

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



quarantesimo modulo

© 2004 Pillole.org

OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Ressa:

“A dotto’, me manca er calcio !”

Rossi:

Beh, i pazienti semplificano la questione, ma è comprensibile.

In realtà l'osteoporosi può essere definita come un disordine sistemico caratterizzato da una compromissione della robustezza dell'osso.

Ressa:

Che potremmo paragonare ad un muro con mattoni (osteociti) e malta (calcio). Parlacì della classificazione iniziale.

Rossi:

Abbiamo una forma primitiva e una secondaria

TABELLA 1

La classificazione dell'osteoporosi

Osteoporosi primitiva

Osteoporosi tipo 1 o postmenopausale

Osteoporosi tipo 2 o senile

Osteoporosi secondaria

Ipogonadismo

Morbo di Cushing

Mieloma

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Insufficienza renale cronica

Iperaldosteronismo

Ipertiroidismo

Artrite reumatoide

Farmaci: corticosteroidi, eparina, anticonvulsivanti, chemioterapici, antiacidi (alluminio)

Noi ci occuperemo prevalentemente dell'osteoporosi post-menopausale.

Nella donna la perdita di massa ossea inizia alcuni anni prima della menopausa; nel periodo post-menopausale tale perdita è circa dell'1-3% all'anno mentre in età senile è minore [1].

Tuttavia la perdita fisiologica che si verifica con l'invecchiamento non è l'unico determinante perché lo sviluppo della malattia dipende anche dalla massa ossea raggiunta dall'individuo. Infatti la massa ossea aumenta durante l'adolescenza e raggiunge l'acme attorno ai 30-35 anni.

Si possono verificare perciò fratture da osteoporosi anche se non vi è una perdita importante dopo la menopausa se la massa ossea raggiunta in età adulta non è adeguata. Tra i fattori implicati nel raggiungimento di una massa ossea ottimale ricordiamo: una dieta bilanciata con apporto ottimale di calcio e vitamina D, la regolare attività fisica, gli ormoni sessuali.

Ressa:

Vorrei rimarcare l'importanza di arrivare ai 30 anni al massimo della densità ossea possibile, le donne che raggiungono una "vetta" alta difficilmente scendono, nella menopausa, sotto una soglia critica. Credo che le urla di mia sorella, mentre trangugiava a forza l'olio di fegato di merluzzo, propinatoci da nostra madre (figlia di medico) fossero, quindi, ingenerose !

Come facciamo la diagnosi?

Rossi:

La diagnosi di osteoporosi si avvale della misurazione della densità minerale ossea (Bone Mineral Density o BMD); in età senile anche il riscontro di fratture vertebrali alla radiografia della colonna può essere un criterio diagnostico affidabile. In accordo con i criteri stabiliti dall'OMS, si diagnostica osteoporosi per valori di BMD inferiori a -2,5 DS rispetto al BMD di una donna adulta di razza bianca (**T-score**). Si parla di osteopenia per valori di T-score compresi tra -1 e -2,5 DS, mentre valori superiori a -1 DS sono considerati normali. Si può utilizzare anche lo **Z-score**, vale a dire la differenza di BMD rispetto a quella media di una popolazione di riferimento della stessa età, soprattutto se siamo di fronte a donne dopo i 65 anni. Se si usa lo Z-score si parla di osteoporosi per valori < -2 DS, mentre si identifica l'osteopenia per valori compresi tra -1 e -2 DS.

La tabella 2 sintetizza i criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi e osteopenia.

TABELLA 2

Criteri per la diagnosi densitometrica di osteoporosi e osteopenia

T- score (BMD rispetto ad una donna adulta di razza bianca):

inferiore a - 2,5 DS : osteoporosi

compreso tra - 1 e - 2,5 DS: osteopenia

superiore a - 1 DS: normale

Z- score (BMD rispetto a quella media di una popolazione della stessa età):

inferiore a - 2 DS: osteoporosi

compreso tra - 1 e - 2 DS: osteopenia

superiore a - 1 DS: normale

La tecnica più usata per misurare la BMD è la **densitometria a doppio raggio fotonico (DXA)**; le misurazioni vengono effettuate a livello della colonna, del collo femorale e del polso.

