute ([01.09](#); [01.10](#); [01.31](#); [02.90](#) [04.03](#)).

Tutte le raccomandazioni vanno contestualizzate in un percorso multistep così come esemplificato in Figura 2.

Supporto educativo e psicologico

I sistemi sanitari devono integrare strategie educative basate su fonti appropriate di prevenzione primaria, che dovrebbero essere offerte sia alle donne in post-menopausa che agli uomini ultracinquantenni se a rischio di o con diagnosi di osteoporosi, secondo i bisogni individuali ([02.90](#); [01.09](#)).

Questa iniziativa si rivolge sia al paziente che al clinico, con l'obiettivo di migliorare la conoscenza del processo diagnostico e la gestione dell'osteoporosi ([04.40](#); [04.41](#)).

Sulla base delle evidenze analizzate, l'iniziativa dovrebbe quindi informare riguardo:

- ✓ l'assessment del rischio di osteoporosi primaria e del rischio di fratture da fragilità come descritti nella raccomandazione UPO ***“Raccomandazioni UPO per la valutazione del rischio di osteoporosi primaria e del rischio di fratture finalizzate agli interventi di prevenzione primaria indirizzate ai Professionisti della salute”***. ([01.10](#));
- ✓ la promozione di corretti stili di vita, come indicato nella raccomandazione UPO ***“Raccomandazioni UPO per la prevenzione primaria dell'osteoporosi primaria mediante interventi sullo stile di vita indirizzate ai Professionisti della salute”*** ([01.08](#); [01.11](#); [02.07](#); [02.38](#); [02.40](#); [02.41](#); [02.39](#));
- ✓ i potenziali rischi e benefici dei trattamenti proposti con l'obiettivo di favorire una decisione informata ([04.29](#)). In questo contesto, fare riferimento alla raccomandazione UPO ***“Raccomandazioni UPO per la programmazione del piano di follow-up indirizzate ai Professionisti della salute”***.

Valutazione multidimensionale del rischio di cadute

I professionisti della salute devono raccogliere un'anamnesi sulla storia di cadute per condurre ulteriori accertamenti e intraprendere le appropriate misure [\(05.14\)](#). Nelle persone di età superiore ai 75 anni residenti in comunità si raccomanda di condurre una valutazione multidimensionale del rischio di caduta, che comprenda la valutazione della capacità di alzarsi da una sedia senza usare le braccia, e di implementare i programmi di prevenzione delle cadute [\(01.31; 01.10; 04.03\)](#).

