

Adriana Di Gregorio¹, Giuseppe Nunnari², Marilia Rita Pinzone³, Claudio Cricelli⁴,
Alessandro Rossi⁵, Raffaella Michieli⁶

¹ Medico in formazione; Ordinario di Malattie Infettive, Università di Messina; ³ Specializzanda in malattie infettive, Università di Catania; ⁴ Presidente Nazionale SIMG; ⁵ Responsabile Nazionale Area Malattie Infettive, SIMG; ⁶ Responsabile Area Salute della Donna e Sessualità, SIMG

Utilizzo dell'ultrasonografia quantitativa del calcagno per valutare la massa minerale ossea nei pazienti con infezione da HIV

Introduzione

Nel setting della Medicina Generale l'osteoporosi è una patologia silente che trasversalmente interessa molte malattie ad alta intensità di cura diffuse sul territorio.

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa minerale ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che induce un'aumentata fragilità ossea^{1,2}.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1994 ha definito i seguenti criteri diagnostici³:

- **normalità:** densità minerale ossea (BMD) entro una deviazione standard

al di sotto del valore medio di picco di massa ossea nel giovane adulto;

- **osteopenia:** BMD compreso tra -1 e -2,5 deviazione standard;
- **osteoporosi:** valore di BMD al di sotto di 2,5 deviazione standard;
- **osteoporosi severa:** BMD al di sotto di 2,5 deviazione standard in presenza di una o più fratture da fragilità (Fig. 1).

Questi criteri sono stati definiti utilizzando i dati provenienti dalle misurazioni della densità ossea effettuate con la tecnica DXA (*dual X-ray absorptiometry*) (Tab. I).

Da un punto di vista epidemiologico la prevalenza dell'osteoporosi e dell'osteopenia in Italia è stata indagata attraverso lo studio ESOP

(*Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis*), eseguito nel 2000.

I dati ultrasonografici sono stati disponibili per 10.428 donne e 4741 uomini (95% del campione). Nell'intero campione, la prevalenza di osteopenia e di osteoporosi fra le donne è risultata pari a 44,7 e 18,5%, rispettivamente, mentre i corrispondenti tassi sono stati del 36 e del 10% nel sesso maschile. Informazioni relative alle fratture si sono rese disponibili per 7055 donne e 4376 uomini; sono state riferite 1238 fratture fra le donne e 764 fra gli uomini. In entrambi i sessi, la prevalenza delle fratture aumentava con l'avanzare dell'età;

FIGURA 1.

Media e deviazione standard dei valori T-score nei soggetti sani, nell'osteopenia e nell'osteoporosi.

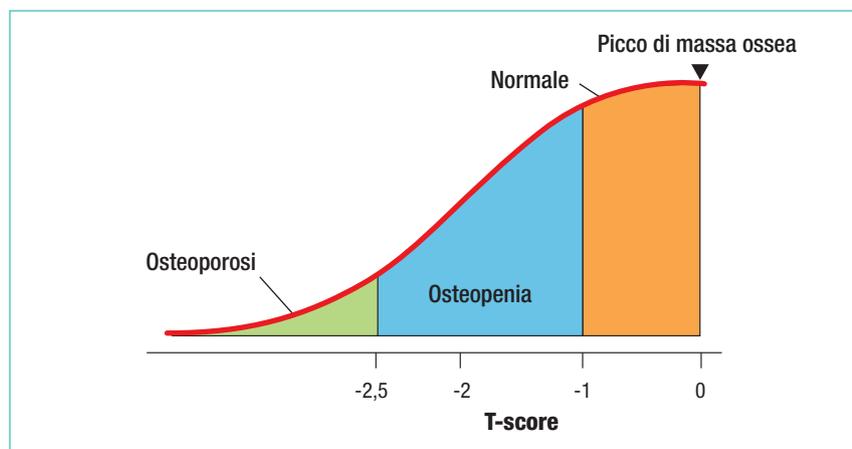


TABELLA I.

Criteri classificativi dell'OMS per la diagnosi con DXA dell'osteoporosi.

