Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi

Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis

M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo, D. Diacinti, D. Gatti, S. Giannini, A. Giusti, N. Malavolta, S. Minisola, G. Osella, M. Pedrazzoni, L. Sinigaglia, O. Viapiana, G.C. Isaia

a nome della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)

approvate anche da
Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
Società Italiana di Reumatologia (SIR)

SUMMARY

Osteoporosis poses a significant public health issue. National Societies have developed Guidelines for the diagnosis and treatment of this disorder with an effort of adapting specific tools for risk assessment on the peculiar characteristics of a given population. The Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS) has recently revised the previously published Guidelines on the diagnosis, risk-assessment, prevention and management of primary and secondary osteoporosis. The guidelines were first drafted by a working group and then approved by the board of SIOMMMS. Subsequently they received also the endorsement of other major Scientific Societies that deal with bone metabolic disease. These recommendations are based on systematic reviews of the best available evidence and explicit consideration of cost effectiveness. When minimal evidence is available, recommendations are based on leading experts' experience and opinion, and on good clinical practice. The osteoporosis prevention should be based on the elimination of specific risk factors. The use of drugs registered for the treatment of osteoporosis are recommended when the benefits overcome the risk, and this is the case only when the risk of fracture is rather high as measured with variables susceptible to pharmacological effect. DeFRA (FRAX® derived fracture risk assessment) is recognized as a useful tool for easily estimate the long-term fracture risk. Several secondary forms of osteoporosis require a specific diagnostic and therapeutic management.

Reumatismo, 2016; 68 (1): 1-42

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

METODI

Questo documento include le linee guida diagnostiche e terapeutiche per le osteoporosi primitive (postmenopausale e senile) e secondarie. Le raccomandazioni sono state messe a punto utilizzando un processo dimostrabile e riproducibile per la valutazione delle referenze bibliografiche e sono il risultato di una valutazione ponderata del livello di evidenza (Tabelle I-IV).
Le raccomandazioni sono state prima elaborate da una specifica commissione e successivamente emendate e condivise con un ampio numero di rappresentanze di medici di medicina generale ed esponenti di varie specialità mediche coinvolte nella diagnosi e prevenzione dell'osteoporosi, nonché statistici ed esperti di economia sanitaria.

Livelli di evidenza

Criteri usati per assegnare un livello di evidenza agli articoli

• *Studi di trattamento e di intervento*
Negli ultimi anni sono stati condotti studi

Indirizzo per la corrispondenza:
Maurizio Rossini
Unità di Reumatologia
P.co Borgo Roma
P.le Scuro 10 - 37134 Verona
E-mail: maurizio.rossini@univr.it

Tabella I - Studi di diagnostica.

Livelli di evidenza	Criteri
1	i. Interpretazione indipendente dei risultati della verifica
	ii. Interpretazione indipendente dello standard diagnostico
	iii. Selezione delle persone sospettate (ma non accertate) di essere affette dalla malattia
	iv. Descrizione riproducibile della verifica e dello standard diagnostico
	v. Almeno 50 persone affette e 50 persone non affette
2	Presenta 4 criteri del Livello 1
3	Presenta 3 criteri del Livello 1
4	Presenta 1 o 2 criteri del Livello 1

Tabella II - Studi di trattamento e di intervento.

Livelli di evidenza	Criteri
1	Disamina generale sistematica o meta-analisi di studi controllati randomizzati
2	Studio controllato randomizzato che non risponde ai criteri del Livello 1
3	Studio clinico non randomizzato o studio di coorte

Tabella III - Studi prognostici.

Livelli di evidenza	Criteri
1	i. Coorte iniziale di pazienti con l'affezione, ma senza le conseguenze dell'affezione stessa
	ii. Criteri riproducibili di inclusione ed esclusione
	iii. Controllo di almeno l'80% dei partecipanti
	iv. Adeguamento statistico per i fattori confondenti
	v. Descrizione riproducibile delle misurazioni dei risultati
2	Risponde al criterio i e presenta 3 dei 4 criteri del Livello 1
3	Risponde al criterio i e presenta 2 dei 4 criteri del Livello 1
4	Risponde al criterio i e presenta 1 dei 4 criteri del Livello 1

Tabella IV - Gradi di raccomandazione per le linee guida della pratica clinica.

Grado	Criteri
A	Richiede la presenza del livello di evidenza 1a o 1b più il consenso*
B	Richiede la presenza del livello di evidenza 2 o 2b più il consenso*
C	Richiede la presenza del livello di evidenza 3 di più il consenso
D	Qualsiasi livello più basso di evidenza più il consenso

*Un adeguato livello di evidenza è stato necessario, ma non sufficiente per assegnare un grado nella raccomandazione; è stato inoltre richiesto il consenso.

registrativi di dimensioni considerevoli e numericamente superiori a meta-analisi precedenti. Per questa ragione si è ritenuto di non dover più introdurre come livello di evidenza superiore la meta-analisi di più studi.
I livelli di evidenza sopra-descritti saranno integrati da note individuali che terranno conto di una serie di analisi post-hoc che, pur nella loro intrinseca limitatezza, sono risultate particolarmente convincenti.

DEFINIZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura, proprietà materiali) che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (*postmenopausale*) o comunque con l'avanzare dell'età (*senile*). Le Osteoporosi *secondarie* sono quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.
L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale (*bone mineral density* o BMD) in g/cm^2 di superfice ossea proiettata. La BMD è responsabile della resistenza meccanica dell'osso per il 60-80%.
Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica *dual-energy x-ray absorptiometry* (DXA) della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani (Picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score). È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T-score <-2.5 deviazione standard (DS) che, secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi. La densitometria ossea rappresenta, quindi, il test diagnostico di osteoporosi e di rischio di frattura, così come la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e quindi il rischio di ictus.

Secondo l'OMS, nell'interpretare i risultati della BMD si conviene di adottare le seguenti definizioni:

1) la BMD normale è definita da un *T-score* compreso fra +2,5 e -1,0 DS;
2) l'osteopenia (bassa BMD) è definita ad un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5 DS;
3) l'osteoporosi è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 DS;
4) l'osteoporosi conclamata è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 DS e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Va precisato che si tratta solo di una diagnosi densitometrica che può essere tradotta in diagnosi clinica solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale.
La soglia diagnostica in T-score, inoltre, non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico.

NOTE EPIDEMIOLOGICHE

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi (1).
Il *life time risk* di andare incontro ad una frattura osteoporotica a carico del polso distale, dei corpi vertebrali o del femore prossimale è di circa il 15% per ogni sito specifico e del 40% per tutti i siti.
Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti con oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi.
Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, la cui incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.

FATTORI DI RISCHIO

La rilevanza clinica dell'osteoporosi è legata alla riduzione della resistenza ossea con conseguente aumento del rischio di frattura da fragilità per traumi considerati a bassa energia.
La resistenza ossea ai traumi dipende da fattori quantitativi, come la densità ossea valutata mediante l'esame mineralometrico (BMD), e da fattori qualitativi, come geometria, microstruttura, turnover, composizione cristallina e organica della matrice, la cui valutazione non è ancora entrata nella pratica clinica.
I traumi a bassa energia sono generalmente rappresentati da cadute accidentali dalla posizione eretta o semplici attività della vita quotidiana. Nel caso delle cadute, la probabilità di frattura dipende dalle caratteristiche della caduta, dalla efficacia delle reazioni protettive e dalla possibile attenuazione dell'energia del trauma mediata dallo spessore dei tessuti molli. Tutti i fattori che condizionano il rischio di caduta tendono ovviamente ad aumentare il rischio di frattura.
La patogenesi della frattura deve quindi tenere conto dei molteplici fattori che influenzano sia resistenza ossea sia frequenza e tipo di trauma. Il rischio di frattura osteoporotica è determinato da una combinazione di fattori che agiscono prevalentemente attraverso una riduzione della BMD e fattori parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD (caratteristiche del tessuto osseo non valutabili attraverso la BMD

e fattori extraossei). La distinzione non è ovviamente rigida e molti fattori di rischio agiscono con più meccanismi contemporaneamente. Tra i numerosi fattori associati in maniera indipendente al rischio di osteoporosi e fratture che risultano di particolare importanza vanno annoverati l'età, le pregresse frattura da fragilità, la familiarità per fratture da fragilità, la terapia cortisonica e tutte le condizioni che aumentano la probabilità di cadute. Inoltre, la presenza di malattie concomitanti accentua il rischio di frattura.

Nei soggetti con più fattori di rischio il rischio di frattura è superiore a quello di soggetti con un singolo fattore di rischio, compresa una isolata riduzione della BMD. Di conseguenza, la valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica) ma l'identificazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico (soglia terapeutica) richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio indipendenti.

Tabella V - Fattori di rischio per osteoporosi e/o fratture osteoporotiche.

• Età
• Sesso femminile
• Basso indice di massa corporea
• Pregressa frattura da fragilità (in particolare vertebre, comprese le fratture morfometriche, polso, femore e omero)
• Familiarità per frattura di femore/vertebre
• Fumo (in atto)
• Alcool (3 o più unità/die)
• Carenza di vitamina D
• Menopausa prima dei 45 anni
• Ridotta attività fisica
• Immobilizzazione protratta
• Ridotto introito di calcio
• Eccessivo introito di sodio
• Malattie associate ad osteoporosi (vedi Tabella VII)
• Trapianti
• Farmaci (vedi Tabella VIII)

I principali fattori di rischio

• *Densità minerale ossea*

La riduzione della BMD è un importante fattore di rischio di frattura. La BMD dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo e dalla perdita ossea correlata a menopausa e invecchiamento ed è influenzata da fattori genetici e nutrizionali, abitudini di vita, malattie coesistenti e varie terapie farmacologiche (Tabella V).

Numerosi studi epidemiologici prospettici, per la maggior parte effettuati misurando la BMD con tecnica DXA nelle sedi assiali (collo del femore, femore totale e vertebre lombari), hanno accertato che ogni riduzione di una deviazione standard della BMD aumenta il rischio di frattura di 1,5-3 volte. Il potere predittivo della BMD per le fratture è simile a quello della pressione arteriosa per la predizione dell'ictus e migliore di quello del colesterolo nella predizione dell'infarto miocardico.

Tuttavia, per quanto la riduzione della BMD sia un importante fattore di rischio di frattura, il suo potere predittivo della BMD è decisamente migliore se considerato insieme ai fattori indipendenti, in grado di fornire informazioni aggiuntive e complementari alla BMD.

• *Età*

L'incidenza di fratture osteoporotiche aumenta esponenzialmente con l'età. Il rischio di frattura correlato all'avanzare dell'età è solo parzialmente mediato dalla riduzione della BMD, ma dipende in gran parte da altri fattori, quali alterazioni qualitative della struttura ossea, aumento della frequenza di cadute e rallentamento delle risposte protettive. Un identico T-score ha un significato diverso alle differenti età e a parità di BMD il rischio di frattura è più elevato negli anziani rispetto ai giovani.

• *Pregresse fratture*

Una pregressa frattura da fragilità è un importante fattore di rischio per ulteriori fratture in entrambi i sessi. Anche se una pregressa frattura è spesso correlata a ridotta BMD, il rischio di nuove fratture è in gran parte indipendente da questa.