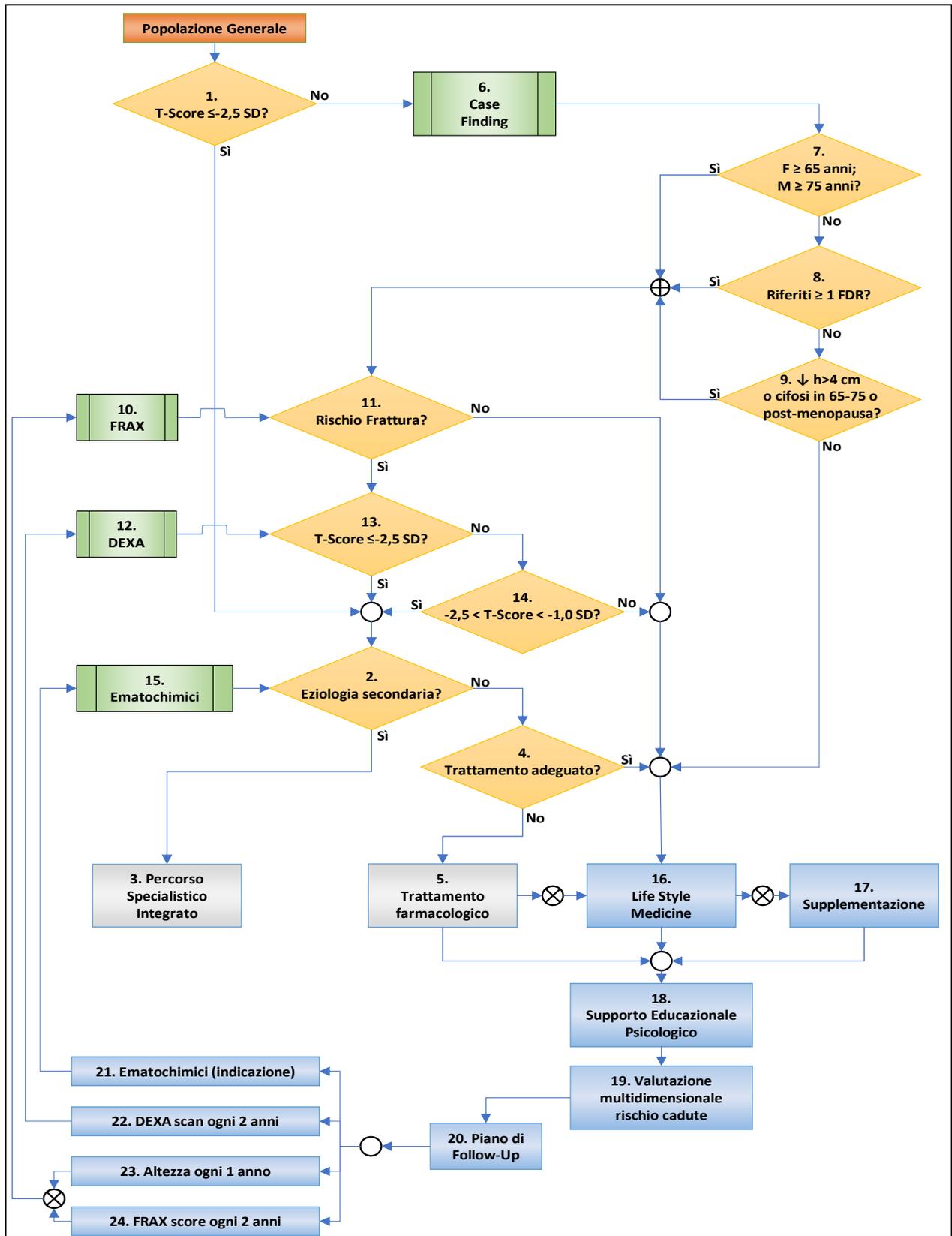
Piano di follow-up

Per quanto riguarda il monitoraggio delle supplementazioni si rimanda a: ***“Raccomandazioni UPO per la prevenzione primaria dell’osteoporosi mediante interventi sullo stile di vita indirizzate ai Professionisti della salute”***

In aggiunta, in tutti i soggetti di età maggiore di 50 anni si raccomanda di programmare un piano di follow-up che preveda:

- ✓ di eseguire su indicazione alcuni esami ematochimici. I marker di turn-over ossei, utilizzati per quantificare il processo di rimodellamento osseo, sono indicati per la valutazione del rischio di fratture nel monitoraggio terapeutico [\(06.08\)](#) e limitatamente a pazienti selezionati sulla base della valutazione clinica con l’obiettivo di escludere le forme secondarie di osteoporosi [\(04.04\)](#). Per il monitoraggio terapeutico sono indicati (25) come marker di formazione ossea (misurabili nel siero): fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina, propeptidi del pro collagene di tipo I (P1NP). Mentre come marker di riassorbimento osseo (misurabili nel siero o nelle urine): telopeptide C-terminale (CTX), telopeptide N-terminale (NTX), piridinolina urinaria, deossipiridinolina urinaria, CTX urinario (25);
- ✓ di ripetere la DEXA ogni 2 anni. Tale periodo di tempo può invece essere ridotto in caso di: terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio, iperparatiroidismo primario o secondario, presenza di tumori maligni e immobilizzazione prolungata [\(06.04\)](#). Questa raccomandazione dovrebbe essere anche tenuta in considerazione comunque in persone con storia di fratture non-vertebrali di età superiore ai 50 anni [\(05.09\)](#);
- ✓ di rivalutare regolarmente il rischio di fratture e la necessità di una terapia anti osteoporotica in tutti i pazienti a rischio di frattura e non in terapia. La frequenza delle valutazioni dipende dal rischio del paziente e dalla comparsa di nuovi eventi a rischio [\(01.24\)](#). È comunque raccomandato calcolare nuovamente il rischio di fratture in futuro, soprattutto se il rischio calcolato pone l’assistito all’interno della soglia di intervento per un proposto trattamento, ma solo dopo un minimo di 2 anni o quando si presentino delle modifiche dei pattern di fattori rischio dell’assistito [\(03.10\)](#);
- ✓ di misurare l’altezza annualmente, così da individuare eventuali fratture vertebrali [\(04.02\)](#).

Figura 2. UPO SoGuD Prevention: Algoritmo suggerito per la popolazione a rischio di osteoporosi primitiva.