Generalmente vale la regola che una densitometria effettuata a livello del collo femorale prevede meglio una frattura in quella sede piuttosto che una frattura vertebrale mentre una densitometria effettuata a livello lombare prevede con più accuratezza una frattura vertebrale che una di femore.

Per questo, se possibile, è preferibile esaminare entrambi i distretti.

Tuttavia nei soggetti < 65 anni si può limitare l'esame alla sola colonna mentre dopo i 65 anni è preferibile il collo femorale (negli anziani infatti le alterazioni artrosiche vertebrali possono rendere difficile l'interpretazione dell'esame).

Ressa:

E' chiaro che se una donna sotto i 65 anni ha una grossa artrosi vertebrale non le faccio certo eseguire una MOC vertebrale.

Le altre tecniche diagnostiche?

Rossi

Ultrasonografia, DXA periferica, ecc. sono meno costose e abbastanza precise, tuttavia valutano solo lo scheletro periferico e non possono rimpiazzare, almeno per ora, la DXA standard nella previsione del rischio di frattura [2].

Ressa:

Ma perché diamo tanta importanza alla determinazione della BMD, tanto da averne fatto il principale criterio diagnostico?

Rossi:

In realtà non possiamo misurare direttamente la robustezza dell'osso, che dipende sia dalla sua densità (grammi di minerale per volume) che dalla sua qualità (che riflette l'architettura, il turnover, la presenza di microfratture e la mineralizzazione). La BMD non rappresenta che una misura surrogata della robustezza. D'altra parte essa rappresenta anche un discreto predittore del rischio di frattura. Si è visto per esempio che nelle quasi 164.000 donne seguite dello studio NORA, un T-score < -2,5 DS era associato ad una percentuale di rischio per qualunque frattura osteoporotica di quattro volte superiore al rischio di donne con BMD normale, mentre il rischio era 1.8 per le donne con osteopenia [3]. Anche uno studio più recente conferma che una ridotta BMD è associata ad un aumento del rischio di frattura non vertebrale, soprattutto nelle donne bianche [25]. Lo studio NORA ha evidenziato gli altri fattori predittivi di frattura: l'età avanzata, il numero di anni dalla menopausa, una storia personale o familiare di fratture (anca, colonna o polso), il fumo e l'uso prolungato di cortisonici. Vi sono anche studi che hanno dimostrato che donne con bassa BMD ma senza fattori di rischio aggiuntivi avevano una percentuale di fratture minore rispetto a donne con buona BMD ma fattori di rischio associati [4].

Ressa:

La densitometria non è il Vangelo ma solo una componente nella valutazione complessiva, solo una donna su due con BMD sotto la "soglia di rischio di frattura" avrà una rottura, viceversa ho visto donne con MOC normali fratturarsi facilmente per traumatismi non particolarmente efficienti

Rossi:

Te l'ho detto: la densitometria non misura "tutta" la robustezza dell'osso. Il risultato della densitometria non deve mai essere considerato a sè stante, ma sempre interpretato alla luce dei dati ricavati dal paziente che abbiamo di fronte. Così in un soggetto a basso rischio (età giovane, non fattori di rischio associati) il rischio di fratture è basso e resta basso anche se la BMD è ridotta. Al contrario una donna con pregresse fratture ha già un rischio elevato che quasi raddoppia se la BMD è ridotta. In entrambi i casi la conoscenza della BMD aggiunge poco alla valutazione clinica. La densitometria può invece risultare utile se il rischio è intermedio (età avanzata e presenza di fattori di rischio): in questo caso l'esecuzione dell'esame può aiutare nel decidere l'eventuale trattamento perché una BMD ridotta porta il rischio a livelli elevati [5].