Classificazione	Score
Normale	BMD < 1 DS di un giovane adulto normale, T-score $\geq -1,0$
Bassa densità ossea od osteopenia	BMD tra 1 e 2,5 DS più bassa di quella di un giovane adulto normale, T-score tra -1,0 e -2,5
Osteoporosi	BMD > 2,5 DS più bassa di quella di un giovane adulto normale, T-score $\leq -2,5$

DXA: *dual X-ray absorptiometry*; DS: deviazione standard; BMD: densità minerale ossea.

nella fascia compresa tra i 70 e i 79 anni, il 34,5% delle donne e il 27% degli uomini con osteoporosi rilevata ultrasonograficamente riferivano una precedente frattura. Si stima che in Italia l'osteoporosi colpisca circa 5.000.000 di persone, di cui l'80% è rappresentato da donne in postmenopausa. In Italia ogni anno si registrano circa 80.000 fratture di femore, il 75% si verifica nella popolazione femminile e, di questa percentuale, il 94% avviene nelle donne con età > 65 anni. La mortalità per frattura di femore risulta essere del 5% nel periodo immediatamente successivo all'evento traumatico e del 15-25% a un anno dallo stesso ⁴.

Fattori di rischio maggiori per osteoporosi sono:

- familiarità per fratture di femore;
- precedenti fratture da fragilità causate da trauma minimo o riscontro radiologico di fratture vertebrali;
- riscontro radiologico di osteoporosi;
- età avanzata, sesso femminile, razza caucasica, menopausa, fumo, assunzione di alcool, sedentarietà/immobilizzazione protratta;
- BMI < 19 kg/m²;
- terapie farmacologiche croniche:
 - terapia corticosteroidica;
 - levotiroxina;
 - antiepilettici;
 - anticoagulanti (Eparina);
 - immunosoppressori;
 - antiretrovirali;
 - sali di litio;
 - agonisti del GnRH;
 - chemio- e radioterapia.

Esistono inoltre molte forme secondarie di osteoporosi, dovute a malattie di frequente riscontro nell'ambito della MMG. Le principali *patologie associate* al rischio di osteoporosi sono:

- le malattie che determinano malassorbimento intestinale e che quindi non permettono un assorbimento ottimale del calcio alimentare (malattia di Crohn, celiachia, ecc.);
- le malattie che portano a una ridotta assunzione alimentare di calcio, come l'anorexia nervosa;
- le malattie che determinano, in generale, un cattivo stato metabolico, e che in

particolare determinano un'insufficiente disponibilità dei metaboliti attivi della vitamina D (malattie ostruttive respiratorie croniche, insufficienza renale cronica, epatopatie croniche);

- le malattie che determinano una continua perdita di calcio con l'urina (iperparatiroidismo idiopatico);
- le alterazioni del sistema endocrino che interferiscono con la regolazione del metabolismo osseo (ipogonadismi; menopausa precoce (prima dei 45 anni); amenorree prolungate (> 1 anno); iperparatiroidismo; ipertiroidismo; malattia di Cushing; iperprolattinemia; diabete mellito tipo 1;
- malattie che interessano direttamente l'osso, come il mieloma multiplo;
- malattie che riducono fortemente l'attività fisica o che richiedono lunghe cure a base di cortisone (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, fibrosi cistica, distrofia muscolare, trapianti d'organo, ecc.);
- malattie che richiedono l'uso cronico di particolari farmaci (oltre ai corticosteroidi già citati: eparina, anticonvulsivanti, antiacidi);
- rachitismo e osteomalacia;
- sclerosi multipla, morbo di Parkinson;
- emopatie con rilevante coinvolgimento osseo;
- allettamento e immobilizzazioni prolungate (> 3 mesi);
- soggetti HIV positivi, in particolare in terapia con farmaci antiretrovirali (HAART) ⁵, la cui prevalenza di osteoporosi è 3 volte superiore rispetto ai soggetti HIV-negativi, in quanto il virus aumenta l'attività degli osteoclasti e induce invece l'apoptosi degli osteoblasti.