Lista sintetica delle raccomandazioni utilizzate per i Professionisti della salute

In Tabella 2 sono riportate, in modo sintetico, le 96 raccomandazioni utilizzate dal panel di esperti di UPO SoGuD Prevention per la stesura dell'intero Processo Diagnostico Preventivo.

Tabella 2. UPO SoGuD Prevention: sinossi delle raccomandazioni utilizzate.

Rec id	Recommendation Text	Delphi HP	Grading	Agree II Score (%)	Priority
01.01	All individuals over the age of 50 who sustain a fracture following minimal trauma (such as a fall from standing height or less) should be considered to have a presumptive diagnosis of osteoporosis	-	3	75,00	-
01.02	A presumptive diagnosis of osteoporosis can be made in a patient with a spinal compression fracture in whom there is no history of significant trauma and/or the patient is deemed to be at high risk of osteoporotic fracture. Caution regarding diagnosis and treatment should be exercised if only a single mild deformity is detected, especially in a patient under the age of 60.	-	2	75,00	-
01.03	Conduct a clinical risk-factor assessment in postmenopausal women and men over the age of 50 with one or more major risk factors for minimal trauma fracture. Individual risk-factor profile should determine the need for assessment.	10	2	75,00	6
01.04	Measure bone mineral density (BMD) by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) scanning on at least two skeletal sites, including the lumbar spine and hip, unless these sites are unsuitable (eg hip prosthesis)	-	3	75,00	-
01.05	Diagnostic assessment for osteoporosis should consist of medical history, clinical examination and BMD measurement by DXA. If applicable, laboratory tests and radiographs of the thoracic and lumbar spine should also be performed.	-	1	75,00	-

01.07	Refer postmenopausal women and older men to a specialist or a specialist bone centre according to individual need, or when there is restricted access to appropriate resources or required expertise.	-	1	75,00	-
01.08	Promote the following important lifestyle choices for all postmenopausal women and men over 50 years of age: <ul style="list-style-type: none"> •Adequate calcium and protein intake •Adequate but safe exposure to sunlight as a source of vitamin D •Maintenance of a healthy weight and body mass index •Cessation of smoking •Avoidance of excessive alcohol consumption 	10	2	75,00	8
01.09	Provide postmenopausal women and men over 50 years of age at risk of or diagnosed with osteoporosis, access to education, psychosocial support and encouragement to seek support from appropriate sources according to individual needs.	8	1	75,00	6
01.10	Conduct falls risk assessments and initiate targeted fall-prevention programs in older adults	10	3	75,00	6
01.11	Individuals over 50 years of age without osteoporosis should participate regularly in progressive resistance training and balance training exercises. Resistance exercise should be regular (2–3 days per week), moderate–vigorous, progressive and varied to influence BMD and reduce fall and fracture risk.	9	3	75,00	8
01.14	Calcium and vitamin D supplements should not be used routinely in non-institutionalised elderly people. The absolute benefit of calcium and vitamin D supplements in terms of fracture reduction is low. There is evidence of significant benefit in people at risk of deficiency, particularly institutionalised individuals. Calcium and vitamin D supplements should be offered to people taking osteoporosis treatments if their dietary calcium intake is less than 1300 mg per day.	10	2	75,00	8

01.24	Regularly re-assess fracture risk and requirement for anti-osteoporotic therapy in patients who are not receiving therapy, but remain at increased risk of fracture.	9	2	75,00	8
01.27	Calcium and vitamin D supplementation is recommended for the prevention of fracture in the frail elderly and institutionalised elderly. Optimisation of calcium and vitamin D should be the standard of care for this group.	9	1	75,00	7
01.31	Multifactorial assessment of falls risk are recommended to reduce the rate of falls in community-dwelling people over 75 years of age.	10	3	75,00	7
01.32	Vitamin D supplementation of elderly people in care facilities is recommended to reduce the rate of falls. Vitamin D supplements given for falls prevention are normally combined with calcium to address the high rates of calcium deficiency also seen in this population.	9	3	75,00	5
01.33	Evidence-based exercise modalities that progress in intensity as capacity improves are recommended for the maintenance of bone strength, muscle function and balance in people over the age of 75.	10	2	75,00	6
01.34	Exercise programs for very frail elderly institutionalised people and those with vertebral fracture risk should be supervised, modified and tailored to minimise the potential to increase the risk of falls, injury and vertebral fractures.	9	1	75,00	3
02.02	People with a parental history of osteoporosis, particularly those over the age of 50, should be considered for fracture-risk assessment.	8	2	74,28	5
02.03	Women over the age of 50 with a history of previously untreated early menopause should be considered for fracture-risk assessment, particularly in the presence of other risk factors.	10	2	74,28	7
02.04	Women and men with low BMD on DXA scanning should undergo further fracture-risk assessment to evaluate the need for antiosteoporosis therapy	9	2	74,28	8
02.05	People over the age of 50 who consume more than 3.5 units of alcohol per day should be considered for fracture-risk assessment	8	2	74,28	4