Ressa:

Quando richiedere una densitometria ossea?

Rossi:

Non vi è accordo su quando e a quali pazienti richiedere una densitometria ossea.

Uno studio ha determinato sensibilità e specificità dei criteri raccomandati da varie linee guida per selezionare le donne da sottoporre a densitometria [6].

Tutti i metodi proposti hanno una buona sensibilità, ma la specificità è abbastanza bassa. Questo significa che qualsiasi sia il metodo che si sceglie per l'invio alla densitometria, ci saranno pochi

falsi negativi ma molte donne con BMD normale saranno sottoposte all'esame.
Nella tabella 3 riassumo uno di questi criteri, il criterio SCORE.

TABELLA 3
Criteri SCORE per la prescrizione della densitometria ossea

SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)

Testare se punteggio ≥ 6

Razza non bianca: 5 punti

Presenza di artrite reumatoide: 4 punti

Storia di fratture (polso, femore, coste): 4 punti ciascuna

Età > 65 anni: 3 volte il primo numero dell'età

Mai usata TOS: 1 punto

Peso: sottrarre 1 volta il peso in libbre diviso 10 (1 Kg = 2,2 libbre)

Ressa:

Odio queste tabelle a punti e non le uso mai.

Rossi:

Anche queste non devono essere prese come Vangelo. Al di là comunque dello strumento che il medico intende usare, credo si possa dire che può essere ragionevole richiedere una densitometria quando si prevede che *il risultato dell'esame possa influenzare il comportamento terapeutico*: donne in post-menopausa con fattori di rischio (fumo, peso corporeo < 57 kg, uso protratto per almeno 3 mesi di terapia steroidea, menopausa precoce < 45 anni, familiarità per fratture da fragilità ossea, ipertiroidismo, artrite reumatoide, iperparatiroidismo, anoressia nervosa pregressa o in atto, periodi di amenorrea prolungata). Le linee guida consigliano anche una densitometria verso i 60-65 anni. In questo caso comunque, più che ad uno screening generalizzato, sarebbe opportuno ricorrere ad una valutazione caso per caso, anche se esiste uno studio di tipo osservazionale recente che dimostra che lo screening densitometrico in soggetti di 65 anni o più anziani si associa ad una riduzione del rischio di fratture dell'anca del 36%. Si tratta però di uno studio non randomizzato e i risultati potrebbero essere falsati da fattori confondenti [20]. Non è invece indicato richiedere l'esame se la diagnosi di osteoporosi è certa (pregresse fratture da fragilità ossea, schiacciamenti vertebrali con riduzione in altezza di almeno 4 mm).

Ressa:

Quando ripetere la densitometria?

Rossi:

Se i criteri per la richiesta del test variano a seconda delle linee guida, nessuno ha stabilito se e quando bisognerebbe ripetere l'esame. A mio avviso, se la BMD è normale, la densitometria ossea non andrebbe ripetuta perché solo raramente col passare degli anni la massa ossea scenderà sotto la soglia di rischio (almeno in assenza di interventi aggravanti come una terapia steroidea).

In caso di osteopenia si può prevedere la ripetizione dell'esame dopo 2-3 anni.

Nelle donne in trattamento il monitoraggio è probabilmente inutile sia perché non si dovrebbe interrompere una terapia di dimostrata efficacia sulla base di una densitometria che mostri una perdita di BMD [7], sia perché non ci sono studi che hanno valutato l'utilità di una terapia

alternativa nelle non responders e quindi se per ipotesi ci troviamo di fronte ad un test che peggiora in donne in trattamento non sappiamo cosa fare. Sappiamo però per esperienza che questo si scontra spesso con le richieste delle donne che "vogliono vedere" come sta andando la terapia, soprattutto se dietro tale richiesta vi è il consiglio specialistico.