In particolare l'AIDS è un esempio di come una malattia a tempo letale oggi cronicizzata possa avere un impatto deleterio sul tessuto osseo. In questo campo, l'avvento delle terapie antiretrovirali ha dato risultati eclatanti in termini di prolungamento della sopravvivenza, a prezzo però, di svariati effetti collaterali tra cui l'osteoporosi. Un aumento del rischio di frattura è dimostrato, ad esempio, da un recente studio di popolazione di un gruppo spagnolo, che ha valutato l'associazione tra infezione di HIV e rischio di frattura osteoporotiche maggiori e

dell'anca analizzando un campione di oltre 1.100.000 persone. In questa coorte, la sieropositività all'HIV è risultata associata a un aumento del 75% del rischio di fratture cliniche di ogni tipo e un aumento del 60% del rischio di fratture cliniche in sedi diverse dell'anca ⁶.

Secondo le *Linee Guida Italiane* del novembre 2013 sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV è necessario eseguire un monitoraggio dei soggetti a rischio di malattia ossea ⁷:

- *misurazione dell'altezza*: ogni 2 anni. In caso di calo staturale oltre 3 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale ^{8,9};
- *valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi*: ogni 2 anni (se > 50 anni, una volta l'anno);
- *stima del rischio di frattura nei soggetti di età > 40 anni*: una volta l'anno. Utilizzando algoritmi quali FRAX[®] (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>);
- *dosaggio vitamina D*:
 - annuale, preferenzialmente in inverno e primavera, se presenti fattori di rischio maggiori o malattie predisponenti per osteoporosi (insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, iperparatiroidismo, ecc.);
 - opzionale, se si esegue supplementazione nutrizionale ^{10,11};
- *esami del metabolismo minerale osseo* (almeno 1 marker di riassorbimento e 1 marker di deposito) e PTH: una volta l'anno ^{2,13};
- *DXA* (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale o esami surrogate di densitometria ogni 2 anni.

Scopo del lavoro

Il nostro studio, soffermatosi in particolare sui soggetti HIV positivi, si propone di:

- valutare la presenza di *osteopenia* o *osteoporosi* nei soggetti HIV+ utilizzando la QUS calcaneare come test di screening, in quanto poco costoso e non invasivo, poiché privo di radiazioni;
- selezionare mediante QUS i soggetti da indirizzare alla DXA indipendentemente dalla presenza o meno fattori di rischio;

- correlare la presenza di osteopenia o osteoporosi, valutata mediante QUS, con le caratteristiche demografiche, virologiche e immunologiche della popolazione studiata.

Pazienti e metodi

Lo studio trasversale è stato condotto nel periodo che va da marzo a giugno 2014 da un gruppo di medici di medicina generale (MMG) in collaborazione con l'U.O. di Malattie Infettive dell'Università di Catania sito presso il P.O. Garibaldi Nuovo-Nesima dell'Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale e di alta specializzazione Garibaldi, S. Luigi-S. Currò, Ascoli-Tomaselli di Catania. Sono stati arruolati, consecutivamente, 244 pazienti HIV positivi, tutti sottoposti alla QUS del calcagno (Hologic Sahara®).

È stata valutata la prevalenza di osteopenia/osteoporosi e l'associazione tra bassa BMD e parametri demografici, viro-immunologici e biochimici.

Questa coorte è stata confrontata con un gruppo di 58 pazienti HIV-negativi di pari sesso ed età.

Tutti i soggetti arruolati hanno sottoscritto un consenso informato al trattamento dei dati personali.

Ai fini dello studio sono stati presi in considerazione le seguenti *variabili*:

- *epidemiologiche*: sesso, età, etnia, modalità di acquisizione dell'infezione da HIV (tossicodipendenza, omo/bisessualità, eterosessualità, altro), altezza, peso, BMI, fumo;
- *parametri ultrasonografici*: QUI/ Stiffness (indice ultrasonoro quantitativo), BMD (Densità ossea stimata), BUA (Attivazione del fascio di ultrasuoni), SOS (Velocità del suono);
- *parametri BMD*: T-score, Z-score;
- *biochimiche*: colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, creatinina, glucosio, Ca²⁺, PTH, P, proteina C reattiva ultrasensibile (hs-PCR), insulinemia, vitamina D, vitamina B12, folati, intake alimentare di calcio;
- *patologie associate*: diabete, infezioni con virus epatitici maggiori;
- *terapie associate*: antipertensivi, statine.