Gli studi epidemiologici più recenti hanno dimostrato che qualsiasi pregressa frattura, indipendentemente dalla sede, aumenta il rischio di nuove fratture, anche se in misura diversa. Particolare rilevanza prognostica va data alle fratture di vertebre (comprese le fratture morfometriche), polso, femore e omero (2-4).
Il rischio dipende inoltre dal numero di pregresse fratture. Soggetti con 3 o più fratture hanno un rischio di nuove fratture circa 10 volte superiore a chi non ha avuto fratture e 2-3 volte superiore a chi ha avuto una sola frattura (2, 5).

• *Familiarità*
La familiarità per fratture influenza il rischio di frattura in modo indipendente dalla BMD. In particolare la familiarità per fratture di femore nei genitori aumenta significativamente soprattutto il rischio di fratture del femore e, anche se in misura minore, di tutte le fratture osteoporotiche (6, 7).

• *Comorbidità*
Numerose condizioni patologiche (Tabella V) si associano a un aumento del rischio di frattura. In molte di queste condizioni si ritiene che il rischio sia mediato dalla riduzione della BMD. Tuttavia, spesso entrano in gioco meccanismi diversi, tra cui infiammazione cronica, alterazioni della qualità ossea, compromissione dello stato generale di salute, complicanze specifiche, riduzione della mobilità, riduzione della massa e forza muscolare (sarcopenia) e aumento del rischio di caduta (Tabella VI). La carenza di vitamina D spesso associata rappresenta un ulteriore fattore negativo. Tra le patologie vanno ricordate artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, condizioni associate a grave disabilità motoria. In particolare,i soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 tendono a fratturarsi a livelli di BMD superiori a quelli dei soggetti non diabetici e il rischio di frattura è quindi parzialmente indipendente dalla BMD (7-15).

• *Terapie farmacologiche*
I farmaci per cui è stato descritto un aumento del rischio sono numerosi. Ben noto da tempo l'effetto osteolesivo dei glucocorticoidi, mediato in gran parte da fattori indipendenti dalla densità ossea, anche se la terapia steroidea induce sicuramente una rapida riduzione della BMD. Tra i farmaci di più recente introduzione particolare menzione va riservata alle terapie di blocco ormonale adiuvante (inibitori dell'aromatasi nelle donne operate per carcinoma della mammella, agonisti del GnRH negli uomini con carcinoma prostatico). Questi farmaci provocano una progressiva riduzione della BMD, ma non è escluso l'intervento di fattori indipendenti sul rischio di frattura.

Tabella VI - Fattori di rischio per cadute.

• Fattori individuali
- Anamnesi positiva per cadute precedenti
- Condizioni con compromissione di
Forza e massa muscolare (sarcopenia)
Funzionalità arti inferiori
Equilibrio
Capacità visiva
- Deterioramento cognitivo
- Aritmie
- Farmaci (farmaci attivi sul SNC, antipertensivi, alcol)
- Deficit muscolare da ipovitaminosi D
• Fattori ambientali
- Ostacoli, illuminazione, superfici, calzature

SNC, sistema nervoso centrale.

La valutazione complessiva del rischio di frattura
La valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio clinici parzialmente o talmente indipendenti dalla BMD consente una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi), e l'identificazione di soggetti in cui un trattamento farmacologico è più appropriato.
Soprattutto negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati algoritmi, quali il FRAX® ed il DeFRA®, che calcolano il rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni integrando le informazioni derivanti dalla

misurazione della BMD con quelle derivanti dalla presenza dei fattori di rischio clinici.
Nella definizione dei fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD da includere in questi algoritmi si è tenuto conto quindi di una serie di studi e metanalisi che ne hanno identificato la rilevanza, ma anche della facilità nell'identificazione e quantificazione. La valutazione del rischio, tramite questi algoritmi, ma anche in assenza di essi, si deve basare infatti su informazioni facilmente reperibili e fruibili. Quando le variabili considerate non sono così facilmente disponibili, o sono numerose, come nel caso del *QFracture*, il rischio è che l'algoritmo o lo strumento di definizione del rischio sia clinicamente non implementabile per la sua complessità e pertanto assolutamente inutile. Nel caso opposto, tuttavia, quando la definizione del rischio si basa su pochi fattori magari non adeguatamente stratificati, come nel caso del *Garvan fracture risk calculator*, è possibile che l'algoritmo e la stratificazione del rischio manchi di accuratezza, e pertanto non offra particolari vantaggi rispetto alla misurazione della BMD.
Sulla base di queste considerazioni, e per superare alcuni dei limiti del FRAX®, è stato quindi sviluppato in Italia il DeFRA, un algoritmo derivato dal FRAX® che si basa sui dati relativi al rischio di frattura della popolazione Italiana e stratifica in modo più accurato alcune delle variabili già presenti nel FRAX® (es. sede e numero delle pregresse fratture, comorbilità), allo scopo di migliorare la predittività del rischio di frattura.
La grande importanza dei fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD ha infine determinato anche un loro maggiore peso nella definizione dei criteri per la rimborsabilità dei farmaci per l'osteoporosi in Italia (nota 79, AIFA). La revisione della Nota 79 ha anche evidenziato come gli strumenti per la definizione del rischio di frattura debbano continuamente e frequentemente essere aggiornati con i dati derivanti dagli studi clinici che nel tempo possono identificare nuovi fattori di rischio clinici, come nel caso del diabete e degli inibitori del aromatasi, o permettere una migliore interpretazione del rischio derivante da fattori già noti.

GENETICA DELL'OSTEOPOROSI

Il patrimonio genetico sembra essere il maggior determinante della variabilità interpersonale della massa ossea. La propensione all'osteoporosi, al pari di molte altre condizioni morbose, è attribuibile all'effetto complessivo e combinato di molti polimorfismi genetici.
Attualmente, polimorfismi di geni che codificano il collagene tipo 1 (COLIA1), il recettore estrogenico (ER) e quello della vitamina D (VDR), vengono proposti come possibili determinanti genetici del rischio osteoporotico.
Ognuno di questi polimorfismi spiega solo meno del 30% della varianza della massa ossea ed ancor meno del rischio di sviluppare osteoporosi. L'uso diagnostico e prognostico della determinazione di polimorfismi genetici appare pertanto ancora ingiustificato.

OSTEOPOROSI SECONDARIE

L'osteoporosi postmenopausale-senile va sempre distinta dalle forme di osteoporosi secondaria. Numerose sono le condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi: trattasi di molteplici malattie o di farmaci (Tabella VII).
Per le particolari implicazioni diagnostico-terapeutiche strettamente connesse alla gestione dell'osteoporosi, verranno qui fornite indicazioni di gestione per alcune forme più tipiche o frequenti di osteoporosi secondaria.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Definizione. Epidemiologia

L'iperparatiroidismo primario (IPTP) è un disordine del metabolismo calcio-fosforico causato dalla secrezione autonoma e relativamente incontrollata di ormone paratiroideo (PTH) da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti, con conseguente ipercalcemia. Insieme all'ipercalcemia correlata

Tabella VII - Elenco delle malattie associate ad osteoporosi.

Malattie endocrine
Ipogonadismo
Ipercortisolismo
Iperparatiroidismo
Ipertiroidismo
Iperprolattinemia
Diabete mellito tipo 1 e 2
Acromegalia
Deficit GH
Malattie ematologiche
Malattie mielo- e linfoproliferative
Mieloma multiplo
Mastocitosi sistemica
Talassemia
Gammopatie monoclonali
Anemia falciforme
Emofilia
Malattie apparato gastro-enterico
Epatopatie croniche
Cirrosi biliare primitiva
Morbo celiaco
Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
Resezione gastro-intestinale
Bypass gastrico
Intolleranza al lattosio
Malassorbimento intestinale
Insufficienza pancreatica
Malattie reumatiche
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Spondilite anchilosante
Artrite psoriasica
Sclerodermia
Altre connettiviti

Malattie renali
Ipercalciuria idiopatica renale
Acidosi tubulare renale
Insufficienza renale cronica
Malattie neurologiche
Parkinson
Sclerosi multipla
Paraplegia
Esiti di ictus
Distrofie muscolari
Malattie genetiche
Osteogenesi imperfetta
Ehlers-Danlos
Sindrome di Gaucher
Glicogenosi
Ipofosfatasia
Emocromatosi
Omocistinuria
Fibrosi cistica
Sindrome di Marfan
Sindrome di Menkes
Porfiria
Sindrome di Riley-Day
Altre malattie
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Anoressia nervosa
AIDS/HIV
Amiloidosi
Sarcoidosi
Depressione

a neoplasie maligne rende conto del 90% di tutti gli stati ipercalcemici. Si tratta di una patologia endocrina molto frequente con un'incidenza nella popolazione ambulatoriale statunitense di circa 25/100.000 persone-anni per l'uomo e di 65/100.000 persone-anni per la donna e con una prevalenza stimata, corretta per l'età, intorno ai 233 casi/100.000 nelle donne e 85 casi per 100.000 negli uomini (16). È più comune nella donna (rapporto donna/uomo circa 2:1 che aumenta fino a 5:1 in età superiore a 75 anni) (17). Nella maggior parte dei casi l'IPTP è causato da un adenoma paratiroideo singolo (75-85%), mentre nel 15-20% dei casi si tratta di iperplasia diffusa di più ghiandole. Più raramente si riscontrano adenomi multipli e i casi di carcinoma sono molto rari (meno dell'1% dei casi) (17). In circa il 10% dei casi si può trattare di forme familiari nel contesto di neoplasie endocrine multiple (MEN1, MEN2A, altre forme più rare). Talvolta gli adenomi originano da ghiandole paratiroidee ectopiche (prevalentemente a localizzazione mediastinica).

Diagnosi e diagnosi differenziale

L'IPTP deve essere sospettato in tutti i casi di ipercalcemia, essendo la causa più comune di tale alterazione metabolica nei pazienti ambulatoriali. La diagnosi è essenzialmente biochimica e si basa sul riscontro di ipercalcemia in presenza di livelli di PTH anch'essi elevati o comunque inappropriatamente normali per i livelli di calcemia. Nelle forme lievi i livelli di calcemia

possono essere oscillanti intorno ai livelli normali (cosiddetto iperparatiroidismo primario normocalcemico). In questi casi è bene ripetere il dosaggio della calcemia in più occasioni e correggerne il valore per i livelli di albumina (18). Occorre inoltre escludere interferenze farmacologiche (es. diuretici tiazidici, sali di litio, bisfosfonati) e correggere un'eventuale ipovitaminosi D associata. Il ricorso al dosaggio del calcio ionizzato è giustificato solo se eseguito in condizioni tecniche ottimali. La metodica di dosaggio da preferire è quella che misura il PTH *intatto*. Il riscontro di una calciuria 24 ore ridotta rende necessario escludere la possibilità che si tratti di una ipercalcemia familiare ipocalciurica (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH), unico altro stato ipercalcemico (insieme all'uso di sali di litio o diuretici tazidici) in cui si possono talvolta osservare livelli di PTH elevati. Tale diagnosi differenziale è importante perché la paratiroidectomia non è necessaria e non corregge l'ipercalcemia nei pazienti con FHH. Il rapporto tra frazione di escrezione urinaria (o clearance) del calcio e clearance della creatinina <0,01 è tipico dei pazienti con FHH e serve per discriminarli dai pazienti con IPTP (19). La localizzazione strumentale preoperatoria dell'adenoma o dell'iperplasia paratiroidea (ecografia, scintigrafia con sestamibi, eventuale TC multidimensionale) non ha alcuna indicazione nella fase diagnostica. È discussa la sua importanza una volta che sia stata posta una chiara indicazione chirurgica (ma è spesso eseguita per facilitare l'esplorazione chirurgica) mentre è ritenuta necessaria in caso di re-intervento in pazienti con IPTP persistente (18).