Ressa:

E gli esami di laboratorio? E' notorio che la diagnosi di osteoporosi primitiva non si fa con le analisi.

Rossi:

Alcuni esami di laboratorio possono essere richiesti qualora si sospetti una forma di osteoporosi secondaria. Accertamenti utili possono essere: VES, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, elettroforesi proteica, creatininemia, emocromocitometrico, TSH ed FT4. In particolare in presenza di un aumento della calcemia e della fosfatasi alcalina dovranno essere escluse le metastasi ossee, il mieloma e l'iperparatiroidismo. Altri esami espressione di formazione ossea (fosfatasi alcalina osso-specifica e osteocalcina) o di riassorbimento (collegenotelopectidi, ecc.) sono di utilità clinica limitata nella pratica corrente.

Ressa:

Quale terapia per l'osteoporosi ? Io dico alle pazienti che le terapie mediche fanno poco e di puntare su "metodi naturali": attività fisica, soprattutto marcia all'aria aperta e / o ginnastica a corpo libero; il nuoto, contrastando la forza di gravità non da' quello "stress meccanico" sufficiente a stimolare la neogenerazione ossea, conserva ovviamente la capacità di aumentare il tono muscolare che è comunque utile nelle osteoporotiche. Poi dieta ricca di calcio e vit D3, sospensione del fumo e alla fine, ma proprio alla fine, i farmaci.

Rossi:

Giusto. Una strategia che, già nella donna giovane, innalzi il picco di massa ossea potrebbe essere una mossa vincente nel ridurre il rischio di osteoporosi dopo la menopausa. Le misure consigliate sono quelle che hai elencato: praticare attività fisica, non fumare, bere alcolici in maniera moderata, consumare una dieta ricca di calcio e vitamina D. L'apporto quotidiano di calcio consigliato è di 1200-1500 mg/die nell'adolescente e di 800-1000 mg/die negli adulti (una tazza di latte o yoghurt o una spessa fetta di formaggio contengono circa 300 mg di calcio). Per la prevenzione delle fratture è possibile ricorrere anche ad opzioni non farmacologiche come per esempio i *protettori dell'anca* che sono efficaci nel ridurre il rischio nelle donne anziane [17] anche se la compliance rimane un problema e non tutti gli studi hanno dato risultati concordanti. Negli anziani sono importanti anche tutte le misure che riducono il rischio di frattura: non usare farmaci psicotropi se non strettamente necessari, riconsiderare l'uso di terapia ipotensiva aggressive, specie se con effetto alfa-bloccante, ridurre i fattori di rischio ambientali (rimozione di tappeti e tappetini, buona illuminazione delle stanze, corrimano nei bagni, ecc.). Recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D riduce il rischio di cadute negli anziani [18]. Le fratture osteoporotiche, nelle donne anziane, costituiscono una delle maggiori cause di disabilità e di mortalità [8].

Ressa:

Passiamo alle pasticchine!

Rossi:

Numerosi studi di tipo randomizzato e controllato si sono limitati a valutare l'effetto della terapia sulla densità minerale ossea (BMD). Si tratta però di un end-point surrogato: non necessariamente un aumento della BMD si traduce in una diminuita incidenza di fratture.

Vi sono per fortuna anche studi che hanno valutato l'impatto dei farmaci sulle fratture. Revisioni e

meta-analisi di questi studi hanno confermato quali sono i trattamenti che riducono il rischio di frattura nelle donne con osteoporosi [9,10,11].

I *bifosfonati* agiscono contrastando il riassorbimento osseo provocato dagli osteoclasti: l'alendronato e il risedronato riducono il rischio relativo di fratture vertebrali e non vertebrali del 40-50% e sono considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi. L'etidronato è un bifosfonato di prima generazione che però non ha dimostrazioni derivate da trials clinici randomizzati e controllati di riduzione delle fratture non vertebrali, mentre le evidenze di riduzione delle fratture vertebrali non sono così forti come per alendronato e risedronato.