Attualmente la tecnica in uso per valutare lo stato di salute dell'osso e monitorare la risposta ai trattamenti è la DXA. Essa ha però molte limitazioni e non è raccomandata per screening di massa, infatti è una metodica costosa, il paziente è esposto a radiazioni, vi sono lunghi tempi di attesa per la refertazione ed è necessaria la presenza del radiologo.

L'introduzione come metodica di screening degli apparecchi a ultrasuoni (denominati QUS, acronimo di *Quantitative UltraSound*)¹⁶ nella diagnostica dell'osteoporosi ha reso disponibile una metodica a basso costo, non invasiva (senza uso di radiazioni) e facilmente accessibile ed eseguibile anche nello studio del MMG; queste caratteristiche sono particolarmente importanti per rispondere alla crescente richiesta di esami, in una società con età media della popolazione in continuo aumento, maggiore sensibilizzazione alle patologie dell'età avanzata e disponibilità di nuovi trattamenti farmacologici per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi.

L'onda ultrasonora trasmessa dalla QUS attraversando un segmento osseo, sia la porzione corticale che la trabecolare, causa un'oscillazione delle microlamelle che modifica progressivamente la forma, l'intensità e la velocità di propagazione dell'onda stessa. Secondo le leggi della fisica vi è una relazione tra le proprietà meccaniche dell'osso, l'architettura ossea tridimensionale, la velocità e l'attenuazione delle onde ultrasonore trasmesse. Velocità e attenuazione sono gli unici parametri ultrasonografici che possono essere misurati.

I siti anatomici devono sempre rispondere a determinate caratteristiche quali la facilità di accesso e la scarsa presenza di tessuti molli. Il calcagno è quello maggiormente studiato poiché, essendo composto prevalentemente da osso trasecolare e sottoposto allo stesso carico a cui è sottoposta la colonna vertebrale, costituisce un'ottima sede per lo studio ultrasonografico dell'osso.

Essendo l'osso, in particolare quello a prevalente struttura trabecolare come il calcagno, altamente attenuante, vengono in genere utilizzate frequenze estremamente basse, comprese tra 0,1-0,6 M/Hz.

L'elevata percentuale di osso trabecolare, che presenta una maggiore velocità di tur-

nover metabolico rispetto all'osso corticale, rende il calcagno un sito dove possono essere manifesti i cambiamenti metabolici prima che nelle sedi composte prevalentemente da osso corticale, permettendo quindi di valutare la qualità dell'osso (Stiffness).

Analisi statistica dei dati

I dati quantitativi sono presentati come mediana e range interquartile (RIQ) o come media \pm deviazione standard (DS), i dati nominali sono descritti come numero/percentuali.

I dati quantitativi sono stati analizzati utilizzando il test di Wilcoxon-Mann-Whitney, di Kruskal Wallis e i dati nominali sono stati confrontati utilizzando il test del chi quadro. All'analisi univariata è stata valutata la correlazione tra BMD e parametri demografici, viroimmunologici e terapeutici.

I fattori associati a bassa BMD all'analisi univariata sono stati analizzati all'analisi multivariata utilizzando un modello di regressione logistica.

Risultati

La popolazione HIV+ studiata è costituita da 244 pazienti, dei quali 173 di sesso maschile, pari al 71% e 71 di sesso femminile, pari al 29%; i 58 soggetti sani erano suddivisi in 40 di sesso maschile e 18 di sesso femminile (Figg. 2, 3).

Alla diagnosi l'età mediana è pari a 47 (RIQ 39-54) anni. Il 44% dei pazienti è omosessuale, il 41% è eterosessuale, il 14% dei pazienti tossicodipendente. Il 60% è fumatore. Il BMI medio dei soggetti studiati è pari a 23,7 kg/m². Tra le donne il 41% è in menopausa (34 HIV+; 7 sane) (Fig. 4).