02.06	People who consume more than 3.5 units of alcohol per day should be advised to reduce their alcohol intake to nationally recommended levels (<21 units/week in men, <14 units per week in women).	10	2	74,28	7
02.07	Adults with a low BMI (<20 kg/m ²) are at increased risk of fracture and should be encouraged to achieve and maintain a BMI level of 20–25 kg/m ² .	9	2	74,28	7
02.08	People over the age of 50 with a low BMI (<20 kg/m ²) may be considered for fracture-risk assessment, particularly in the presence of other risk factors.	9	2	74,28	4
02.09	Smokers over the age of 50 should be considered for fracture-risk assessment, particularly in the presence of other risk factors.	8	2	74,28	4
02.10	Smokers should be advised to stop smoking to reduce their risk of fragility fracture	10	2	74,28	7
02.31	Fracture-risk assessment should be carried out, preferably using QFracture, prior to DXA in patients with clinical risk factors for osteoporosis and in whom antiosteoporosis treatment is being considered	9	2	74,28	7
02.32	Measurement of bone mineral density by DXA at the spine and hip should be carried out following fracture-risk assessment in patients in whom antiosteoporosis treatment is being considered.	9	2	74,28	8
02.33	Biochemical markers should not be used in the evaluation of fracture risk.	8	2	74,28	2
02.38	Combinations of exercise types including balance training, flexibility or stretching exercises, endurance exercise and progressive strengthening exercises should be considered to reduce risk of fractures caused by falls	9	2	74,28	7
02.39	Static weight-bearing exercise, for example, single-leg standing should be considered to slow decline of hip BMD.	8	2	74,28	5
02.40	Progressive resistance strength training exercise (such as weight training) should be considered to slow decline of femoral neck BMD, either alone or in combination with impact exercise training (such as jogging, walking or aerobics)	9	2	74,28	6

02.41	Walking, tai chi, progressive resistance strength training (such as weight training) and different combinations of exercise types should be considered to slow decline of lumbar spine BMD.	9	2	74,28	6
02.42	Adequate dietary calcium consumption is recommended to meet reference intake levels of 700 mg/day in adults.	9	2	74,28	9
02.46	High-dose vitamin K2 supplements are not recommended for the treatment of osteoporosis or prevention of fragility fractures	7	3	74,28	4
02.47	Adequate dietary vitamin K consumption (1 microgram/kg/day) is recommended to meet reference intake levels	7	1	74,28	4
02.48	Antioxidant consumption from dietary sources (fruit and vegetables) may promote bone health as part of a healthy balanced diet.	7	1	74,28	7
02.49	Reducing salt intakes in line with Government targets has no detrimental effect on bone health but is recommended for other health outcomes.	7	1	74,28	5
02.50	Dietary phyto-oestrogens are not recommended as a means of preventing fractures or reducing bone loss in postmenopausal women.	9	3	74,28	6
02.52	Acid-balancing diets are not recommended to reduce fracture risk	6	3	74,28	3
02.53	A balanced diet is recommended for bone health but there is no evidence that specific diets reduce fracture risk. Changes to the diet which result in an imbalance of food groups could affect overall nutrient intake and be detrimental to general health.	9	3	74,28	4
02.71	Calcium and vitamin D supplements may be considered to reduce the risk of non-vertebral fractures in patients who are at risk of deficiency due to insufficient dietary intake or limited sunlight exposure.	9	2	74,28	6
02.72	People who have low or no exposure to the sun, for example those who cover their skin for cultural reasons, who are housebound or confined indoors for long periods should be considered at risk of vitamin D deficiency	9	2	74,28	7