Il *raloxifene*, un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni, riduce il rischio di fratture vertebrali del 36% ma non vi sono prove forti di una sua utilità sulle fratture non vertebrali [28].

La *calcitonina per via nasale* ha qualche evidenza (peraltro gli studi sono di difficile interpretazione per il numero elevato di drop outs) sulla prevenzione delle fratture vertebrali [11,12] ma non su quelle non vertebrali.

Lo studio WHI ha confermato che la *terapia ormonale sostitutiva* riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali del 34%, tuttavia in termini globali i rischi superano i benefici [13] per cui la TOS non dovrebbe essere considerata una terapia di scelta nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi (vedi anche capitolo sulla menopausa).

Il *tibolone* è uno steroide sintetico che aumenta la densità minerale ossea ma i dati sulla sua efficacia nella prevenzione delle fratture sono ancora incerti. Da un po' di tempo a questa parte, da quando la TOS ha perso parte del suo fascino per la pubblicazione dei risultati dello studio WHI, lo si vede usare sempre più spesso dai ginecologi (vedi anche capitolo sulla menopausa).

Il *calcio e la vitamina D* in associazione possono ridurre il rischio di fratture non vertebrali, soprattutto in soggetti anziani [14,15]. Studi più recenti sembrano smentire la loro efficacia nella prevenzione sia primaria che secondaria delle fratture degli anziani [23,24], tuttavia si tratta di lavori che sono stati criticati per la loro qualità metodologica. Una revisione sistematica degli studi esistenti conferma comunque che la vitamina D3 riduce il rischio di frattura d'anca del 26% e di fratture non vertebrali del 23% [27].

Il *paratormone umano ricombinante*, somministrato per via iniettiva, aumenta la formazione di osso agendo sugli osteoblasti. Un trial clinico randomizzato e controllato ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali del 50-65% [16] e in alcuni paesi è stato approvato per l'osteoporosi grave. Tuttavia lo studio era verso placebo. In un altro piccolo studio su donne con osteoporosi il farmaco è stato paragonato ad alendronato ed ha ridotto le fratture non vertebrali in maniera maggiore rispetto al controllo tuttavia lo studio è stato interrotto anticipatamente [21] perché dati sperimentali avevano dimostrato un aumento di osteosarcoma nei ratti.

Ressa:

Nessuna persona accetterà mai il PTH vista la via di somministrazione, e poi il costo è molto elevato.

Rossi:

Recentemente si è reso disponibile un nuovo farmaco, lo *stronzio ranelato*, il cui meccanismo d'azione è poco noto, probabilmente agisce in parte inibendo il riassorbimento e in parte stimolando la formazione di osso. I dati sembrerebbero promettenti sulla riduzione delle fratture vertebrali e non vertebrali, anche in donne anziane [29,30]. Staremo a vedere.

Ressa:

Ma, tra tutti gli interventi esaminati, qual è l'intervento di scelta?

Rossi:

Mancano studi di paragone tra le varie scelte terapeutiche e i paragoni indiretti effettuati tramite

meta-analisi [11] non possono fornire dati affidabili. Le prove derivanti dagli studi disponibili dimostrano che le terapie funzionano soprattutto per le donne con precedenti fratture vertebrali e non vertebrali e per quelle ad elevato rischio per la presenza di osteoporosi conclamata.

Come per tutti i trattamenti è sempre necessario valutare il rapporto benefici/rischi.