Nella popolazione studiata mediante QUS la valutazione del T-score ha condotto ai seguenti risultati (normali vs HIV) :

- T-score > -1 67% vs 36%;
- T-score < -1 31% vs 55%;
- T-score < -2,52% vs 9%;

Il numero di soggetti affetti da osteopenia/osteoporosi è statisticamente più elevato nel gruppo HIV+ in confronto ai soggetti HIV-negativi (64% vs 33%, $p = 0,012$) (Fig. 5). Nella nostra coorte di pazienti il 3% ha livelli di 25-OH vitamina D < 10 ng/ml, il 64% tra 10 e 30 ng/ml. La prevalenza di soggetti con T-score < -1 è significativamente maggiore tra i pazienti con deficit (80%) o

FIGURE 2, 3.

Caratteristiche epidemiologiche dei 244 pazienti con infezione da HIV.

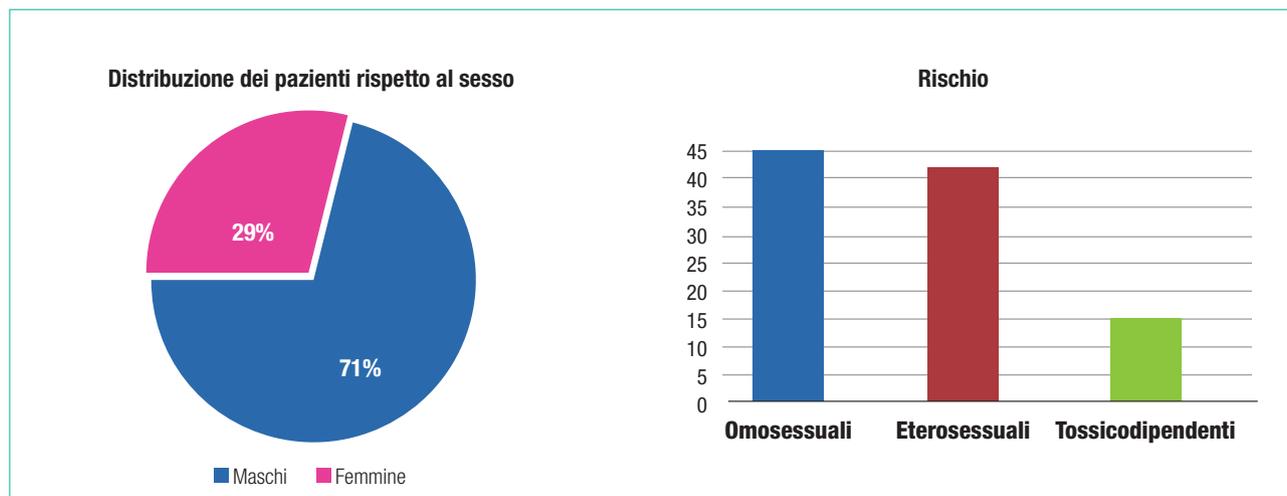


FIGURA 4.

Distribuzione dei pazienti HIV positivi rispetto all'abitudine al fumo.

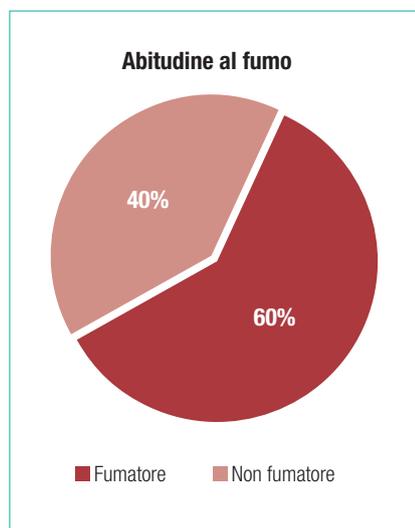
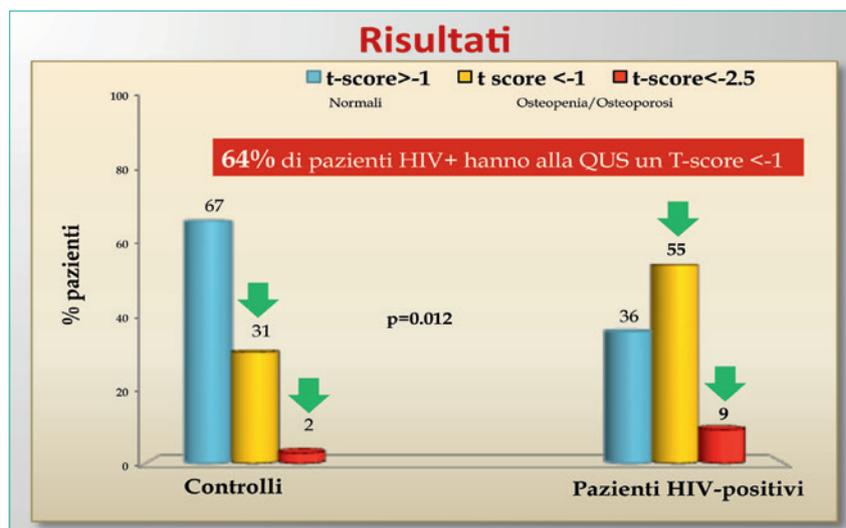


