

# Fisica, scienze esatte e medicina al servizio dell'uomo: cambiano i tempi e i paradigmi, ma rimane l'eterno anelito !

*DISTANTE Alessandro (1,2), PALADINI Daniele (1)*

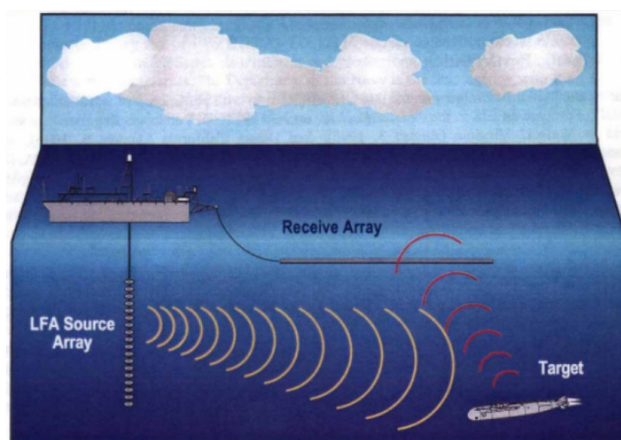
*1. ISBEM, Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo, Brindisi*

## INTRODUZIONE

La riflessione del suono è utilizzata in molte applicazioni per determinare la distanza di un oggetto; il sonar (o tecnica eco-pulsata) ad esempio è utilizzato per localizzare oggetti sott'acqua. Un sonar generalmente fa uso di frequenze ultrasoniche, cioè di suoni la cui frequenza è superiore a 20 kHz, al di fuori dall'intervallo udibile dall'uomo. Anche la struttura interna della Terra viene studiata in maniera simile, rivelando la riflessione delle onde che viaggiano all'interno della Terra stessa, generate da esplosioni create artificialmente. Una ragione per cui vengono usate onde ultrasoniche, oltre che per il fatto che non sono udibili, è che per lunghezze d'onda corte la diffrazione è minore, cosicché si ha un minor allargamento dei raggi ed è possibile riconoscere oggetti più piccoli. Quindi i più piccoli oggetti rivelabili sono dell'ordine di grandezza della lunghezza d'onda utilizzata. Più elevate sono le frequenze degli ultrasuoni, più corte sono le lunghezze d'onda. In medicina, le onde ultrasoniche sono utilizzate sia nella diagnosi sia nella cura. Per quanto concerne la cura, l'utilizzo degli ultrasuoni è focalizzato alla distruzione di tessuti o oggetti indesiderati all'interno del corpo umano, per quanto riguarda la diagnosi il loro utilizzo mira principalmente allo studio di parametri che sono associati all'eventuale sviluppo di patologie, una tra queste è l'osteoporosi.

L'utilizzo diagnostico degli ultrasuoni in medicina è un'applicazione complessa di principi fisici in cui un impulso ad elevata frequenza viene diretto nel corpo e le sue riflessioni dovute a superfici e interfacce a densità diverse vengono rivelate. Essendo delle vibrazioni meccaniche, gli ultrasuoni sono in grado di propagarsi attraverso i materiali, che nel caso del tessuto osseo presenta una densità elevata; le uniche onde a cui è consentito il passaggio attraverso l'osso, sono quelle definite a bassa fre-

quenza e più precisamente di frequenza compresa tra 0.2 e gli 0.6 MHz (per quello che riguarda le misurazioni effettuate sull'osso calcaneare) e di 1.25 MHz (per quello che concerne le misurazioni delle falangi).



L'utilizzo degli ultrasuoni (US) allo scopo di determinare la massa scheletrica, rappresenta una tecnica diagnostica relativamente recente. La trasmissione degli US attraverso una struttura porosa, come risulta essere quella ossea, non dipende solamente dalle proprietà peculiari del materiale attraversato ma anche dall'architettura e dalla sua struttura spugnosa. Il vantaggio che la densitometria ad US (QUS) presenta nei confronti della densitometria tradizionale, in cui si utilizzano i raggi X (DEXA), è costituito dal fatto che, mentre quest'ultima è in grado di fornire delle informazioni di tipo esclusivamente quantitativo, attraverso la densitometria ad US si riescono a desumere delle informazioni anche di tipo qualitativo e soprattutto, il paziente che decide di effettuare l'esame densitometrico, non è sottoposto ad emissioni ionizzanti (dose), che come riconosciuto dalla comunità scientifica, possono risultare nocivi.