E' prioritario quindi il trattamento di donne con precedenti fratture vertebrali oppure con pregresse fratture non vertebrali non dovute ad eventi traumatici (fratture da fragilità). Inoltre, come suggeriscono varie linee guida, può essere ragionevole trattare le donne di età superiore ai 65 anni con elevato rischio di frattura per la presenza di osteoporosi, ma bisognerà valutare da caso a caso. Infatti abbiamo visto che anche se una bassa BMD si correla con il rischio di frattura, altri fattori vanno considerati quando si valuta la necessità di sottoporre a trattamenti prolungati soggetti senza precedenti fratture. In particolare la terapia va considerata se coesistono altri fattori di rischio, oltre ad una BMD inferiore a -2,5 DS (per esempio un peso corporeo inferiore a 57 kg, abitudine al fumo, menopausa precoce, precedente uso di terapia steroidea per periodi prolungati, artrite reumatoide, ecc.). Ci si può chiedere se vale la pena di trattare anche in presenza di sola osteopenia. Probabilmente il rapporto benefici/costi in questi casi è sfavorevole perché bisogna trattare un numero molto più elevato di donne per evitare una frattura. Un'analisi suggerisce per esempio che l'uso dell'alendronato nella semplice osteopenia ha un rapporto costo/efficacia sfavorevole [26].

Ressa:

Esaminiamo i vari NNT

Rossi:

La tabella 4 dà un'idea approssimativa dell'impatto della terapia sulla riduzione delle fratture esemplificando alcuni NNT ricavati dagli studi più importanti. Siccome gli studi avevano una durata diversa sono ricorso all'artificio di riportare l'NNT ad un anno di trattamento.

Questo artificio non ha giustificazione clinica (cioè non è detto che i farmaci funzionino già al primo anno di trattamento) ma serve unicamente per confrontare tra loro studi di durata diversa.

TABELLA 4

NNT (un anno) per evitare una frattura in vari studi clinici

Studio FIT - farmaco: alendronato

donne con precedenti fratture: fratture vertebrali NNT= 111, fratture femorali NNT = 277

donne osteoporotiche senza precedenti fratture: fratture vertebrali NNT = 245, fratture femorali NNT= 2127

Studio VERT - farmaco: risedronato

donne con precedenti fratture vertebrali: fratture vertebrali NNT = 60, fratture non vertebrali NNT = 94

Studio MORE - farmaco: raloxifene

donne con osteoporosi: fratture vertebrali NNT = 64-85, fratture di femore: N.S.

l'effetto sulle fratture vertebrali è presente in tutte le donne dello studio ma è circa 4 volte superiore nelle donne con pregresse fratture rispetto alle donne senza fratture

N.S. = non significativo

Ressa:

In conclusione quali sono le scelte?

Rossi:

Di fronte ad una paziente con fratture vertebrali o con pregresse fratture da fragilità la scelta dovrebbe privilegiare i bifosfonati (alendronato e risedronato). Il raloxifene può essere una buona alternativa se i bifosfonati sono controindicati o non tollerati, in considerazione del fatto che, per ora, il farmaco ha dimostrato di ridurre le fratture vertebrali, ma non quelle di femore; potrebbe essere preso in considerazione anche in donne a rischio di cancro mammario perché dati derivanti da analisi a posteriori mostrano un beneficio nel ridurre questo rischio (sono in corso studi ad hoc).

Una terapia farmacologica può essere proposta anche nelle donne senza pregresse fratture con età superiore ai 60-65 anni e con multipli fattori di rischio e/o una diagnosi densitometrica di osteoporosi. Più difficile fornire raccomandazioni nelle donne più giovani, nelle quali l'uso degli estrogeni per periodi prolungati ha un profilo di rischio sfavorevole.

In tutti i casi, alla terapia devono essere associati calcio e vitamina D in quanto, in tutti gli studi clinici, questa combinazione veniva somministrata insieme ai farmaci.

Per il momento il paratormone rimane un trattamento con dati ancora preliminari e di seconda scelta, limitato ai pazienti con osteoporosi grave ed elevato rischio di fratture che non possono fare altri trattamenti [22].