FIGURA 5.

Distribuzione dei pazienti HIV-positivi e del gruppo controllo in relazione al T-score valutato mediante QUS.



insufficienza (62%) di vitamina D rispetto ai soggetti con livelli normali di vitamina D (p = 0,009) (Fig. 6).

Risultati

Il presente studio sperimentale ha evidenziato che la prevalenza di osteopenia e osteoporosi nei soggetti HIV positivi è maggiore rispetto ai controlli sani, anche se valutata con la metodica QUS. È importante sottolineare che tale aumentata prevalenza correla con la ipovitaminosi D.

Questi dati, unitamente a quelli già presenti in letteratura, rimarcano, ancora una volta, l'importanza dello screening dei fattori di rischio per osteopenia e osteoporosi e quindi di frattura.

Valutando i fattori di rischio per osteoporosi dei nostri pazienti il 67% della popolazione aveva 2 o più fattori di rischio per osteoporosi. Questi erano eleggibili in accordo con le Linee Guida EACS (*European AIDS Clinical Society*) a essere sottoposti a DXA. Nel nostro studio sperimentale sono invece stati

sottoposti a QUS, utilizzata come strumento di triage per identificare i soggetti a rischio di frattura. Il 62% aveva alla QUS un T-score < -1 e quindi andrebbe sottoposto a DXA per confermare la diagnosi di osteopenia/osteoporosi, mentre il 38% della popolazione esaminata aveva un T-score > -1 e quindi normale, e quindi grazie allo screening ambulatoriale mediante la QUS è stato possibile risparmiare l'esecuzione di ben il 38% degli esami DXA con un notevole risparmio economico (Fig. 7).

FIGURA 6.
Distribuzione dei pazienti HIV-positivi rispetto ai livelli di 25-OHD.