## MATERIALI E METODI

Gli ultrasuoni (US) possono essere definiti come suoni oltre la banda di percezione dell'essere umano (frequenza maggiore di 16-20 kHz). Sono costituiti da onde elastiche, di compressione e rarefazione, longitudinali, che trasferiscono energia meccanica e richiedono quindi un mezzo per la loro propagazione. Ogni mezzo può essere considerato composto da un grande numero di particelle, che normalmente sono a riposo e che quando sono perturbate da un'onda ultrasonica oscillano attorno alla loro posizione di equilibrio. La velocità di propagazione dell'ultrasuono dipende dalla natura del mezzo, per quanto riguarda sia l'accoppiamento più o meno stretto delle particelle sia la loro inerzia (legata all'elasticità del mezzo). Se  $\lambda$  è la lunghezza d'onda, distanza tra due successive onde di compressione o rarefazione,  $v$  è la velocità di propagazione del suono nel mezzo considerato,  $f$  è la frequenza dell'onda, risulta:

$$v = \lambda f$$

Nei mezzi biologici, in prima approssimazione, la velocità di propagazione  $v$  è costante, con l'eccezione dell'osso in cui la velocità è più che doppia, e simile al valore nell'acqua (1500 m/s contro i 330 m/s in aria). Caratteristiche del mezzo sono l'impedenza acustica  $Z$  o il modulo di elasticità  $E$  (modulo di Young):

$$Z = \rho v; \quad E = v^2 \rho; \quad E = \frac{Z^2}{\rho}$$

da cui

$$v = \frac{Z}{\rho} = \sqrt{\frac{E}{\rho}}$$

con  $\rho$  densità del mezzo e  $v$  velocità dell'US.

Gli US vengono generati e rivelati per effetto piezoelettrico. Questo è dovuto alla proprietà posseduta da alcuni materiali di generare una tensione elettrica proporzionale alla pressione esercitata su di essi e viceversa di modificare le loro dimensioni, generando onde di pressione nell'ambiente circostante, quando ad essi viene applicata una tensione. Un trasduttore ultrasonografico è costituito dunque da una piastrina di ceramica piezoelettrica, eccitata da due elettrodi posti sulle facce parallele. Tale trasduttore può funzionare sia da generatore di ultrasuoni, quando alimentato da una tensione di frequenza opportuna (frequenza di risonanza del piezoelettrico), sia da ricevitore, convertendo la sollecitazione meccanica esercitata su di esso dagli US in segnale elettrico. Per la propagazione degli US valgono

le stesse leggi che regolano la propagazione dei suoni udibili, ci sono quindi processi di assorbimento, di riflessione e di rifrazione.

L'intensità di un'onda che si propaga in un mezzo decresce esponenzialmente con la distanza a causa dell'assorbimento di energia e dei fenomeni di diffusione che avvengono quando la lunghezza d'onda è paragonabile alle dimensioni delle particelle del mezzo attraversato.

La legge che esprime tale attenuazione in un mezzo omogeneo è la seguente,

$$I_x = I_0 \cdot e^{-Kx}$$

in cui  $I_x$  = intensità del fascio di ultrasuoni ad una distanza  $x$  dalla sorgente;  $I_0$  = intensità iniziale della sorgente;  $K$  = coefficiente di assorbimento e  $x$  = distanza dalla sorgente.