Clinica

La maggior parte dei casi di IPTP sono oggi diagnosticati in assenza di sintomi. Le gravi manifestazioni tipiche della malattia (osteite fibroso-cistica, nefrolitiasi-nefrocalcinosi, tumori bruni dell'osso) sono oggi divenute molto rare da quando il dosaggio della calcemia è divenuto routinario, a partire dagli anni 70 del secolo scorso, con conseguente possibilità di diagnosi precoce della malattia. La calcolosi renale clinicamente manifesta è oggi presente in circa il 10% dei casi alla diagnosi ed è correlata alla presenza di ipercalciuria; l'incidenza dei calcoli evidenziati con ecografia è più elevata. Oltre al rischio di litiasi renale i pazienti con IPTP conclamato presentano un aumento del rischio di frattura determinato da una riduzione della massa ossea con prevalente interessamento dell'osso corticale, ma anche di quello trabecolare. La correzione chirurgica dell'IPTP è in grado di ridurre la recidiva di calcolosi renale e il rischio di fratture (20, 21). L'IPTP per la sua frequenza va sempre preso in considerazione fra le cause di osteoporosi. Per tale ragione il dosaggio della calcemia è sempre compreso fra gli esami di I livello da eseguire in corso dell'inquadramento diagnostico di un paziente con ridotta massa ossea. Una presentazione molto rara dell'IPTP è quella della crisi ipercalcemica acuta (o crisi paratiroidea) favorita da condizioni di disidratazione, caratterizzata dai sintomi della grave ipercalcemia e che può esporre il paziente a rischio di morte. Sebbene eccezionale come esordio tale crisi deve essere presa in considerazione in qualsiasi paziente che si presenti con una grave ipercalcemia a eziologia non chiara.

Terapia

• *Terapia chirurgica*

Nel caso di IPTP sintomatico (nefrolitiasi, ipercalcemia sintomatica) quando non sussistano controindicazioni, la terapia definitiva e causale dell'IPTP è quella chirurgica, che consiste nell'esplorazione del collo con identificazione di tutte e 4 le paratiroidi e nell'asportazione di quella/e di aspetto adenomatoso o iperplasico. L'esperienza del chirurgo e il dosaggio del PTH intraoperatorio sono importanti per ridurre il rischio di persistenza di malattia. La chirurgia mini-invasiva delle paratiroidi (chirurgia unilaterale guidata dall'esito scintigrafico) unita al dosaggio intraoperatorio del PTH è sicura e può essere efficace tanto quanto l'esplorazione cervicale bilaterale in anestesia generale (livello 2). Il ruolo della chirurgia per l'IPTP asintomatico in pazienti di età >50 anni non è ancora stato chiaramente definito. Per quanto concerne le indicazioni

all'intervento di paratiroidectomia queste linee guida concordano con le più recenti raccomandazioni emerse nel corso del Quarto Workshop Internazionale dedicato a tale argomento e pubblicate nel 2014 (18):

- concentrazioni di calcio sierico ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) al di sopra del limite superiore di norma del laboratorio;
- stima del filtrato glomerulare <60 mL/min;
- T-score della densità minerale ossea al femore, alla colonna lombare o al radio distale <-2,5 e/o pregresse fratture vertebrali asintomatiche (identificate tramite Rx, TC, RM o morfometria DXA);
- calciuria delle 24 ore >400 mg/die (>10 mmol/die);
- evidenza di nefrolitiasi o nefrocalcinosi mediante indagine Rx, US o TC; vi) età <50 anni.

La chirurgia è inoltre indicata per quei pazienti in cui non è possibile un follow-up medico o in caso di preferenza del paziente per l'opzione chirurgica, anche al di fuori delle suddette indicazioni, in assenza di controindicazioni all'intervento.

Nei pazienti che non presentano i criteri per la paratiroidectomia occorre prevedere misure di supporto e preventive e un adeguato monitoraggio (18):

- determinazione della calcemia, della creatinina e stima del filtrato glomerulare ogni anno;
- DXA (su tutti e 3 i siti) ogni 1-2 anni;
- calciuria 24 ore, Rx addome o ecografia solo se sospetto di calcolosi renale.

Se nel corso del follow-up la situazione clinica si modifica al punto da soddisfare i criteri sopra citati il paziente dovrà essere indirizzato all'intervento.

Fra le raccomandazioni generali da fornire ai pazienti non sottoposti a chirurgia si possono ricordare: i) evitare fattori che possano aggravare l'ipercalcemia (diuretici tiazidici, sali di litio, deplezione di volume, prolungato allettamento o inattività e una dieta a contenuto di calcio eccessivo (>1000 mg/die); ii) mantenere comunque un adeguato apporto di calcio (800-1000 mg/die) e di vitamina D (400-800 UI/die, in modo da mantenere livelli sierici di 25 idrossivitamina D almeno pari a 20-30 ng/mL) evitando i derivati idrossilati; iii) incoraggiare l'attività fisica; iv) incoraggiare adeguata idratazione (almeno 6-8 bicchieri di acqua al dì) per ridurre il rischio di nefrolitiasi.

• *Terapia medica*

La terapia medica trova indicazione per il controllo dell'ipercalcemia grave in pazienti con controindicazioni all'intervento chirurgico o in preparazione ad esso e consiste in una adeguata idratazione del paziente con soluzione salina (in media 2-4 L/die per 1-3 giorni), nell'impiego di diuretici dell'ansa (furosemide) una volta ripristinata la volemia e nell'utilizzo di bisfosfonati ev (es. acido zoledronico 4 mg in singola somministrazione o pamidronato 60-90 mg e.v.). Se è necessaria una rapida correzione della calcemia (es. in caso di crisi paratiroidea) può essere presa in considerazione la calcitonina alla dose di 4 U/Kg per via im o sc. I bisfosfonati ev andrebbero evitati se si prevede comunque un intervento chirurgico di paratiroidectomia entro pochi giorni (per possibile peggioramento dell'ipocalcemia postoperatoria). Sebbene in assenza di evidenza diretta (livello 3) è ragionevole raccomandare l'impiego di bisfosfonati orali (alendronato) in caso di osteoporosi. Nella donna in menopausa possono trovare indicazione (in assenza di controindicazioni) la terapia ormonale sostitutiva o il raloxifene. Per quanto riguarda il cinacalcet, composto *calcio-mimetico* in grado di inibire selettivamente la secrezione paratiroidea, sono necessari ulteriori studi per stabilirne il beneficio a lungo termine come alternativa all'intervento chirurgico. Il farmaco è comunque registrato, oltre che per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti in dialisi, per la riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con carcinoma delle paratiroidi o nell'iperparatiroidismo primario con raccomandazioni alla paratirodectomia ma in cui l'intervento non è clinicamente appropriato o è controindicato.

OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI

Epidemiologia e clinica

La cronica esposizione ai glucocorticoidi, sia per aumentata sintesi endogena (S.

di Cushing), che per assunzione esogena (trattamento di patologie infiammatorie o autoimmuni) è un'importante causa di osteoporosi e fratture. I glucocorticoidi, infatti, stimolano il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, riducono la neoformazione ossea inibendo proliferazione e differenziazione degli osteoblasti e favorendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti, alterano il metabolismo del calcio riducendone l'assorbimento intestinale e aumentandone l'escrezione renale e riducono la secrezione di androgeni ed estrogeni, soprattutto inibendo la secrezione ipofisaria di gonadotropine (22). La perdita di massa ossea causata dai glucocorticoidi inizia precocemente (prime settimane di trattamento) ed è più pronunciata nei primi 6-12 mesi, soprattutto a livello trabecolare (le fratture vertebrali, in particolare, avvengono precocemente dopo l'inizio della terapia cortisonica). In seguito si riduce lo stimolo al riassorbimento mediato dagli osteoclasti ma permane l'inibizione della neoformazione: la perdita di massa ossea rallenta ma permane costante e coinvolge anche l'osso corticale (22, 23). Le fratture da fragilità occorrono in una percentuale compresa fra il 30 e il 50% dei pazienti entro i primi 5 anni di terapia cronica con glucocorticoidi. La probabilità di frattura è ulteriormente aumentata se coesistono altri fattori di rischio, in particolare l'età avanzata, pregresse fratture e, nella donna, la menopausa. Qualsiasi segmento scheletrico può essere sede di frattura sebbene vi sia una prevalenza nelle sedi a maggior componente trabecolare: vertebre, coste, femore prossimale (22). L'incidenza di fratture è correlata alla dose e alla durata della terapia con glucocorticoidi ed è anche influenzata dalla patologia di base per la quale quest'ultima è prescritta (es. artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali). Sebbene le dosi più basse siano meno dannose di quelle più elevate, è controversa l'esistenza di una dose soglia al di sotto della quale non si verifichi un danno osseo. L'impatto negativo sulla salute dell'osso esercitato dai glucocorticoidi somministrati per via inalatoria è argomento ancora molto controverso. Sicuramente il loro impiego è molto meno dannoso per l'osso, rispetto alla via sistemica, sebbene dosi >800 mcg/die di budesonide (o equivalenti), soprattutto se protratte nel tempo, possano essere associate ad accelerata perdita di massa ossea e aumento del rischio di fratture (24-26). È importante ricordare che il rischio fratturativo nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi è molto più elevato rispetto a quello atteso in base ai valori densitometrici del paziente e che esso si riduce rapidamente alla sospensione della terapia (27, 28). Entrambe queste osservazioni hanno un'ovvia ripercussione pratica: la prevenzione deve essere iniziata il più precocemente possibile, indipendentemente dal dato densitometrico e prima che avvengano alterazioni irreversibili della microarchitettura ossea.

Terapia

- *Identificazione dei pazienti da sottoporre a valutazione e trattamento*

La maggior parte delle linee guida pone la soglia d'intervento alla dose di 7,5 mg/die di prednisone (o dose equivalente di altri glucocorticoidi). È tuttavia noto che anche dosi comprese fra 2,5 e 7,5 mg/die di prednisone si associano ad aumentato rischio di frattura. Oltre alla dose giornaliera si è visto essere molto importante la durata della terapia con glucocorticoidi. L'aumento del rischio di frattura è significativo già dopo soli 3 mesi di terapia e si riduce rapidamente alla sua sospensione. Il danno osseo esercitato dai glucocorticoidi è in larga misura indipendente dalla massa ossea e la soglia di T-score lombare per identificare i pazienti da sottoporre a prevenzione e trattamento è collocato dalle linee guida tra -1,5 e -1,0 (il che equivale a dire che è il rischio è sostanzialmente indipendente dalla massa ossea ed è significativo anche per un T-score lombare nella norma).