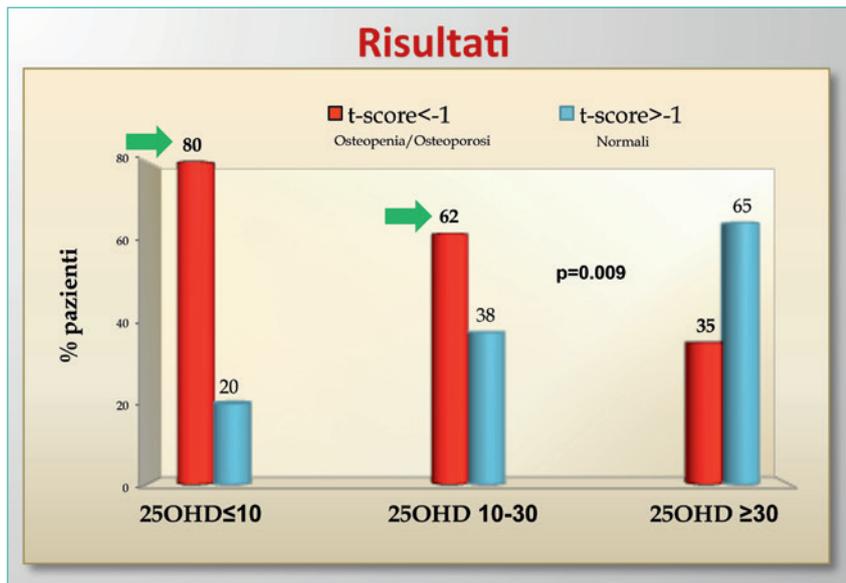
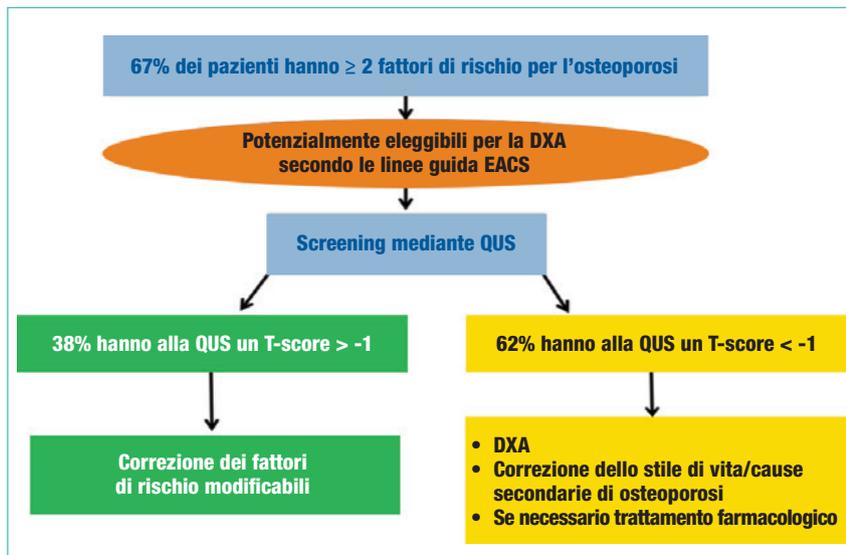


FIGURA 7.
Algoritmo diagnostico-terapeutico dei pazienti con fattori di rischio per bassa BMD.



I dati in nostro possesso, meritevoli di essere condotti su un più vasto numero di pazienti, hanno evidenziato come l'osteoporosi, per le sue ricadute sulla qualità di vita dei pazienti affetti, è frequente nei soggetti HIV+.

L'utilizzo di una metodica come la QUS ci permette, sia per la non invasività, per il basso costo e per la non esposizione dei pazienti a fonti radioattive, di valutare la

presenza di osteopenia e osteoporosi. La metodica può inoltre rappresentare uno strumento di screening iniziale facilmente eseguibile in un ambulatorio di MMG, poiché l'apparecchio è portatile e non richiede per l'esecuzione dell'esame la presenza di un radiologo.

In conclusione, è fondamentale inoltre promuovere nei soggetti di tutte le età lo screening del danno osseo e programmi

educazionali di prevenzione quali: attività fisica, abolizione del fumo di sigaretta, riduzione del consumo di alcol e dieta ricca di vitamina D e calcio.

Bibliografia

- 1 Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991;90:107-10.
- 2 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
- 3 Ministero della Salute, Dipartimento della qualità. Individuazione dei criteri di accesso alla densitometria ossea. Febbraio 2005.
- 4 Appropriately diagnostic and therapeutic in the prevention of fractures from fragility osteoporosis. Quaderno del Ministero della Salute, n. 4, 2010.
- 5 Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 2006;20:2165-74.
- 6 Guerri-Fernandez R. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. J Bone Miner Res 2013;28:1259-63.
- 7 Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Ministero della Salute 2013.
- 8 Grund B, Peng G, Gibert CL, et al.; for the INSIGHT SMART Body Composition substudy group. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS 2009;23:1519-297.
- 9 Negredo E, Higuera C, Adell X, et al. Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances. AIDS Patient Care STDS 2006;20:829-37.
- 10 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18-28.
- 11 Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. AIDS 2003;17:513-20.
- 12 Paccou J, Viget N, Legrou-Gérot I, et al. Bone loss in patients with HIV infection. Joint Bone Spine 2009;76:637-41.
- 13 Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. AIDS 2009;23:1297-310.