In un mezzo omogeneo, un'onda US viaggia in linea retta. Il trasduttore viene appoggiato sulla cute con l'interposizione di un gel che assicura l'adattamento dell'impedenza acustica alla prima interfaccia (cute/sonda). Quando il fronte dell'onda incontra una successiva interfaccia, cioè una discontinuità nel valore dell'impedenza acustica, nel passaggio da un mezzo avente un valore  $Z_1$  a uno con valore  $Z_2$ , parte dell'energia viene trasmessa e parte riflessa. Il fenomeno è descritto mediante la legge di Snell:

$$\frac{\sin \theta_i}{\sin \theta_t} = \frac{v_1}{v_2}$$

dove il pedice  $i$  si riferisce all'onda incidente,  $t$  a quella trasmessa, ed eventualmente  $r$  a quella riflessa (si ha che  $\theta_i = \theta_r$ ), mentre  $v_1$  e  $v_2$  sono le velocità di propagazione nei due mezzi.

Se le velocità nei due mezzi sono uguali, non c'è rifrazione e l'ultrasuono prosegue in linea retta senza subire deviazioni. Se l'impedenza acustica dei mezzi attraversati è uguale, non c'è riflessione e tutta l'energia dell'onda incidente viene trasmessa nel secondo mezzo. Se le impedenze sono differenti una parte dell'energia degli ultrasuoni è riflessa. Il coefficiente di riflessione  $R$  (la frazione di energia dell'onda riflessa) è dato da:

$$R = \left( \frac{Z_1 \cos \theta_i - Z_2 \cos \theta_t}{Z_1 \cos \theta_i + Z_2 \cos \theta_t} \right)^2$$

che nel caso di incidenza normale ( $\theta_i = \theta_t = 0$ ) diventa:

$$R = \left( \frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right)^2$$

con  $0 \leq R < 1$ . Il coefficiente di trasmissione è  $T=1/R$ . L'ecografo si basa su un semplice fenomeno fisico: i cristalli di quarzo attraversati da una corrente elettrica generano delle onde sonore con range di frequenze utilizzate comprese tra 1 e 10-20 Mega Hertz ed a volte è anche maggiore di 20 MHz milioni di hertz) non udite dall'orecchio.

La propagazione degli ultrasuoni ha luogo su un substrato (corpo umano) sotto forma di moto ondulatorio che genera delle bande alternate di compressione e rarefazione delle molecole che costituiscono il mezzo di cui alterano transitoriamente le forze elastiche di coesione delle particelle.

Negli ecografi, quindi anche nei densitometri, gli ultrasuoni vengono generati per effetto piezoelettrico ad alta frequenza, proprietà di alcuni cristalli di quarzo o di alcuni tipi di ceramiche.

Le parti hardware e software che costituiscono un densitometro sono rappresentate da una sonda che emette così fasci di ultrasuoni che attraversano l'osso da esaminare, un sistema elettronico di controllo che è costituito da una serie di circuiti che guidano il trasduttore nel suo ciclo elettroacustico generando gli impulsi di eccitazione, ricevendo il segnale elettrico generato dall'eco di ritorno degli ultrasuoni, per amplificare ed elabora il segnale; un convertitore di scansione o scan converter che digitalizza e memorizza i dati; un sistema di visualizzazione e registrazione che permette di visualizzare e registrare il segnale densitometrico. Per esprimere il risultato della misurazione della densità minerale ossea (BMD) si utilizza un parametro internazionale chiamato "T-score", calcolato in base alla media del valore del picco di massa ossea (ovvero picco di BMD) della popolazione sana della stessa età del soggetto che si sottopone alla densitometria ossea:

***T-score = [BMD del soggetto in esame – BMD media della popolazione di riferimento (giovani adulti sani)] / Deviazione standard (SD) della BMD della popolazione di riferimento***

Quindi, il T-score è l'unità di misura rappresentata dalla differenza, espressa in deviazione standard, tra valore osservato di BMD e valore medio di BMD dei giovani adulti. Nella misurazione della BMD, ogni riduzione di 1 deviazione standard (SD) nel T-score è associata ad un incremento del rischio relativo di frattura da 1.5 volte fino a 3 volte, a seconda del sito di misurazione e del tipo di frattura.