Per queste linee guida il trattamento farmacologico di prevenzione dell'osteoporosi da glucocorticoidi è da raccomandare in donne in menopausa o uomini di età ≥50 anni in caso di trattamento in atto o anche solo previsto con dose prednisone equivalente ≥5 mg/die per una durata >3 mesi.

• *Interventi con evidenza di efficacia*

1. *Misure generali:* la dose di glucocorticoidi assunta e la durata della terapia dovrebbero essere ridotte il più possibile, compatibilmente con le esigenze di controllo della patologia di base. Quando possibile le formulazioni topiche (es. steroidi inalatori o clisteri, rispettivamente per asma e malattie infiammatorie intestinali) andrebbero preferite alla somministrazione enterale o parenterale. I pazienti andrebbero incoraggiati a svolgere adeguata attività fisica con esercizi sotto carico al fine di contrastare sia la perdita di massa ossea che la riduzione del trofismo muscolare. Occorre evitare il fumo di sigaretta e l'eccesso di alcool e vanno prese in considerazione le misure atte a prevenire i rischi di caduta (29) (Raccomandazione di grado A).

2. *Calcio e vitamina D:* la supplementazione di calcio alla dose di 1000-1200 mg/die e di vitamina D (500-800 UI/die) si è dimostrata in grado di contrastare la perdita di massa ossea indotta dai glucocorticoidi (30) (Livello 1b) L'assunzione dei metaboliti idrossilati della vitamina D non sembra fornire vantaggi aggiuntivi rispetto al colecalciferolo. Poiché negli studi che hanno evidenziato l'efficacia anti-fratturativa dei bisfosfonati i pazienti assumevano anche supplementi di calcio e vitamina D, questi ultimi devono essere raccomandati a tutti i pazienti in trattamento o in procinto di essere trattati con bisfosfonati (Raccomandazione di grado A).

3. *Terapia ormonale sostitutiva:* i glucocorticoidi riducono la produzione di ormoni sessuali. Come conseguenza è razionale rimpiazzare tali ormoni nella donna con amenorrea e ipoestrogenismo (amenorrea ipotalamica o insufficienza ovarica primitiva) o nell'uomo con dimostrato ipogonadismo (31, 32). Mentre la terapia estrogenica non è più considerata di prima linea per la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale, pur in assenza di studi controllati sull'incidenza di fratture, appare ragionevole, in assenza di controindicazioni, prendere in considerazione la terapia ormonale sostitutiva nella donna in premenopausa con ipoestrogenismo e nell'uomo con ipogonadismo in corso di terapia con glucocorticoidi (Raccomandazione di grado A).

4. *Bisfosfonati:* per le donne in menopausa e per gli uomini, i bisfosfonati, e in particolare alendronato, risedronato e zoledronato rappresentano i farmaci di maggior utilizzo per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Per tali bisfosfonati sono disponibili trials randomizzati e controllati (Livello 1a), sebbene su campioni di pazienti non dimensionati per evidenziare una riduzione delle fratture come end-point primario (33-35). La loro efficacia a tale riguardo si può comunque evincere da meta-analisi o analisi post-hoc (36, 37) (Livello 2). Nella donna in menopausa e nell'uomo la terapia con bisfosfonati è pertanto da raccomandare come prima linea nella prevenzione primaria e l'inizio di quest'ultima dovrebbe coincidere con l'inizio della terapia con glucocorticoidi (Raccomandazione di grado A).

5. *Teriparatide:* in pazienti in terapia con glucocorticoidi, in uno studio di confronto con alendronato, protratto a 36 mesi, teriparatide è risultato più efficace di alendronato sia in termini di variazioni densitometriche *(end-point primario)* che di incidenza di nuove fratture vertebrali *(end-point secondario)* (38). Per tale ragione nella recente revisione della nota AIFA 79 il trattamento con teriparatide è considerato di I scelta in caso di osteoporosi indotta da glucocorticoidi e presenza di almeno una frattura (prevenzione secondaria). La terapia con teriparatide, come da indicazioni in scheda tecnica, non può essere protratta oltre 24 mesi al termine dei quali, se perdurano terapia cortisonica e rischio di frattura, va sostituita dalla somministrazione di antiriassorbitivi, al fine di mantenere l'effetto antifratturativo e il guadagno in termini di densità minerale ossea.

6. *Denosumab:* nell'analisi post-hoc dei risultati in termini di variazioni di BMD e marcatori di riassorbimento osseo di uno studio randomizzato e controllato in pazienti con artrite reumatoide (alcuni in terapia con glucocorticoidi) denosumab ha dimostrato di aumentare significativamente

la BMD lombare e dell'anca rispetto al placebo (39). Nella nota 79 AIFA l'impiego del denosumab è quindi considerato come seconda linea sia nella prevenzione primaria che secondaria in pazienti in terapia con glucocorticoidi.

OSTEOPOROSI DA ALTRI FARMACI

Numerose classi di farmaci sono state associate ad osteoporosi e a fratture da fragilità. Molte di queste associazioni derivano da dati emersi da studi epidemiologici e retrospettivi in cui in molti casi il grado di evidenza è piuttosto basso. Inoltre per molti di queste associazioni non vi è un razionale fisiopatologico chiaro e per alcuni è non noto (Tabella VIII) (40-42). Tralasciando la terapia steroidea ed il ruolo degli inibitori dell'aromatasi e GnRH trattati separatamente in queste linee guida, per alcune categorie di farmaci l'associazione con le fratture da fragilità è piuttosto forte. Per gli inibitori di pompa protonica (PPI) è stato dimostrato un significativo aumento del rischio di fratture vertebrali (6 studi: OR 1,50; CI 95% 1,32-1,72) e di fratture femorali (10 studi: OR 1,23; CI 95% 1,11-1,72) soprattutto se utilizzati per più di 12 mesi (43). Per i SSRI l'associazione con fratture di femore (HR 1,35; CI 95% 1,13-1,61) è presente entro il primo anno di utilizzo per entrambi i sessi, soprattutto dopo i 70 anni (44). La levotiroxina (in eccesso) è risultata associata ad un rischio di fratture sia nel maschio che nelle femmine (OR 1,98; CI 95% 1,15-1,76) (45). L'uso di pioglitazone e rosiglitazone è fortemente associato ad un significativo incremento (3- 4 volte) del rischio di fratture di femore e di omero in donne in postmenopausa (46). Per alcuni anticonvulsivanti di prima generazione (carbamazepina,oxcarbazepina, fenobarbital, fentoina, primidone) vi è ampia letteratura sull'associazione con una bassa massa ossea e con un rischio di frattura di femore da 2 a 6 volte maggiore, nei pazienti epilettici, soprattutto se utilizzati in politerapia (47). L'uso di ciclosporina nei pazienti trapiantati d'organo si associa con unaumento dell'incidenza di fratture cliniche che varia ampiamente in letteratura tra il 10% e 34% entro il primo anno di assunzione

Tabella VIII - Farmaci osteopenizzanti.

Classe farmacologica	Principio attivo	Possibile meccanismo d'azione
Glucocorticoidi *	Idrocortisone, prednisone, desametasone	Inibizione attività osteoblastica/apoptosi osteocitaria
Inbitori dell'aromatasi*	Letrozolo, anastrozolo, examestane	Ipogonadismo con alto turnover
SSRI *	Citalopram, fluoxetina,paroxetina	Inibizione proliferazione osteoblastica, attivazione RANKL
Inibitori pompa protonica*	Esomeprazolo, omeprazolo,lansoprazolo	Riduzione assorbimento intestinale di calcio
H2 inibitori	Ranitidina, cimetidina	Riduzione assorbimento di calcio
Tiazolidinedioni*	Rosiglitazone, pioglitazone	Inibizione neoformazione e differenziazione osteoblastica
Ormoni tiroidei (eccesso)*	Levotiroxina	Aumento del turnover osseo
Anticoagulanti*	Eparina,warfarin	Riduzione dell'attività di osteocalcina
Anticonvulsivanti*	Fenobarbital,acido valproico, oxacarbazepina,fentoina	Interferenza con metabolismo vitamina D
GNrh*	Leuprolide, Goserelin	Ipogonadismo con alto turnover
Diuretici dell'ansa	Furosemide	Effetto calciurico
Agenti antiretrovirali	Efavirenz, nevirapina Tenofovir Inibitori delle proteasi	Interferenza con metabolismo vitamina D Deplezione renale di fosfato Inibizione osteoblastogenesi/incremento RANKL
Inibitori della calcineurina*	Ciclosporina A (alte dosi), tacrolimus	Elevazione turnover osseo. Aumento espressione RANKL
Nutrizione parenterale		Incerto

*Evidenza di associazione con rischio di frattura. SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*; GnRH, *gonadotropin-releasing hormones*.

(48). L'uso a lungo termine di eparina non frazionata comporta un aumento del 2,5% al 5% del rischio di fattura mentre non vi sono dati sull'eparina a basso peso molecolare. L'effetto del warfarin sul rischio di osteoporosi e fratture è piuttosto controverso in letteratura (42, 49). È stata analizzata l'interferenza di alcune categorie di farmaci con l'effetto antifratturativo dei bisfosfonati. In 4 studi epidemiologici (due retrospettivi e due di coorte) viene riportato una potenziale attenuazione dose-dipendente da parte dei PPI sull'effetto antifratturativo di alendronato e risedronato, mentre in una analisi *post-hoc* di tre RCT con risedronato questo dato non si conferma (40). In un studio retrospettivo in cui alendronato veniva assunto in associazione con SSRI veniva segnalata una associazione significativa con il rischio di fratture osteoporotiche maggiori. Non vi sono studi sull'effetto in caso di assunzione concomitante di BPs e altri farmaci ritenuti potenzialmente fragilizzanti (40).

Blocco ormonale adiuvante

Il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante (con inibitori delll'aromatasi o tamoxifene+analoghi del LHRH in donne con carcinoma della mammella e dalla deprivazione androgenica indotta da agonisti del GnRH e/o antiandrogeni in maschi con carcinoma della prostata) induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta rapidamente il rischio fratturativo (50-53).

Tra le varie sottopopolazioni di pazienti coinvolte (maschi, donne in premenopausa o postmenopausa alla diagnosi) e le diverse tipologie di blocco ormonale (menopausa indotta da chemioterapia, GNrH associato o meno a tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, inibitori dell'aromatasi da oli, blocco androgenico) vi è una consistente differenza di incremento del turnover osseo e quindi di velocità di perdita di massa ossea. Le categorie a maggior rischio di osteoporosi e di frattura da fragilità, sono in ordine decrescente: donne in premenopausa con menopausa da chemioterapia o trattate con GnRH agonisti, maschi in blocco androgenico, donne che passano da tamoxifene a inibitori dell'aromatasi, donne in inibitori dell'aromatasi, soprattutto se di età <70 anni (52, 54, 55).