02.90	Systems of care should also incorporate strategies for education of patients and professionals and primary prevention in addition to secondary fracture prevention	9	2	74,28	5
03.01	Consider assessment of fracture risk: - in all women aged 65 years and over and all men aged 75 years and over - in women aged under 65 years and men aged under 75 years in the presence of risk factors, for example: a) previous fragility fracture; b) current use or frequent recent use of oral or systemic glucocorticoids; c) history of falls; d) family history of hip fracture; e) other causes of secondary osteoporosis; f) low body mass index (BMI) (less than 18.5 kg/m ²); g) smoking; h) alcohol intake of more than 14 units per week for women and more than 21 units per week for men.	10	3	73,55	9
03.02	Do not routinely assess fracture risk in people aged under 50 years unless they have major risk factors (for example, current or frequent recent use of oral or systemic glucocorticoids, untreated premature menopause or previous fragility fracture), because they are unlikely to be at high risk.	9	3	73,55	9
03.04	Use either FRAXb (without a bone mineral density [BMD] value, if a dual-energy X-ray absorptiometry [DXA] scan has not previously been undertaken) or QFracturec, within their allowed age ranges, to estimate 10-year predicted absolute fracture risk when assessing risk of fracture. Above the upper age limits defined by the tools, consider people to be at high risk.	9	3	73,55	8
03.05	Interpret the estimated absolute risk of fracture in people aged over 80 years with caution, because predicted 10-year fracture risk may underestimate their short-term fracture risk.	9	2	73,55	6
03.06	Do not routinely measure BMD to assess fracture risk without prior assessment using FRAX (without a BMD value) or QFracture.	9	3	73,55	4

03.07	Following risk assessment with FRAX (without a BMD value) or QFracture, consider measuring BMD with DXA in people whose fracture risk is in the region of an intervention threshold for a proposed treatment, and recalculate absolute risk using FRAX with the BMD value.	9	3	73,55	5
03.09	Measure BMD to assess fracture risk in people aged under 40 years who have a major risk factor, such as history of multiple fragility fracture, major osteoporotic fracture, or current or recent use of high-dose oral or systemic glucocorticoids (more than 7.5 mg prednisolone or equivalent per day for 3 months or longer).	9	3	73,55	5
03.10	Consider recalculating fracture risk in the future: - if the original calculated risk was in the region of the intervention threshold for a proposed treatment and only after a minimum of 2 years, or - when there has been a change in the person's risk factors.	9	1	73,55	5
03.11	Take into account that risk assessment tools may underestimate fracture risk in certain circumstances, for example if a person: - has a history of multiple fractures - has had previous vertebral fracture(s) - has a high alcohol intake - is taking high-dose oral or high-dose systemic glucocorticoids (more than 7.5 mg prednisolone or equivalent per day for 3 months or longer) - has other causes of secondary osteoporosis.	9	1	73,55	5
03.12	Take into account that fracture risk can be affected by factors that may not be included in the risk tool, for example living in a care home or taking drugs that may impair bone metabolism (such as anti-convulsants, selective serotonin reuptake inhibitors, thiazolidinediones, proton pump inhibitors and anti-retroviral drugs).	10	1	73,55	4
04.01	Individuals over age 50 who have experienced a fragility fracture should be assessed	10	3	70,29	7
04.02	Measure height annually, and assess for the presence of vertebral fractures	9	3	70,29	6

04.03	Assess history of falls in the past year. If there has been such a fall, a multifactorial risk assessment should be conducted, including the ability to get out of a chair without using arms.	9	3	70,29	6
04.04	Perform additional biochemical testing to rule out secondary causes of osteoporosis in selected patients, on the basis of the clinical assessment	8	1	70,29	6
04.06	Serum 25-hydroxyvitamin D should be measured after three to four months of adequate supplementation and should not be repeated if an optimal level (≥ 75 nmol/L) is achieved	10	2	70,29	5
04.07	Serum 25-hydroxyvitamin D should not be measured in healthy adults at low risk of vitamin D deficiency, i.e., without osteoporosis or conditions affecting the absorption or action of vitamin D	9	1	70,29	6
04.09	Assessment of the absolute risk of fracture should be based on established factors, including age, bone mineral density, prior fragility fractures and glucocorticoid use.	9	3	70,29	6
04.13	Individuals with a T-score for the lumbar spine or total hip ≤ -2.5 should be considered to have at least moderate risk	9	1	70,29	7
04.14	Multiple fractures confer greater risk than a single fracture. In addition, prior fractures of the hip and vertebra carry greater risk than fractures at other sites	9	2	70,29	5
04.15	Exercises involving resistance training appropriate for the individual's age and functional capacity and/or weight bearing aerobic exercises are recommended for those with osteoporosis or at risk for osteoporosis	8	2	70,29	8
04.16	Exercises to enhance core stability and thus to compensate for weakness or postural abnormalities are recommended for individuals who have had vertebral fractures	8	2	70,29	5
04.17	Exercises that focus on balance, such as tai chi, or on balance and gait training should be considered for those at risk of falls	7	3	70,29	2
04.19	The total daily intake of elemental calcium (through diet and supplements) for individuals over age 50 should be 1200 mg	10	2	70,29	8