Meno utilizzata e generalmente utile per soggetti molto anziani è la possibilità di esprimere la densità minerale ossea (BMD) mediante il cosiddetto

detto "Z-score", che differisce dal "T-score" in quanto la popolazione di riferimento – utilizzata per definire la BMD media con cui il soggetto in esame viene confrontato – è composta da soggetti della stessa età della persona in esame, secondo la formula:

***Z-score = [BMD del soggetti in esame – BMD media della pop di riferimento (soggetti di pari età)] / deviazione standard (SD) della BMD della popolazione di riferimento (coetanei).***

Quindi, Z-score è l'unità di misura rappresentata dalla differenza, espressa in deviazione standard, tra valore osservato di BMD e valore medio di BMD dei soggetti di pari età e sesso.

Secondo i criteri diagnostici dell'OMS, si definisce:

- Normale una persona che presenti una BMD descritta da un T-score fino a -1 SD;
- Osteopenico un soggetto con T-score compreso tra -1 SD e -2.5 SD;
- Osteoporotico un soggetto che presenta una misurazione di BMD con un T-score inferiore a -2.5 SD rispetto alla media dei giovani adulti che compongono la popolazione di riferimento.

La probabilità di definire un soggetto come osteoporotico in base al criterio diagnostico del riscontro di una BMD inferiore a -2.5 SD aumenta con l'età del soggetto che si sottopone all'esame e dipende dal sito scheletrico considerato. La BMD può essere misurata con diverse metodiche: la densitometria ossea ad assorbimento fotonico, la densitometria ossea mediante tomografia computerizzata o la densitometria ad ultrasuoni. Storicamente, la densitometria a singolo raggio fotonico dell'avambraccio ha rappresentato il primo metodo di misurazione quantitativa della massa ossea, basandosi sull'attenuazione che un fascio di fotoni emessi da una sorgente radioattiva subisce attraversando un segmento osseo. Tale tecnica è ormai largamente sostituita dalle metodiche successivamente sviluppate, che hanno consentito di estendere la misurazione allo scheletro assiale (vertebre e femore prossimale).

Tutti i metodi densitometrici basati sulla misura dell'assorbimento fotonico vengono anche indicati come "mineralometria ossea computerizzata" o MOC. Attualmente la metodica di riferimento è costituito dalla densitometria ossea a singolo (SXA) o da quella più diffusa a doppio raggio X (DEXA, Dual-Energy X-ray Absorptiometry). La prima (SXA) permette di misurare esclusivamente la BMD in segmenti ossei periferici circondati da scarso tessuto molle e viene applicata generalmente all'avambraccio

distale ed al calcagno, mentre la DEXA consente di misurare anche altri siti specificamente interessati dalle fratture osteoporotiche, come le vertebre lombari (Lumbar Spine BMD) e la porzione prossimale del femore (Femoral Neck BMD), oltre che l'intero scheletro (MOC total body). Tutti questi metodi densitometrici misurano il contenuto minerale osseo (BMC) e l'area di proiezione della porzione ossea su cui si esegue la scansione. Il rapporto tra BMC misurata e l'area di proiezione permette di derivare la densità minerale ossea (BMD), che costituisce il parametro utilizzato ai fini diagnostici per l'osteoporosi. Non si tratta, tuttavia, di una densità volumetrica, ma di una misurazione di densità per unità di superficie di proiezione dell'osso esaminato. La densitometria ossea mediante tomografia computerizzata impiega per l'appunto la metodica tomografica in maniera quantitativa (QCT, quantitative computerized tomography) per la misurazione della densità ossea vertebrale, attraverso l'implementazione di sistemi specifici di calibrazione in apparecchi standard per la tomografia computerizzata. In tal modo, si riesce a misurare la densità della porzione centrale della vertebre lombari, con alcuni vantaggi ed alcune limitazioni rispetto alla DEXA. Da alcuni anni sono stati introdotti metodi quantitativi basati sull'uso di ultrasuoni (QUS) per la misurazione dello stato osseo nell'osteoporosi. I più diffusi misurano la velocità di propagazione degli ultrasuoni (SOS, Speed Of Sound) attraverso il calcagno o le falangi delle mani e l'attenuazione di frequenza degli ultrasuoni (BUA, Broadband Ultrasound Attenuation) attraverso il calcagno stesso. Questi due parametri sono correlati alla densità minerale dell'osso attraversato dagli ultrasuoni e probabilmente alla sua microarchitettura. I due parametri SOS e BUA all'interno dell'apparecchiatura vengono normalizzati e combinati attraverso una media ponderata per produrre una terza variabile denominata "indice di Stiffness":