A livello di popolazione potrebbe essere utile invece una strategia preventiva [15] che si basa sulla somministrazione di vitamina D per os ad alte dosi nella donne anziane (per esempio una somministrazione annuale in occasione della vaccinazione antinfluenzale). Questa strategia si propone di ridurre il rischio di frattura magari di poco, ma in molti soggetti a rischio medio-basso e quindi i risultati ottenibili sarebbero quantitativamente molto superiori a quelli che si possono avere con interventi mirati su pochi soggetti a rischio elevato, interventi tra l'altro molto più costosi. Peraltro le due modalità di approccio non sono tra loro in contrasto.

Ressa:

Quanto deve durare la terapia?

Rossi:

Non lo sappiamo. Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei vari farmaci sulle fratture hanno avuto una durata di alcuni anni ma è stato dimostrato che l'effetto positivo dell'alendronato sulla BMD si mantiene fino a 10 anni [19]; alla sospensione la perdita ossea riprende ma sembra non in modo accelerato. Non sappiamo neppure se possa essere utile la terapia ciclica. Le opinioni degli esperti infatti su questi punti sono divergenti e solo studi futuri ci potranno dare una risposta.

Bibliografia:

1. Borroni M et al. Ricerca e Pratica 1997; 4:158-167.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for clinical management of osteoporosis. Obstet Gynecol 2004 Jan; 103:203-216.
3. Siris ES et al. JAMA. 2001;286:2815-2822.
4. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332:767-773.
5. Marshall D et al. BMJ 1996; 312:1254-1259.
6. Candarette SM et al. JAMA 2001; 286:57-63.
7. Cummings SR et al. JAMA 2000; 283: 1318.
8. Cummings SR et al. Lancet 2002;359: 1761-7.
9. Delmas PD. Lancet 2002;359: 2018-26.
10. Hauselmann HJ, Rizzoli R. Osteoporos Int 2003;14: 2-12.

11. Cranney A et al. *Endocr Rev* 2002;23: 570-8.
12. Chesnut CH 3rd et al. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109: 267-76.
13. Rossouw JE et al. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
14. Dawson-Hughes B et al. *N Engl J Med* 1997;337: 670-6.
15. Trivedi DP et al. *BMJ* 2003;326: 469.
16. Neer RM et al. *N Engl J Med* 2001;344: 1434-41.
17. Van Schoor NM et al. *JAMA* 2003;289: 1957-62.
18. Bischoff-Ferrari HA et al. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
19. Bone GH et al. *N Engl J Med* 2004 ; 350:1189-1199
20. Kern LM et al. *Ann Intern Med* 2005; 142: 173-181
21. Bodi JJ et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:4528-35
22. *Australian Prescriber* 2004; 27:22
23. Porthouse J et al. *BMJ* 2005 Apr 30; 330:1003
24. Grant Am et al. The RECORD Trial Group. *Lancet* 2005 May 7; 365:1621-1628.
25. Cauley JA et al. Bone Mineral Density and the Risk of Incident Nonspinal Fractures in Black and White Women .*JAMA*. 2005 May 4; 293:2102-2108
26. Schousboe JT et al. Cost-Effectiveness of Alendronate Therapy for Osteopenic Postmenopausal Women. *Ann Intern Med* 2005 May 3; 142:734-741
27. Bischoff-Ferrari HA et al.. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials . *JAMA*. 2005 May 11; 293:2257-2264.
28. FPI's Clinical Inquiries. Raloxifene for prevention of osteoporotic fractures. *Am Fam Physician* 2005 Jul 1; 72:132
29. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of the vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 Jan 29; 350:459-468
30. Reginster JY et al. Strontium ranelate reduce the risk of nonvertebral fractures in post-menopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, published online Feb 22.