Data l'elevata prevalenza di fattori di rischio per frattura, indipendenti dalla terapia ormonale, e l'elevata prevalenza di fratture vertebrali già presenti al momento della diagnosi di neoplasia tutti i soggetti con tumore della mammella e della prostata vanno indagati per la presenza di fratture da fragilità (anche vertebrali morfometriche) (56, 57).

Gli aminobisfosfonati ed il denosumab rappresentano la categoria di farmaci di prima scelta nella gestione della *bone health* nel carcinoma della mammella e prostata, in quanto in grado di prevenire la perdita di BMD in corso di trattamento ormonale adiuvante. Per i bisfosfonati sono stati utilizzati sia nel maschio che nella donna alendronato, risedronato ed ibandronato alle stesse dosi utilizzate nell' l'osteoporosi postmenopausale per la riduzione del rischio di frattura (58, 59). L'acido zoledronico è stato utilizzato a dosaggi mediamente doppi di quelli utilizzati nell'osteoporosi postmenopausale (4 mg/6 mesi) con effetti sulla BMD simili a quelli ottenuti nell'osteoporosi postmenopausale (60). Mancano per i tutti i bisfosfonati studi sull'efficacia antifratturativa in questo setting di pazienti.

L'efficacia antifratturativa è stata invece dimostrata direttamente per denosumab 60 mg/6 mesi sia nel carcinoma della prostata a livello vertebrale sia nelle donne in postmenopausa in terapia con inibitori dell'aromatasi, per tutte le fratture cliniche (vertebrali e non vertebrali) (61, 62). Il denosumab alla dose di 60 mg/6 mesi è in grado di ridurre del 50% tutte le fratture vertebrali e non vertebrali e del 60% circa le nuove fratture vertebrali. L'effetto antifratturativo è indipendente dall'età, dalla durata della terapia ormonale e dal valore della BMD. In tutte le altre condizioni (donne in pre-menopausa in terapia con GnRH agonisti, donne in menopausa da chemioterapia) si è solo valutata la risposta in termini di BMD. Tuttavia l'entità dell'effetto sulla BMD nella *cancer treatment-induced bone loss* (CTIBL), ai medesimi dosaggi utiliz-

zati nell'osteoporosi postmenopausale o maschile, è stata sovrapponibile lasciando supporre un medesimo effetto antifratturativo (58).

Il momento per iniziare il trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture ad essa correlate non è univocamente definito a livello internazionale. Nel tempo si è guadagnato un livello sempre più conservativo di livelli di BMD, fino a considerare livelli molto vicini alla norma, soprattutto se sono presenti altri fattori di rischio indipendenti (58, 59).

Tuttavia in considerazione dei seguenti fattori:

1) la mancanza di una evidenza di una soglia di T-score validata in questo setting di pazienti (definita solo in expert opinion) e in assenza di una definita predittività della BMD sul rischio di frattura in questo setting di pazienti;
2) una velocità di perdita particolarmente elevata in tutte le forme di osteoporosi indotta da terapia ormonale adiuvante, come fattore di rischio indipendente;
3) una elevatissima prevalenza di osteoporosi/fratture e/o altri fattori di rischio per frattura in pazienti con neoplasia della mammella e prostata;
4) l'evidenza forte che sia nel maschio che nella femmina (in pre- e postmenopausa) la terapia con inibitori del riassorbimento è più efficace se utilizzata up-front anzichè dopo una frattura o perdita di BMD (60, 63);
5) l'evidenza che la riduzione del rischio fratturativo (con denosumab) prescinde dai livelli di BMD al momento dell'inizio della terapia antiriassorbitiva (61); si ritiene di consigliare l'uso di bisfosfonati o denosumab all'inizio della terapia ormonale adiuvante o all'inizio dell'amenorrea indotta da chemioterapia (WWW.AIOM.IT.linee guida 2015).

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nell'osteoporosi nelle donne con carcinoma della mammella o maschi con carcinoma della prostata non è definita. Per le donne con carcinoma dalla mammella e nel maschio si può ragionevolmente consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e /o AI e blocco androgenico. I dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti (58, 64).

OSTEOPOROSI NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E NEL TRAPIANTO D'ORGANO

Le fratture da fragilità sono tra le più frequenti complicanze dell'insufficienza renale cronica (CKD, *chronic kidney disease*) e nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo. Negli ultimi anni, una grande mole di studi epidemiologici ha evidenziato come i soggetti sottoposti ad emodialisi dimostrano una incidenza di fratture di femore almeno 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Livello di Evidenza 1) (65, 66). È, inoltre, noto che la mortalità per fratture di femore in questi soggetti è almeno doppia rispetto alla popolazione generale già nel primo anno dopo l'evento fratturativo. Le fratture vertebrali, poi, hanno una prevalenza di circa il 50% dei soggetti in emodialisi periodica (Livello di Evidenza 3). Questi dati non sono sorprendenti alla luce dei molti fattori che concorrono, nella maggior parte dei soggetti con insufficienza renale terminale, allo sviluppo dell'osteodistrofia renale, condizione che si connota per le diverse componenti del danno osseo (Tabella IX) e ben nota per indurre un gra-

Tabella IX - L'osteodistrofia renale: classificazione istologica.

Sottotipi di osteodistrofia renale	Turnover osseo	Grado di mineralizzazione
Osteite fibrosa	Elevato	Normale
Osteomalacia	Normale	Basso
Malattia adinamica dell'osso	Basso	Normale
Malattia ossea mista	Elevato	Basso

do estremo di fragilità del tessuto osseo.
Per quanto concerne il trapianto d'organo, i dati epidemiologici sono meno precisi, a causa del numero relativamente esiguo di pazienti inclusi negli studi (67, 68). È, comunque, noto che le fratture da fragilità hanno una prevalenza stimata che si aggira intorno al 10-15% dei soggetti in attesa di trapianto d'organo solido (rene, cuore, fegato e polmone), a causa degli effetti negativi che la malattia di base esercita sul tessuto osseo (67-69). Dopo il trapianto, la percentuale di pazienti con osteoporosi cresce in modo drammatico. La perdita di massa ossea è massima nel primo anno dall'intervento, ma può persistere, sebbene ad un ritmo più lento, anche nei periodi successivi. Dopo il trapianto, le fratture da fragilità dello scheletro appendicolare interessano oltre il 10% dei soggetti nefropatici, nei quali la prevalenza delle fratture vertebrali si attesta intorno al 50%. Nei portatori di trapianto di fegato, cuore e polmone, l'incidenza di fratture vertebrali da fragilità è massima nei primi tre anni dopo la sostituzione d'organo ed interessa circa il 30-40% dei pazienti, attestandosi intorno al 50% nei molti anni successivi (Livello di Evidenza 3). Il principale fattore di rischio per frattura è costituito dalla terapia immunosoppressiva e cortisonica in particolare, che viene somministrata inizialmente a dosi molto elevate e, nella maggioranza dei pazienti, per una durata indefinita. Altri rilevanti fattori di rischio comuni a tutti i tipi di trapianto sono l'età, il sesso femminile (almeno nel lungo termine). Fattori intrinseci alla malattia d'organo possono essere determinanti nello sviluppo della fragilità ossea. L'esempio più rappresentativo di questa specificità è rappresentato dalla persistenza, anche a lunghissimo termine, di forme a volte severe di iperparatiroidismo secondario che interessa fino al 50% dei soggetti portatori di trapianto renale anche quando ben funzionante.

Raccomandazioni

L'impiego della densitometria ossea nella valutazione del rischio di frattura dei pazienti portatori di CKD o in dialisi non è oggi ben standardizzato. Si deve ritenere che la valutazione densitometrica, basata sull'impiego della DXA, possa fornire risultati interpretabili in modo analogo a quelli ottenibili nella popolazione con normale funzione renale solo in soggetti con CKD stadio 1-3 e, cioè, fino a che la velocità di filtrazione glomerulare (GFR, *glomerular filtration rate*) sia ancora pari ad almeno 30 mL/min (Livello di Evidenza 2). La ragione di tale rilievo va ricercata nel fatto che in questi soggetti il tipo di malattia ossea è prevalentemente consistente in una forma di osteoporosi assai simile a quella riscontrabile in soggetti con normale funzione renale. In questi pazienti, quindi, nel sospetto di una condizione di fragilità ossea, una misurazione DXA andrebbe sempre eseguita (Raccomandazione di grado A). Nei soggetti affetti da CKD stadi 4-5 e 5*D* (e cioè con funzione renale residua non superiore a 29 mL/min o in *D*ialisi), la misurazione della densità ossea non sembra predire in modo adeguato il rischio di frattura, né è in grado di distinguere tra le diverse componenti dell'osteodistrofia renale (Tabella IX, Livello di Evidenza 1).
Una densitometria ossea DXA andrebbe, invece, sempre eseguita in tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo (69) nell'immediato postoperatorio e, successivamente, ogni 18 mesi per i primi tre anni (Raccomandazione di grado B). Un radiogramma del rachide per verificare la presenza di fratture dei corpi vertebrali va eseguito ogni anno almeno per i primi 2-3 anni dal trapianto (Raccomandazione di grado C).
La prevenzione delle fratture da fragilità, in particolare per quanto concerne le fratture vertebrali, è efficacemente conseguita, con lo stesso grado di efficacia e sicurezza che caratterizza la popolazione con normale funzione renale, nei soggetti portatori di CKD stadio 1-3 mediante l'impiego di alendronato, risedronato, denosumab e teriparatide (Livello di Evidenza 1b, Raccomandazione di grado A). Per il denosumab esistono dati di efficacia su uno sparuto gruppo di soggetti con CKD stadio 4, che non consentono tuttavia di trarre conclusioni definitive. I bisfosfonati ed il teriparatide non sono mai stati adeguatamente studiati in soggetti con CKD stadi 4-5 e 5*D*

e sono generalmente controindicati in questi pazienti.
Per nessun farmaco ci sono sufficienti evidenze, prodotte in studi randomizzati, controllati ed in doppio cieco sull'efficacia anti-fratturativa nell'osteoporosi da trapianto. Alendronato, pamidronato, ibandronato e zolendronato hanno mostrato di aumentare la massa ossea, in assenza di eventi avversi di rilievo e, in particolare, senza indurre alcuna alterazione della funzione renale (Livello di Evidenza 2). Diversi studi, tuttavia condotti su coorti numericamente assai contenute di pazienti, hanno evidenziato una attività di profilassi sulle fratture vertebrali per ibandronato, pamidronato ed acido zoledronico, quando somministrati per via endovenosa, in assenza di significativi effetti collaterali e, per quanto concerne il trapianto di rene, senza sostanziali variazioni della funzionalità di quest'organi (Livello di Evidenza 4).
Per quanto concerne il sistema endocrino della vitamina D, è noto come la progressiva compromissione della funzione renale induca un robusta diminuzione del metabolito più attivo e, cioè, il calcitriolo e come questa sia responsabile di molte delle alterazioni metaboliche coinvolte nella patogenesi dell'osteodistrofia renale (Livello di Evidenza 1). In soggetti con CKD stadi 4-5 e 5*D*, con valori di PTH particolarmente elevati (oltre 5 volte la norma) ed in progressivo aumento, il calcitriolo e suoi analoghi e gli analoghi della vitamina D (paracalcitolo in particolare) sono in grado di ridurre i valori di PTH e di modificare favorevolmente le alterazioni del metabolismo osseo (Livello di Evidenza 1a, Raccomandazione di grado A), fatta eccezione per i soggetti con Malattia Adinamica dell'Osso. Negli ultimi anni, tuttavia, è emerso come la carenza di 25-OH-vitamina D riguardi una quota assai prossima al 90% dei soggetti con stati avanzati e non della CKD (Livello di Evidenza 2). Una misurazione dei livelli sierici di questo metabolita è fortemente raccomandata in tutti i soggetti con CKD (Raccomandazione di grado B).
Il trattamento con colecalciferolo ed, in genere, vitamina D nativa è in grado di ridurre in modo consistente e significativo il livello di PTH in soggetti con CKD 1-5 e 5*D* (Livello di Evidenza 4).
Analogamente, l'ipovitaminosi D è presente in una proporzione assai significativa di pazienti portatori di trapianto d'organo (70), che può superare l'80% di questi (Livello di Evidenza 3). Il trattamento con colecalciferolo e calcidiolo è fortemente raccomandato (Raccomandazione di grado B) con schemi e posologie che si rifanno a quelli usualmente adoperati nella popolazione generale (Livello di Evidenza 3).