**Stiffness index** =  $(0.67 \times BUA) + (0.28 \times SOS) - 420$  (Stiffness per un adulto giovane normale = 100 %).

Il valore dell'indice di Stiffness può anche essere espresso (e di solito si preferisce) in termini di "T-score" identificando un valore medio di riferimento per giovani adulti sani di età compresa tra 20 e 40 anni ed applicando la formula :

**T-score** =  $[\text{valore di Stiffness misurato} - \text{media dell'indice di Stiffness dei giovani adulti sani}] / \text{deviazione standard (SD) della popolazione di giovani}$

### **adulti sani**

Se si preferisce avere una informazione riferita alla popolazione della stessa età (in genere nei soggetti anziani), il valore dell'indice di Stiffness può essere anche espresso come "Z-score", utilizzando per l'appunto come valore medio della popolazione di riferimento l'indice di Stiffness medio riscontrato in soggetti di pari età:

**Z-score** =  $\frac{\text{valore di Stiffness misurato} - \text{media dell'indice di Stiffness dei coetanei}}{\text{deviazione standard (SD) della popolazione dei coetanei}}$

La scelta del calcagno quale sede di misurazione è basata sulla sua composizione (95 % di osso trabecolare) e sul fatto che esso è sottoposto al carico ponderale. Nella pratica clinica ciò si traduce nella estrema facilità di esecuzione dell'esame con la semplice introduzione del piede nell'apposita loggia dell'apparecchiatura. Il vantaggio degli ultrasuoni risiede nel fatto che non vengono impiegate radiazioni ionizzanti e nella possibilità che forniscano anche delle informazioni sull'organizzazione strutturale e/o sulla qualità dell'osso (microarchitettura ossea) in aggiunta alle informazioni quantitative (massa ossea). Le caratteristiche e le prestazioni di queste metodiche sono state approfondite in diversi studi negli anni recenti. Al momento non è possibile considerare la densitometria a ultrasuoni uno strumento appropriato per porre diagnosi di osteoporosi, ma gli apparecchi di ultima generazione sono in grado di stimare con buona precisione il rischio di frattura, specialmente nella popolazione femminile anziana.

### **RISULTATI E DISCUSSIONI: Il Progetto PROF e il Registro ROIS**

Al fine di promuovere diagnosi tempestive dello stato di osteopenia o di osteoporosi ed interventi per la prevenzione precoce del rischio fratturativi, con l'obiettivo di migliorare l'outcome per il paziente e al contempo razionalizzare la spesa a carico dell'organizzazione sanitaria, l'ISBEM (Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo) ha avviato, dal 2009 in collaborazione con la ASL di Brindisi e dal 2010 con la ASL di Taranto, una campagna di prevenzione primaria abbinata ad un programma di ricerca denominato progetto PROF (Prevenzione Osteoporosi e Fratture). Si tratta di un vero e proprio programma di disease management – che mira ad occuparsi della malattia dalla sua prevenzione fino alla diagnosi, cura e riabilitazione – in cui l'istituto di

ricerca si affianca ai clinici e agli specialisti delle ASL coinvolte per fornire tecnologie, operatori, aggiornamento scientifico e supporto organizzativo nell'ambito del quale vengono periodicamente riuniti tutti gli attori che si occupano del problema per definire percorsi diagnostico-terapeutici e priorità logistiche. Nell'ambito di questi tavoli tecnici è stata elaborata, condivisa ed approvata una scheda unica per la raccolta dei dati anamnestici di tutti i pazienti sottoposti a densitometria ossea nelle ASL interessate dal progetto. In questo modo, non si determineranno più situazioni in cui i dati del paziente che svolgeva l'esame densitometrico venivano persi per i successivi follow-up, fatto che impediva l'esecuzione di qualsiasi tipo di studio di popolazione. Al contrario, l'adozione di una scheda anamnestica unificata, su cui registrare anche il dato densitometrico, permette di avere a disposizione un enorme database utilizzabile in forma anonima per studi epidemiologici su una popolazione, come quella salentina, che è già oggi la più anziana di tutto il sud Italia e con un indice di vecchiaia in media nazionale (utilizzabile cioè come popolazione campione nazionale).