UN CASO PER CRETINETTI: QUELLO STRANO DIABETE

75 anni, maschio, affetto da più di vent'anni da diabete mellito di tipo 2, è in discreto compenso glicemico con antidiabetici orali, però da alcuni anni accusa parestesie agli arti inferiori, nessuna lesione ai piedi. Cretinetti parte per le vacanze estive, quando torna, ascolta gli aggiornamenti del collega sostituto il quale lo informa che il suddetto paziente, da circa una ventina di giorni, si è aggravato. Egli ha chiesto una consulenza al centro diabetologico dove è stata fatta diagnosi di polineuropatia sensitivo motoria e consigliato il passaggio alla terapia insulinica che "Lei avrebbe dovuto cominciare anni fa, ai primi segni di questo problema, LO DICA al suo medico di BASE". Il paziente si presenta in studio da Cretinetti, accompagnato dai due figli che lo reggono sotto le ascelle, deambula lentissimamente, barba lunga, eloquio lento, si siede di botto sulla poltrona e dice che si sente uno straccio, non ha appetito, è dimagrito di qualche chilo, gli fa male la testa: "Sono sicuro che ci ho un cancraccio, ho capito che me manca poco, ma vojo morì a casa mia." Mostra il profilo glicemico del giorno precedente che è praticamente normale, come pure l'emoglobina glicata, dice che ha aspettato il ritorno di Cretinetti per avere conferma della giustezza del cambio di terapia orale con insulina, che non ha ancora iniziato; i figli, invece, insistono per un ricovero ospedaliero "per fare una TACCHE". Cretinetti sta per avvallare il tutto, comincia a scrivere la minuta dell'impegnativa, ma qualcosa però non lo convince, si accende una lampadina: spiega al paziente il suo sospetto diagnostico, gli chiede di eseguire prima del ricovero alcune analisi del sangue, queste, per fortuna, confermano l'illuminazione. Rimosso un tenacissimo scetticismo del paziente e dei figli, si inizia una nuova terapia orale per la malattia sospettata, a causa di questo trattamento il giorno dopo si richiede l'inizio anche della terapia insulinica. Dopo dieci giorni il moribondo si ripresenta in studio, da solo e tirato a lucido, magnificando le virtù diagnostiche di Falchetto.

Non crede di essere migliorato in così poco tempo, imbonisce il pubblico in sala di attesa esclamando in romanesco che "Nun me riuscivo manco più a alzarne da la sedia e a famme la barba!!, ma Lui ce ha pensato a la diagnosi gggiusta". Falchetto si affaccia alla porta della sua stanza e, colpito da una crisi di delirio diagnostico e di autostima, chiama ad alta voce "LAZZARO" il paziente, tra il tripudio dei servili mutuati, ma ha la coscienza sporca perché anni prima aveva formulato, in un caso simile, una goffa diagnosi che gli era costata una SONORA REVOCA della paziente e di tutta la sua famiglia.

Cretinetti si chiese perché questa neuropatia diabetica fosse esplosa dopo che per alcuni anni era rimasta poco evidente, l'equilibrio glicemico era sempre stato, in venti anni, ed era, in quel momento, buono, i sintomi in venti giorni erano peggiorati, in più erano suggestivi anche di una **polimialgia reumatica**. Gli esami di laboratorio corroborarono questa ipotesi che la terapia corticosteroidica avvalorò in pieno con un FULMINANTE miglioramento. Il PUNTO CRITICO fu quando il paziente chiamò Cretinetti, su preciso accordo, il giorno dopo, riferendogli una glicemia post prandiale vicina ai 400.

Chiaramente il miglioramento clinico non c'era ancora, il paziente era convintissimo di avere un tumore, Falchetto perseverò e disse al paziente che avrebbe dovuto cominciare l'insulina in quattro somministrazioni, ma temeva che quest'ultimo mollasse tutto per sfiducia. Per fortuna non fu così, in pochi giorni il profilo glicemico tornò normale ed i sintomi sparirono, dopo circa un anno Falchetto sospese gradualmente il cortisone e, di poco, anche le dosi di insulina che però ha confermato in terapia, il paziente sta bene. Anni prima, in un caso analogo capitato in una ottantenne, Cretinetti si era esibito in una goffa diagnosi di "grossa artrosi" che gli costò tre sonore revoche.