DIAGNOSI

DIAGNOSI STRUMENTALE

Densitometria ossea

La massa ossea in termini di densità scheletrica (BMD) può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea (o mineralometria ossea computerizzata, MOC). L'indagine densitometrica consente oggi di misurare, in modo abbastanza accurato e preciso, la massa ossea e rimane il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche.
La refertazione densitometrica (71-73) di osteoporosi si basa sul confronto fra il

Tabella X - Uso del T-score e dello Z-score nella refertazione densitometrica.

T-score	Z-score
In donne in post-menopausa ed uomini oltre 50 anni applicare la classificazione densitometrica della WHO.	In donne prima della menopausa ed in uomini prima dei 50 anni
	Se lo Z-score è di –2 deviazione standard o inferiore la BMD è definita *sotto il range atteso per l'età* Se lo Z-score è superiore a –2 deviazione standard la BMD è definita *entro il range atteso per l'età*

WHO, *World Health Organization*; BMD, *bone mineral density*.

valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di giovani adulte sane (picco di massa ossea) (T-score). Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score).
Va ricordato che per l'OMS la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (T-score <-2.5 DS) è applicabile, oggi, soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA.
I criteri dell'OMS per la diagnosi di osteoporosi non sono applicabili a donne prima della menopausa né ad uomini prima dei 50 anni (Tabella X).

Tecniche di valutazione della densità ossea
La DXA è attualmente la tecnica di elezione per la valutazione della massa ossea, consentendo la diagnosi di osteoporosi, la predizione del rischio di frattura ed il monitoraggio. È una tecnica assorbimetrica a raggi X a doppia energia che consente di valutare, virtualmente per ogni segmento scheletrico, il contenuto minerale osseo (*bone mineral content*: BMC, g/cm di segmento osseo) proiettato su di una superficie ottenendo un parametro denominato BMD (g/cm² di segmento osseo). La BMD è correlata con il rischio di frattura: per ogni riduzione di una DS di BMD (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale la misura di un sito stima più accuratamente il rischio di frattura per quel sito (Tabella XI).
Considerando che le fratture da osteoporosi clinicamente più rilevanti avvengono a livello vertebrale e femorale, i siti più frequentemente misurati sono la colonna lombare ed il femore prossimale. L'accuratezza del risultato densitometrico è diminuita dalla possibile presenza di condizioni interferenti che devono essere considerate da chi referta o esegue la misurazione. Ad esempio una vertebra fratturata o con addensamenti focali post-artrosici va esclusa dall'analisi densitometrica; per la refertazione almeno due vertebre lombari devono comunque essere valutabili. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione densitometrica femorale può essere preferibile dopo questa età.

Raccomandazioni sui siti di misurazione della BMD con tecnica DXA
Viene raccomandata la misurazione a livello centrale del rachide lombare (L1-L4) e del femore prossimale:
1) *Rachide lombare*:
- Escludere dall'analisi le vertebre anatomicamente alterate per fratture, lesioni focali, anomalie
- La vertebra va esclusa anche se il suo T-score differisce più di 1.0 dalle vertebre adiacenti
- Almeno 2 vertebre lombari devono essere valutabili perché il risultato densitometrico sia ritenuto sufficientemente accurato

Tabella XI - Capacità predittiva delle metodiche DXA ed ultrasonografiche del rischio di frattura di varie sedi. Il valore esprime l'aumento del rischio relativo (con intervallo di confidenza al 95%) per ogni calo del valore di una deviazione standard (T- score).

Siti di misurazione della densità ossea	Rischio Relativo di frattura			
	Avambraccio	Femorale	Vertebrale	Tutte
DXA Radio prossimale	1,8 (1,5-2,1)	2,1 (1,6-2,7)	2,2 (1,7-2,6)	1,5 (1,3-1,6)
DXA Radio distale	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
DXA Femore	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
DXA Lombare	1,5 (1,3-1,8)	1,8 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)
DXA Calcagno	1,6 (1,4-1,8)	2,0 (1,5-2,7)	2,4 (1,8-3,2)	1,5 (1,3-1,8)
Ultrasuoni calcagno	-	2,2 (1,8-2,7)	1,8 (1,5-2,2)	1,5 (1,4-1,7)
Ultrasuoni falangi	-	1,9 (1,5-2,4)	1,6 (1,4-1,9)	1,4 (1,3-1,6)

BMD, bone mineral density; DXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*.

2) *Femore prossimale*: per la diagnosi valutare la BMD sia del collo che quella femorale totale e considerare il valore più basso Il valore di T-score più basso tra i 3 siti (rachide, femore totale o collo femorale) deve essere considerato per la classificazione densitometrica. La diagnosi di osteoporosi non può essere fatta solo sulla base della refertazione densitometrica; richiede sempre anche una valutazione clinica.
La misurazione periferica, ad esempio a livello dell'avambraccio, è riservata a queste circostanze:

- Paziente nel quale la valutazione lombare e/o femorale non è praticabile o non accurata.
- Paziente gravemente obeso.
- Iperparatiroidismo.

Recentemente sono stati sviluppati in ambito DXA software che consentono di valutare, oltre alla densitometria, alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso, come l'HSA (*hip structure analysis*) ed il TBS (*trabecular bone score*). Il TBS è un software che applicato al densitometro DXA elabora il grado di disomogeneità della scansione densitometrica vertebrale, fornendo informazioni indirette sulla microarchitettura trabecolare. Gli studi finora pubblicati dimostrano che il TBS consente di migliorare, rispetto alla misura della sola BMD, la capacità di predire il rischio di frattura. Questa applicazione è stata approvata dalla FDA ma la sua utilità nella pratica clinica non è ancora ben definita.

Tomografica computerizzata quantitativa
La tomografica computerizzata quantitativa (QCT, *quantitative computerized tomography*) consente di misurare sia a livello delle vertebre che a livello femorale la BMD volumetrica (g/cm^3) sia totale, che compartimentale, essendo in grado di separare la BMD trabecolare dalla BMD corticale. Per la QCT c'è sufficiente evidenza sulla capacità di predire il rischio di fratture vertebrali, ma non di quelle femorali, in donne in post-menopausa, ma non negli uomini. Trattasi inoltre di una metodica che comporta un'elevata dose di esposizione al paziente (circa 100μSv). La tecnica DXA è a tutt'oggi preferita alla QCT vertebrale per precisione, tempi di scansioni più brevi, calibrazione più stabile, minore dose di radiazioni e minori costi. Esiste anche una strumentazione QCT dedicata allo studio di segmenti ossei periferici (p-QCT). La p-QCT è una metodica che consente di misurare a livello del radio e della tibia oltre alla BMD volumetrica, totale e compartimentale, anche alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso (spessore corticale, area di sezione, momento di inerzia, etc). La dose di esposizione per ogni misurazione è bassa (circa 5μSv). C'è sufficiente evidenza sulla capacità predittiva di rischio solo per le fratture femorali nelle donne in post-menopausa. La pQCT non ha ancora un ruolo preciso nell'iter diagnostico dell'osteoporosi. La high-resolution pQCT (HR-pQCT) avendo una elevata risoluzione spaziale è in grado di valutare con buona accuratezza alcuni parametri della microarchitettura ossea (spessore trabecolare, porosità corticale, etc). Tuttavia non c'è ancora sufficiente evidenza sulla sua capacità di migliorare la predittività delle fratture da fragilità ossea ed il suo uso è attualmente limitato alla ricerca.

Indagine ultrasuonografica
L'indagine ultrasuonografica (*quantitative* US, QUS) fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea ed è misurata prevalentemente in due siti, le falangi ed il calcagno. È dimostrato che i parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (femorali e vertebrali) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale, sia nelle donne in post-menopausa che negli uomini (Tabella XI). L'ultrasonografia ossea non rappresenta una misura diretta della densità ossea.Risultati discordanti

Tabella XII - Eventuale controllo densitometrico non giustificato prima di un anno.

DXA vertebrale	18 mesi
DXA femore	18-24 mesi

DXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*.

fra valutazione ultrasonografica e DXA non sono sorprendenti nè infrequenti e non indicano necessariamente un errore, ma, piuttosto, che i parametri QUS sono predittori indipendenti del rischio di frattura essendo influenzati da altre caratteristiche del tessuto osseo. Anche per questa ragione la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS (T-score <-2.5). Un limite importante della QUS è rappresentato dall'eterogeneità delle apparecchiature che danno valori non sempre correlabili fra loro. La QUS può essere utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e screening di primo livello, considerandone i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni. Pertanto, nell'impossibilità di una valutazione DXA, un basso valore ultrasonografico, in presenza di altri fattori di rischio clinici per frattura, può giustificare un intervento terapeutico, mentre un valore ultrasonografico elevato, in assenza di fattori di rischio, indica una bassa probabilità di fratture osteporotiche e quindi l'inutilità di ulteriori indagini.

Monitoraggio

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La perdita annua

di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0,5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto *least significant change* (LSC), ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura. Il LSC può variare a seconda del sito e tecnica dal 2 al 4% per cui un controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 1,5-2 anni (Tabella XII) e comunque mai prima di un anno. L'intervallo di tempo può essere quindi più breve in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (ad esempio, terapia cortico-steroidea ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata). Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità.

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea, purchè vadano escluse eventuali condizioni concomitanti che ne compromettono la precisione. Le densitometrie periferiche (a raggi X o a ultrasuoni) non sono raccomandate per il monitoraggio perché per evidenziare variazioni significative nel singolo paziente richiedono intervalli di tempo troppo lunghi.