La scheda anamnestica è stata modulata sulla base dei campi obbligatori riscontrabili nella cartella elettronica della Società Italiana dell'Osteoporosi (SIOMMMS) ed è pertanto interfacciabile con il Registro Nazionale dei pazienti osteoporotici proposti dalla stessa società scientifica.

L'obiettivo è quello di effettuare diagnosi tempestive dello stato di osteopenia o di osteoporosi e di

promuovere interventi anche non farmacologici per la prevenzione precoce del rischio fratturativo, in particolare delle fratture femorali degli ultrasessantacinquenni. Tale campagna si presenta come un interessante progetto di screening che si prefigge l'obiettivo principale di ridurre il numero di future fratture, sia modificando l'evoluzione della massa ossea, sia intervenendo su altri fattori di rischio (in particolare il rischio di cadute); altri obiettivi sono sicuramente il controllo della sintomatologia dolorosa e puntare al miglior recupero motorio possibile dopo una frattura femorale recente con appropriati programmi riabilitativi (oggi attuati solo in un quarto dei pazienti). Al contempo, il progetto prevede l'avvio di un registro elettronico (accessibile esclusivamente agli operatori via web) dell'area ionico-salentina dei pazienti osteoporotici (ROIS, Registro Osteoporosi Ionico Salentino), distinto in tre sezioni (ROBRI, ROTA e ROLE per le tre province). Nell'ambito del ROIS è previsto l'avvio di un'attività di monitoraggio telefonico per la registrazione delle complicanze fratturative, del grado di adesione alla terapia e l'informazione circa i successivi controlli. In tal modo, viene a configurarsi un nuovo percorso in cui "il paziente smette di essere commosso di sé stesso", ma entra in un sistema che si prende cura del suo iter diagnostico e terapeutico senza abbandonarlo. Il costo-beneficio di questo intervento potrà essere valutato a distanza e retrospettivamente rispetto ai dati pre-campagna sia in termini di benefici per la salute dei cittadini (eventuale riduzione del numero di fratture e invalidità conseguenti), sia in termini economici (risparmio delle risorse precedentemente impiegate per il ricovero e trattamento delle fratture e delle terapie con durata inferiore ai 6 mesi). In tale ottica, il Progetto PROF, portato avanti da Ricercatori dell'ISBEM in collaborazione con i Medici di Medicina Generale (MMG) e gli Specialisti ASL, mira ad identificare e trattare precocemente i soggetti a rischio (prevalentemente donne anziane), facendo assumere alla prevenzione un ruolo di primaria importanza all'interno di un approccio globale all'osteoporosi ed alle sue complicanze fratturative, coniugandolo col metodo della ricerca scientifica.

Portare la ricerca negli ospedali e negli ambulatori dei distretti socio-sanitari è anche un modo per impedire che i medici diventino semplici operatori che si limitano a ripetere migliaia di volte esami strumentali e ad interpretarli senza registrarne i dati per eventuali follow-up. Il medico ospedaliero o ambulatoriale torna a "respirare" in un contesto in cui porsi domande e trovare delle risposte adeguate e scientificamente sostenibili ritorna ad essere importante. In