04.20	For healthy adults at low risk of vitamin D deficiency, routine supplementation with 400–1000 IU (10–25 µg) vitamin D3 daily is recommended	8	1	70,29	7
04.21	For adults over age 50 at moderate risk of vitamin D deficiency, supplementation with 800–1000 IU (20–25 µg) vitamin D3 daily is recommended. To achieve optimal vitamin D status, daily supplementation with more than 1000 IU (25 µg) may be required. Daily doses up to 2000 IU (50µg) are safe and do not necessitate monitoring	9	2	70,29	7
04.29	The potential benefits and risks of the prescribed agents should be discussed before therapy is initiated, to support informed decision-making	10	1	70,29	7
04.40	Following a fragility fracture, an educational initiative should be targeted at both the patient and the primary care physician	10	2	70,29	7
04.41	Case management is recommended as an effective approach to postfracture care, to improve both the diagnosis and the management of osteoporosis	10	3	70,29	6
05.01	<p>The writing group endorses these recommendations:</p> <p>1) the risk of fracture increases approximately 2-fold for each standard deviation (SD) decrease in BMD.</p> <p>2) ‘Osteoporosis’ denotes a value for BMD that is 2.5 SDs or more below the young adult mean value for women (T-score equal to or less than –2.5).</p> <p>3) ‘Severe’ or ‘established’ osteoporosis denotes osteoporosis as defined above in the presence of one or more documented fragility fractures.</p> <p>4) WHO and IFO recommend that the reference technology for the diagnosis of osteoporosis is dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) applied to the femoral neck.</p> <p>5) The normal reference range in men and women is that derived from the NHANES survey for Caucasian women aged 20–29 years.</p>	10	1	61,96	9

05.03	The same diagnostic cut-off values for BMD can be applied to men as for women since there is evidence that the risk of fracture for any given femoral neck BMD and age is similar in men to that in women	8	2	61,96	6
05.06	The consideration of these risk factors improves the sensitivity of testing without sacrificing specificity, and the writing group recommend their inclusion in case-finding algorithms: 1)BMI; 2)History of a prior fracture; 3) parental history of hip fracture; 4) smoking; 5) Glucorticoids; 6) Alcohol; 7) Rheumatoid arthritis and diabetes. Indeed, the use of combined clinical risk factors alone performs very similarly to that of BMD alone; the use of clinical risk factors with the addition of BMD is optimal, but the latter can be included in targeted groups	9	2	61,96	7
05.07	The IOF recommends that risk of fracture should be expressed as an absolute risk, i.e. probability over a 10-year interval. The absolute risk of fracture depends upon age and life expectancy as well as the current relative risk. The period of 10 years covers the likely initial duration of treatment and the benefits that may continue if treatment is stopped	8	1	61,96	6
05.08	The use of FRAX for fracture risk assessment is therefore preferred	9	2	61,96	7
05.09	Vertebral fracture assessment should be considered in post-menopausal women and older men if there is a history of ≥ 4 cm height loss, kyphosis, recent or current long-term oral glucocorticoid therapy, or a BMD T-score -2.5 . It should also be considered in individuals with a history of non-vertebral fracture after the age of 50 years	9	1	61,96	8
05.10	It is recommended that a daily calcium intake of between 700 and 1200 mg should be advised, if possible achieved through dietary intake.	8	2	61,96	7
05.11	It is recommended that in post-menopausal women and men ≥ 50 years who are at increased risk of fracture, a daily dose of 800 IU of cholecalciferol should be advised	9	3	61,96	7