Indicazioni per l'indagine densitometrica

L'indagine densitometrica è raccomandata

- alle donne oltre i 65 anni e nei maschi oltre i 70 anni di età;
- a qualsiasi età in presenza di pregresse fratture da fragilità, di riscontro radiologico di osteoporosi o di fattori di rischio maggiori per osteoporosi (uso di farmaci osteopenizzanti o malattie associate ad osteoporosi);
- nella donna in postmenopausa o nell'uomo di oltre 60 anni in presenza di fattori di rischio (menopausa prima dei 45 anni o periodi di amenorrea premenopausale >6 mesi, inadeguato introito di calcio o condizioni di rischio per ipovitaminosi D, periodi prolungati di immobilizzazione, fumo, abuso di alcool, magrezza, familiarità).

Diagnosi delle fratture vertebrali

La presenza di una frattura vertebrale non traumatica indica una condizione di fragilità scheletrica, indipendentemente dalla BMD, e, se attribuibile ad osteoporosi, è una forte indicazione al trattamento farmacologico per ridurre il rischio di ulteriori fratture.

Poiché la maggior parte delle fratture vertebrali sono di grado lieve ed asintomatiche il ricorso alla diagnostica per immagini è il solo modo per diagnosticarle.

La frattura vertebrale viene definita secondo il metodo semiquantitativo (SQ) di Genant

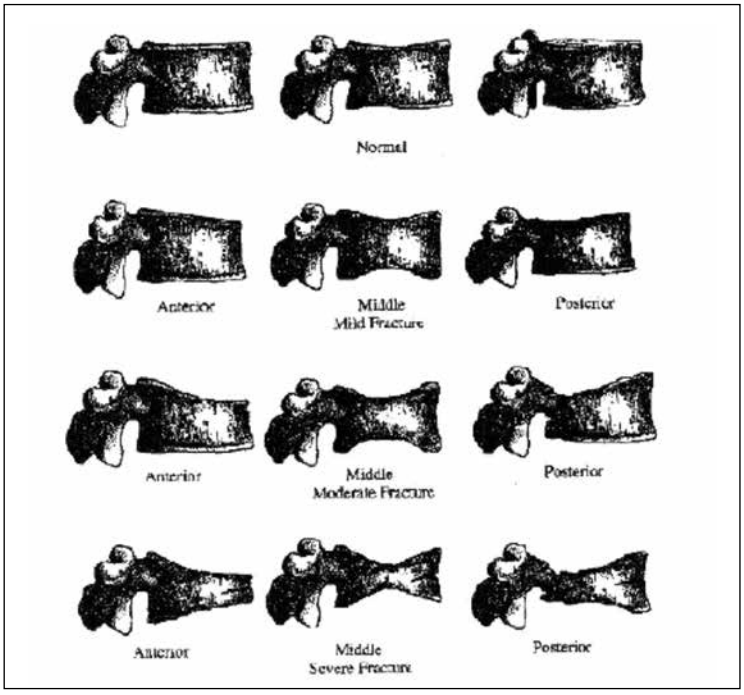

Figura 1 - Definizione della frattura vertebrale secondo il metodo semiquantitativo di Genant come una riduzione del 20% di una delle altezze del corpo vertebrale.

come una riduzione del 20% di una delle altezze del corpo vertebrale (Figura 1) (74).
Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave (criteri di Genant). La morfometria vertebrale è un metodo quantitativo per la diagnosi delle fratture vertebrali basato sulla misura delle altezze vertebrali. La morfometria vertebrale va applicata alle immagini per valutare la gravità della frattura vertebrale in precedenza diagnosticata con il metodo SQ e per valutare nel follow-up del paziente la eventuale insorgenza di una nuova frattura vertebrale. In ogni caso la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente analisi qualitativa delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.
Le immagini del rachide possono essere ottenute con la radiologia tradizionale o con la tecnica DXA, utilizzando il software per la *vertebral fracture assessment* (VFA) di cui possono essere dotati i densitometri.
La VFA consente, con una bassa dose di esposizione per il paziente (50 μSv, circa 1/100 rispetto ad una radiografia tradizionale) l'acquisizione in una singola immagine dell'intero rachide dorsale e lombare su cui è possibile eseguire, dopo la valutazione SQ, anche la morfometria vertebrale, cioè la misurazione delle altezze dei corpi vertebrali. Oggi la tecnologia DXA può fornire immagini con una sufficiente risoluzione per la diagnosi ed il monitoraggio delle fratture vertebrali da osteoporosi (75-86). Tuttavia la VFA per raggiungere una buona accuratezza diagnostica necessita di due presupposti: i) densitometri in grado di fornire immagini con buona risoluzione spaziale (≥2 lp/mm); ii) una adeguata esperienza di chi deve interpretare le immagini, documentata da uno specifico e certificato training, che consenta di differenziare le vere fratture vertebrali dalle deformità vertebrali non fratturative o di altra natura.
La VFA deve essere implementata da altre metodiche radiologiche tradizionali o di seconda istanza (TC/RM) nel sospetto di fratture vertebrali non sicuramente attribuibili ad osteoporosi (Tabella XIII).

Tabella XIII - Sensibilità, specificità e livelli di evidenza circa l'impiego clinico delle metodiche di diagnostica per immagini delle fratture vertebrali.

Metodo di valutazione	Sensibilità	Specificità	Impiego diagnostico	Follow-up
SQ-Rx	+++	+++	A	A
SQ-VFA	+++	++-	A	A
Morfometria Rx	+++	+--	B	B
Morfometria VFA	++-	+--	B	B

SQ, semiquantitative; VFA, *vertebral fracture assessment*.

Indicazioni per la diagnostica delle fratture vertebrali

Radiografie tradizionali o VFA della colonna sono indicate:

- ogni qualvolta ci sia sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso
- anche in assenza di sintomatologia:

  1) in tutte le donne >70 anni e uomini >80 anni;

  2) in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando T-score <-1,5;

  3) in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio:

  • Pregresse fratture da fragilità.

  • Riduzione dell'altezza >4 cm rispetto alla giovane età o >2 cm rispetto all'ultimo controllo.

  • Marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score <-3).

  • Terapia con cortisonici equivalente a >5 mg di prednisone al giorno per >3mesi.

  • Patologie concomitanti associate di per sè ad un aumentato rischio di fratture vertebrali.

RM spinale

Il ricorso alla RM nella diagnosi strumentale delle fratture vertebrali da fragilità trova indicazione quando le fratture interessano più vertebre in quanto consente di distinguere, attraverso la presenza di alterazioni del segnale in T2 e STIR dovuto all'edema osseo, le fratture recenti da quelle vecchie ed individuare quelle vertebre, ancora non deformate, ma nelle quali può essere imminente il cedimento strutturale.

TC spinale

Con la TC è possibile studiare nel dettaglio la componente ossea della vertebra fratturata, ottenendo informazioni ad esempio sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale midollare; la TC risulta quindi in alcuni casi un' utile indagine complementare alla RM.

DIAGNOSI BIOUMORALE

Una idonea valutazione è raccomandata soprattutto nei pazienti con forme di osteoporosi o anche di osteopenia molto superiore a quanto atteso per l'età.

Il laboratorio è da considerarsi un indispensabile completamento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto: i) può consentire la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi; ii) può individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico; iii) può orientare nelle scelte farmacologiche e nel giudicare l'aderenza alla terapia.

L'osteoporosi può essere espressione di molte patologie. La normalità dei semplici esami bioumorali di I livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (Raccomandazione di grado A). Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II livello più specifiche (Tabella XIV).

La scelta delle indagini per individuare forme secondarie di osteoporosi deve essere basata sulla loro prevalenza e sulla storia clinica, farmacologica ed esame obiettivo del malato.

Le analisi per escludere cause secondarie della malattia, dovrebbero essere richieste qualora il valore di densità minerale ossea è inferiore a quello atteso per l'età (Z-score) o qualora non si ottengano adeguati risultati densitometrici nonostante la terapia sia stata effettuata adeguatamente in termini di compliance e persistenza.

Marker specifici del turnover osseo

I marker specifici del turnover osseo, dosabili nel siero e/o nelle urine, si dividono in marker specifici di neoformazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptide del procollagene di tipo I) ed in marker di riassorbimento osseo (piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I).

Nei soggetti adulti l'aumento dei marker

Tabella XIV - Esami di I e II livello.

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Protidemia frazionata
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 h
Esami di II livello
Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametazone
Testosterone totale nei maschi
Immunofissazione sierica e/o urinaria
Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)
Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e% di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

VES, velocità di eritrosedimentazione;
TSH, *thyroid stimulating hormone*.

del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità indica un'accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie (come per esempio osteomalacia nutrizionale, morbo di Paget, localizzazioni scheletriche di neoplasia).

In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in postmenopausa, i marker di turnover osseo possono essere utili per stimare il rischio di frattura (Livello 2), anche indipendentemente dalla BMD. I marker sono indici complessivi del rimodellamento scheletrico e possono rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia. Vi sono evidenze che indicano l'utilità dell'impiego dei marker di turnover osseo nel valutare la risposta terapeutica e la aderenza al trattamento. Da questo punto di vista, il vantaggio dell'utilizzo dei marker rispetto a quello della densitometria è rappresentato dalla riduzione dei tempi di attesa necessari per valutare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o anabolizzante.

La utilizzazione dei marker (valutazione del rischio di fratture e monitoraggio terapeutico) sono condizionate dall'ampia variabilità di dosaggio e biologica, ciò che condiziona il loro impiego nei singoli pazienti. Pertanto al momento attuale, i marker di turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria; il loro uso va riservato a casi selezionati (quali ad es. elevazione della fosfatasi alcalina totale in rapporto a patologie epatiche, valutazione della persistenza dell'effetto terapeutico dopo sospensione di bisfosfonati).

OSTEOPOROSI NEL MASCHIO

L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica anche nei maschi. Circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto a quelle nella femmina. Tuttavia mortalità e morbilità per frattura vertebrale e di femore sono più elevate rispetto alla femmina (87). L'osteoporosi maschile è frequentemente secondaria (circa due/terzi nei maschi contro un/terzo nelle donne) per cui vanno sempre escluse condizioni patologiche associate all'osteoporosi (88). Le cause secondarie più comuni nel maschio sono ipogonadismo, alcoolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento ed uso di corticosteroidi.

In soggetti maschi con pregresse fratture da fragilità l'indagine densitometrica serve a confermare il dubbio diagnostico di osteoporosi. In maschi senza frattura la misurazione della massa ossea mediante tecnica DXA rimane il metodo di scelta per la definizione di rischio di frattura (Livello 1). Una valutazione mediante DXA della massa ossea è giustificata nei maschi in qualunque età se in presenza di un fattore di rischio maggiore (ad esempio frattura da fragilità, uso di corticosteroidi). Viene consigliata inoltre in tutti i soggetti tra i 50 e i 69 anni in presenza di 2 o più fattori di rischio minori. I principali fattori di rischio per frattura del maschio sono sovrapponibili a quelli riscontrati nel sesso femminile

e cioè fratture da fragilità, familiarità per frattura osteoporotica, terapie o patologie osteopenizzanti. Secondo le linee guida americane (73) e dell'*International Society for Clinical Densitometry* (71) l'esecuzione della DXA risulta cost-effective sopra i 70 anni (Livello 1).