questo passaggio il Registro ROIS, nel quale vengono registrati i dati di tutti i controlli densitometrici (con relativa scheda anamnestica individuale), assume importanza cruciale e consente di eseguire in breve tempo "query" su specifiche associazioni (es. valore del T-score ed età alla menopausa; T-score e sedentarietà) in una popolazione specifica. L'ISBEM ha inoltre fornito – unitamente a proprio personale formato - tecnologie densitometriche ad ultrasuoni per l'integrazione della valutazione clinica del paziente in molti ospedali o distretti che ne erano privi nel contesto delle due ASL in cui sono state aperte normali liste di prenotazione attraverso i CUP: ospedale Perrino di Brindisi, ospedale di Ostuni, Ospedale SS. Annunziata di Taranto, Ospedale di Massafra, Ospedale di Mottola, Distretto socio-sanitario Taranto centro. Nell'ambito del progetto PROF, sono stati studiati ed inseriti nel Registro ROIS oltre circa 1000 soggetti, cioè una piccola quota dei 600.000 cittadini a rischio presenti in Puglia. Tale progetto offre l'opportunità di erogare prestazioni diagnostiche per l'osteoporosi nei vari presidi con una metodica di screening che non solo ha massimizzato l'accessibilità alla prestazione, ma ha permesso al contempo la riduzione delle liste d'attesa con duplice ricaduta positiva sui cittadini-utenti. Peraltro, l'utilizzo della metodica ad ultrasuoni fornita, ha consentito di alleggerire il carico degli esami che grava sulle altre metodiche a raggi X, permettendo il loro utilizzo per altri scopi ed altri bisogni. Questo approccio determina un ulteriore importante risultato per allinearsi, almeno nelle ASL coinvolte, alle Direttive Europee in materia di protezione sanitaria sui pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni ai Raggi X.

## REFERENCE

- [1] Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy: extension study 2003- 2005 Piscitelli P, Brandi ML, Tarantino U, Baggiani A, Distante A, Muratore M, Grattagliano V, Migliore A, Granata M, Guglielmi G, Gimigliano R, Iolascon G. *Reumatismo* 2010, 62 (2):113-118.
- [2] Hip fractures in Italy: 2000-2005 extension study. Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, Marinelli A, Gimigliano A, Marinelli P, Chitano G, Greco M, Di Paola L, Sbenaglia E, Benvenuto M, Muratore M, Quarta E, Calcagnile F, Coli G, Borgia O, Forcina B, Fitto F, Giordano A, Distante A, Rossini M, Angeli A, Migliore A, Guglielmi G, Guida G, Brandi ML, Gimigliano R, Iolascon G. *Osteoporos Int.* 2010 21(8):1323-1330.
- [3] Hip fracture in Italy: analysis of DRG data. Iolascon G, Gimigliano F, Piscitelli P, Guida G. *Aging Clin Exp Res.* 2007, 19 (3 Suppl): 2-4
- [4] Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, Muratore M, Camboa P, Borgia O, Forcina B, Fitto F, Robaud V, Termini G, Rini GB, Gianicolo E, Faino A, Rossini M, Adami S, Angeli A, Distante A, Gatto S, Gimigliano R, Guida G; SIOMMMS study group; CERSUM research group. *Osteoporos Int.* 2007, 18 (2): 211-219 .
- [5] Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Camboa P, Angeli A, Guida G, Adami S. *Reumatismo.* 2005, 57(2): 97-102.
- [6] Bioimmagini – Valli,G ; Coppini, G – Pàtron Editore.
- [7] G.Goglia, Anatomia Umana, casa editrice Piccin.
- [8] Infomed - Medicina e salute. L'attività fisica quale prevenzione dell'osteoporosi, cura del dott. S. Respizzi, specialista in ortopedia
- [9] VIII Congresso Nazionale SIOMMMS, Perugia, 19-22 novembre 2008. Ruolo della neoformazione nella fisiopatologia e terapia dell'osteoporosi.
- [10] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Roma, 10 Gennaio 2007, Agenzia italiana del farmaco.
- [11] Maria Luisa Brandi, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli studi di Firenze, La neoformazione come obiettivo terapeutico per aumentare la resistenza ossea .
- [12] Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1974-1980.
- [13] Mussolino ME, Madons JH, Gillum Rf. Bone mineral density and mortality in women and men: the Nhanes I Epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2003,13: 692-697.
- [14] Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen Bk. Bone mineral Density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stronke* 2001;32: 47-51.
- [15] Ramsey-Goldman R, Manzi S, Association of osteoporosis with cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44:2338-2341.