05.13	Regular weight bearing exercise should be advised, tailored according to the individual patient.	8	2	61,96	7
05.14	Falls history should be obtained in patients with osteoporosis and further assessment and appropriate measures undertaken in those at risk	10	2	61,96	8
05.36	For the purposes of FRAX calculations, the BMD T-scores in men are calculated based on the female reference database	7	2	61,96	2
05.42	In the absence of a screening policy, a case-finding strategy is recommended where patients are identified because of a fragility fracture or by the presence of other clinical risk factors	10	1	61,96	5
05.43	Fracture risk should be assessed in postmenopausal women and men age 50 years or more with the risk factors outlined below where assessment would influence Management	9	1	61,96	8
05.44	The approach recommended for decision making is based on fracture probabilities derived from FRAX and can be applied to men and women. This approach is underpinned by cost-effectiveness analysis with generic alendronate as the intervention	9	2	61,96	8
06.04	The interval before repeating a densitometry is around 2 years. This period can be shorter in cases involving: high-dose corticosteroid therapy, malignancy, primary and secondary hyperparathyroidism, prolonged immobilization.	Low agree score	2	39,13	-
06.05	Bone quality testing (QCT, Pqct, BMA) is not recommended in clinical routine, but is reserved for special conditions and performed in specialized research settings.	Low agree score	1	39,13	-
06.06	First-line biochemical tests at baseline evaluation are mandatory and exclude 90% of secondary causes of bone loss.	Low agree score	1	39,13	-
06.07	Second-line exams are useful when a particular condition is suspected	Low agree score	2	39,13	-
06.08	Bone turnover markers might be useful for a proper assessment of fracture risk and therapeutic monitoring. However, the dosage does not appear to be justified for clinical evaluation.	Low agree score	2	39,13	-

06.09	Routine screening for genetic polymorphisms is not recommended to calculate the possibility of fracture nor to aid the therapy selection process.	Low agree score	2	39,13	-
06.10	Genetic Screening is recommended when a monogenic disease is suspected (e.g. COL1A1 in juvenile osteoporosis, TNSALP in the case of low levels of alkaline phosphatase, GBA when Gaucher disease I is suspected)	Low agree score	2	39,13	-
06.11	Conventional x-ray of the thoracic and lumbar spine is useful for detecting prevalent vertebral fractures.	Low agree score	1	39,13	-
06.12	Lumbar densitometry assessment is often inaccurate after 65 years due to the aforementioned reasons, and femoral densitometric evaluation is therefore preferable after this age	Low agree score	1	39,13	-
06.13	QUS can be recommended for epidemiological investigations and as a first-level screening tool because of its low cost and the fact that it does not require the use of ionizing radiation. QUS is a significant predictor of osteoporotic fractures but is a weaker predictor than femoral neck BMD for hip fractures. In clinical practice, it may be helpful to integrate QUS with clinical risk factors for the assessment of fracture risk	Low agree score	1	39,13	-
Total					96

Bibliografia

1. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. 2015. Available from:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf;jsessionid=9FEB14865D00D47768CFB31A41FDBCF8?sequence=1
2. Epicentro - Il portale di epidemiologia per la sanità pubblica. Osteoporosi [Internet]. [cited 2019 Jul 10]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/focus/osteoporosi/osteoporosi>
3. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* [Internet]. 1993 Jun;94(6):646–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293439390218E>
4. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* [Internet]. 2013 Dec 11;8(1–2):136. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-013-0136-1>
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843 [Internet]. Geneva; 1994. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
6. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* [Internet]. 2006 Dec;17(12):1726–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983459>
7. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 Jan 19;24(1):23–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-012-2074-y>
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo L, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* [Internet]. 2000;11(8):669–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095169>
9. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey E V., et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2011 Dec 17;6(1–2):59–155. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-011-0060-1>
10. Odén A, McCloskey E V, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2013 Jan;92(1):42–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135744>
11. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* [Internet]. 1997;7(5):407–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425497>
12. United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights [Internet]. 2019. Available from:

https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf

13. Ministero della Salute - Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Una strategia di intervento per l'osteoporosi [Internet]. 2018. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64280&parte=1 &serie=null>
14. Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia G, Maggi S, Sinigaglia L, et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2003 May;14(3):198–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730794>
15. International Osteoporosis Foundation (IOF). Ossa spezzate, vite spezzate: un piano d'azione per superare l'emergenza delle fratture da fragilità in Italia. 2018. Available from: https://www.siomms.it/wp-content/uploads/2018/10/IOF-Report_ITALY-1.pdf
16. Manolagas SC. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2018 Dec 28]. Available from: <https://www.uptodate.com>
17. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* [Internet]. 1986 Nov;7(4):379–408. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3536460>
18. Hattner R, Epker BN, Frost H. Suggested Sequential Mode of Control of Changes in Cell Behaviour in Adult Bone Remodelling. *Nature*. 1965;206(983):489–490.
19. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10169):364–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618321123>
20. Frost H. Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases. Ill. Thomas, Springfield; 1973.
21. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec* [Internet]. 1990 Apr;226(4):403–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ar.1092260402>
22. Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, et al. Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone* [Internet]. 2003 Feb;32(2):163–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633788>
23. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* [Internet]. 1994 Jul;55(3):273–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7962158>
24. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* [Internet]. 2000 Apr;21(2):115–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10782361>
25. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations

from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol* [Internet]. 2017 Nov 20;18(Suppl 1):3–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10195-017-0474-7>

26. Ministero della Salute. Osteoporosi [Internet]. Available from: http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=125&area=Malattie_delle_ossa_e_delle_articolazioni
27. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Mar;16(3):313–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241584>
28. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* [Internet]. 2010 Jun;31(3):266–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051526>
29. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jun;97(6):1861–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466344>
30. Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* [Internet]. 2007 Nov 28;298(20):2389–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042916>
31. Manolagas, S C, MD P. Pathogenesis of osteoporosis [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoporosis?search=pathogenesis of osteoporosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoporosis?search=pathogenesis%20of%20osteoporosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
32. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2000 Oct;15(10):1965–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11028449>
33. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in Bone Mineral Density with Age in Men and Women: A Longitudinal Study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2002 Feb;13(2):105–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001980200001>
34. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Mar 23;332(12):767–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862179>
35. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* [Internet]. 2004 Aug;35(2):375–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15268886>
36. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. (WHO technical report series; 921). Geneva; Switzerland; 2000. Available from:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42841>

37. Lewiecki, E M M. Prevention of osteoporosis [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2019 May 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-osteoporosis?source=autocomplete&index=0~1&search=prevention of osr>
38. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 Jan;29(1):223–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775829>
39. The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. 2nd edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2017. [Internet]. Available from: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/osteoporosis>
40. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* [Internet]. 1997 Oct;103(4):274–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382119>
41. Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L, et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med* [Internet]. 2007 Jun;4(6):e199. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579509>
42. Berg KM, Kunins H V, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* [Internet]. 2008 May;121(5):406–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456037>
43. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jul;16(7):737–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15455194>
44. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Feb;16(2):155–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175845>
45. SIOMMMS - Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Quali sono i principali fattori di rischio di osteoporosi? [Internet]. [cited 2019 Aug 23]. Available from: <https://www.siomms.it/quali-sono-i-principali-fattori-di-rischio-di-osteoporosi/>
46. Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jan 23;348(4):287–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540641>
47. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* [Internet]. 2002 Jan 2;287(1):47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754708>
48. Heaney RP. Dairy and bone health. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2009 Feb;28 Suppl 1:82S-90S.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571166>

49. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ* [Internet]. 2014 Oct 28;349:g6015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352269>
50. Larsson SC, Crippa A, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K. Milk Consumption and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2015 Sep 11;7(9):7749–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378576>
51. Fung TT, Arasaratnam MH, Grodstein F, Katz JN, Rosner B, Willett WC, et al. Soda consumption and risk of hip fractures in postmenopausal women in the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014 Sep;100(3):953–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099544>
52. Michaelsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ* [Internet]. 2014 Oct 28;349(oct27 1):g6015–g6015. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g6015>
53. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43.
54. Epicentro - Il portale di epidemiologia per la sanità pubblica. La sorveglianza Passi - Indicatori Passi: consumo di bevande alcoliche - Definizioni Operative [Internet]. [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/passi/indicatori/alcol>
55. Epicentro - Il portale di epidemiologia per la sanità pubblica. Malattie Cardiovascolari - Settimana Mondiale per la riduzione del consumo di sale 2018 [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/SettimanaRiduzioneSale2018>
56. Ministero della Salute. Consumo di sale e salute [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4950&area=stiliVita&menu=alimentazione
57. Broholm K., Galluzzo L., Gandin C., Ghirini S., Ghiselli A., Jones L. MS, Mongan D., Montonen M., Mäkelä P., Rossi L., Sarrazin D., Scafato E. SJ, R. S. Good practice principles for low risk drinking guidelines [Internet]. 2016. Available from: https://www.epicentro.iss.it/alcol/pdf/WP5_Good_practice_low_risk_guidelines.pdf



Il lavoro per la realizzazione di questo prodotto è stato parzialmente finanziato con i fondi dell'Aging Project, DIMET, Dipartimento di Eccellenza dell'Università del Piemonte Orientale