Attualmente i criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi nel maschio non si basano su livelli di evidenza pari a quelli per la femmina. Per il momento si utilizza lo stesso cut-off diagnostico delle femmine (Livello 2). (Raccomandazione di grado B). Per l'utilizzo della tecnica ad ultrasuoni (QUS) i dati relativi alla popolazione maschile sono simili a quelli ottenuti nella popolazione femminile, ma non sono ancora conclusivi (Livello 2). L'utilizzo della QUS per monitorare gli effetti della terapia non è consigliato neppure nei maschi (Livello 3) (Tabella XV).

Nei maschi viene consigliata l'esecuzione di una radiografia della colonna dorso-lombare per valutare la presenza di cedimenti vertebrali prevalenti nei soggetti sopra i 50 anni con anamnesi positiva per fratture da fragilità, perdita di altezza superiore ai 4 cm rispetto all'altezza a 20 anni o trattamento con glucocorticoidi (recente o in corso). Ne viene inoltre suggerita l'esecuzione nei maschi tra i 70 e 79 anni se T-score a livello vertebrale o femorale <-1,5 oppure se sopra gli 80 anni con T-score <-1. (livello 2) (71).

Le linee guida NOF (73) consigliano un trattamento farmacologico nei soggetti che abbiano avuto una frattura vertebrale (sia clinica che morfometrica) o femorale, nei soggetti con osteoporosi alla DXA (T-score <-2,5 a livello vertebrale o femorale) e nei maschi sopra i 50 anni con rischio di frattura secondo il FRAX® a 10 anni di femore >3% o di fratture maggiori >20%.

In Italia per l'osteoporosi maschile idiopatica e secondaria a corticosteroidi sono registrati due aminobisfosfonati orali, l'alendronato ed il risedronato, ed uno endovena, l'acido zoledronico (Raccomandazione di grado A). Tra le altre classi di farmaci sono indicati denosumab (osteoporosi idiopatica maschile ed osteoporosi iatrogena nel carcinoma della prostata) e ranelato di stronzio. Per la forma idiopatica maschile è, inoltre, registrato il teriparatide (20 mgc sc/die) per le forme di osteoporosi severa (come definito dalla Nota 79) od in presenza di nuove fratture vertebrali o femorali in corso di trattamento con gli altri farmaci in nota 79. I farmaci con evidenza di effetto antifratturativo nel maschio sono i bisfosfonati (alendronato, risedronato, acido zoledronico) e il teriparatide (38, 89-92). L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la massa ossea a livello vertebrale e femorale e di ridurre il rischio di fratture vertebrali nell'osteoporosi maschile primitiva ed in quella indotta da glucocorticoidi (Livello 1). Non vi sono dati sulle fratture non vertebrali (Livello 1). Lo zoledronato ha dimostrato di migliorare la massa ossea a livello vertebrale e femorale e di ridurre il rischio di nuove fratture sia nell'osteoporosi maschile idiopatica che nell'osteoporosi da glucocorticoidi (Livello 1).

Denosumab è in grado di aumentare la BMD nei maschi ad alto rischio di frattura (93) ed è indicato nel trattamento della perdita ossea nei soggetti in terapia di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata (livello 1).

Il ranelato di stronzio ha dimostrato un

Tabella XV - Livelli di evidenza per la valutazione del rischio di frattura, la diagnosi ed il monitoraggio dell'osteoporosi nel maschio.

Sito/tecnica	Rischio frattura vertebrale	Rischio frattura non vertebrale	Monitoraggio terapia	Raccomandazione impiego diagnostico
BMD Colonna/DXA	1a	1a	1b	A
BMD collo femore/DXA	1a	1a	1b	A
BMD calcagno DXA	2b	2b	ND	B
US calcagno	1b	1b	3	B

BMD, *bone mineral density*; DXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*.

incremento della massa ossea nei maschi trattati rispetto a placebo (94).
Il teriparatide è in grado di incrementare significativamente la BMD al rachide e al femore e di ridurre le fratture vertebrali medio-severe (Livello 1) (92). Nell'osteoporosi da glucocorticoidi teriparatide risulterebbe più efficace alla terapia con alendronato o risedronato nell'aumentare la BMD e nel ridurre le fratture vertebrali (Livello 2) (38).
Non vi è evidenza di trattamenti che nel maschio riducano il rischio di fratture non vertebrali.
Il profilo di safety dei farmaci è risultato sovrapponibile per tipologia di eventi avversi e per incidenza degli stessi a quello registrato nella popolazione femminile post-menopausale (livello 1) (95, 96).
Per tutte queste terapie va garantito un'adeguato introito di calcio (1000-1200 mg/die) e di vitamina D (colecalciferolo 800-1000 UI /die).

RACCOMANDAZIONI GENERALI

- L'osteoporosi maschile è frequentemente secondaria e vanno pertanto escluse le principali forme patologiche che possono determinare osteoporosi.
- È raccomandato il controllo della BMD nei maschi con almeno un fattore di rischio maggiore o con età superiore ai 50 anni e almeno due fattori di rischio minori o sopra i 70 anni anche in assenza di altri fattori di rischio per frattura (raccomandazione di grado A).
- Il cut-off diagnostico densitometrico per la definizione di osteoporosi nel maschio è un livello di T-score <-2,5 DS rispetto al soggetto giovane adulto (raccomandazione di grado B).
- A supporto di tutte le terapie farmacologiche va garantito un'adeguato introito di calcio e vitamina D.
- In Italia per l'osteoporosi maschile sono registrati alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab e ranelato di stronzio (raccomandazione di grado A). Nell'osteoporosi maschile da glucocorticoidi sono registrati alendronato, risedronato e zoledronato (raccomandazione di grado A). In caso di osteoporosi severa come definito dalla nota 79 o in presenza di nuove fratture vertebrali o femorali dopo 1 anno di terapia con altri farmaci in nota 79, è indicato trattamento con teriparatide (raccomandazione di grado A).

TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI: INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi. Per trattamento si intendono invece i provvedimenti rivolti ai soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura. La prevenzione si attua innanzitutto e generalmente mediante la correzione dei fattori di rischio. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica, adeguato apporto di calcio con la dieta) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) possono essere consigliati a tutti. I provvedimenti non farmacologici di prevenzione e trattamento sono sovrapponibili. Una dieta adeguata con giusto apporto di vitamina D, ma anche equilibrata con corretto apporto di proteine, carboidrati e lipidi può essere utile per ottimizzare il picco di massa ossea anche in età giovanile.

ALIMENTAZIONE

Apporto di calcio
L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Questa carenza alimentare può contribuire alla negativizzazione del bilancio calcico e a una deleteria condizione di iperparatiroidismo secondario.
Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (Tabella XVI) (73).
È preferibile, ove possibile, correggere il ridotto introito di calcio con un approccio alimentare adeguato. Le eventuali dosi consigliabili di supplementi di cal-

cio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in genere comunque non sono opportune dose superiori ai 500-600 mg/die).
La sola supplementazione con calcio si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente ed in menopausa da oltre 5 anni. Con la somministrazione di solo calcio è stata riportata, ma non da tutti, una lieve riduzione del rischio di fratture, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia antifratturativa è disponibile quando somministrato in associazione con vitamina D. L'efficacia di un adeguato introito di calcio, così come per la vitamina D, è proporzionale alla severità e frequenza della carenze nell'ambito della popolazione trattata.
Va ricordato che il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio mentre si riduce con una dieta ricca di calcio. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un possibile incremento del rischio cardio-vascolare.
Si raccomanda pertanto di tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la dieta ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero (Livello 2; Raccomandazione grado A).

Apporto di vitamina D

L'incidenza di ipovitaminosi D è diffusa in Italia, specie in età avanzata. Va ricordato che solo il 20% del fabbisogno di vitamina D deriva dall'alimentazione; la componente principale deriva dalla sintesi endogena a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare ai raggi UVB, peraltro sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età. Ne consegue la frequente necessità di una supplementazione, specie in età senile. La supplementazione con vitamina D (colecalciferolo o ergocalciferolo ovvero D_3 o D_2), se associata ad un corretto introito di calcio, negli anziani si è rivelata utile persino in prevenzione primaria. (Livello 1 A; Raccomandazione grado A) (97, 98).
Gli effetti densitometrici della supplementazione con vitamina D sono comunque mediamente modesti, proporzionali al grado di carenza e documentati prevalentemente solo in sede femorale. L'effetto anti-fratturativo della vitamina D è modesto e documentato solo per il femore e per le fratture non vertebrali, ma non per quelle vertebrali. L'effetto anti-fratturativo sembra mediato anche dalla riportata riduzione del rischio di caduta.
Un adeguato apporto di calcio e vitamina D rappresenta la premessa ineludibile per qualsiasi trattamento farmacologico specifico. La carenza di calcio e/o vitamina D è la causa più comune di mancata risposta alla terapia farmacologia dell'osteoporosi (99).
È stata anche riportata una lieve ma significativa riduzione della mortalità con l'uso negli anziani della supplementazione con colecalciferolo o D3, ma non vi sono attualmente evidenze certe di benefici extrascheletrici, nonostante vi sia un forte razionale fisiopatologico.
L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia ai fini di migliorare l'aderenza al trattamento si ritiene accettabile

Tabella XVI - Il fabbisogno quotidiano di calcio in base dell'età.

Fabbisogno di calcio	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico/Uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico/Uomini di età superiore ai 65 anni	1200

il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili. Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che questi boli non superino le 100.000 UI, perché per boli superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo (100) e con boli pari a 500.000 UI un aumento paradosso delle fratture e delle cadute (101).
Per ottenere più rapidamente livelli sierici adeguati di 25OHD va preferita la D3 rispetto alla D2 ed è preferibile ricorrere alla via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento.
Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-α calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il colecalciferolo o D3. In particolare con i metaboliti 1-idrossilati della vitamina D è elevato il rischio di ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto esclusi mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario. L'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D trova attualmente un'indicazione razionale solo in presenza di severa insufficienza epatica (25OHvitamina D) o di medio-grave insufficienza renale, di deficit dell'1- α-idrossilasi, di grave malassorbimento intestinale o di ipoparatiroidismo (metaboliti 1-idrossilati). Anche in questi casi va tuttavia garantito comunque un apporto di colecalciferolo o D3 in considerazione delle sue note attività autocrine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici.

Tabella XVII - Attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D.

nmol/L	ng/mL	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesiderati?
>375	>150	Intossicazione

Dosaggio del 25(OH)D
Il dosaggio dei livelli sierici della 25(OH) D è ritenuto il miglior indicatore laboratoristico dello stato vitaminico D (nmol/ = ng/mL x 2,5).
La Tabella XVII mostra le attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D (102-104).
Le condizioni di rischio per ipovitaminosi D sono ben note e vi è un'ampio intervallo terapeutico di sicurezza con la supplementazione con vitamina D, grazie ai previsti meccanismi fisiologici di regolazione della sua idrossilazione. Pertanto il dosaggio del 25(OH)D, dal costo non indifferente, non è sempre giustificato dal punto di vista economico, specie negli anziani nei quali una condizione di ipovitaminosi D è notoriamente diffusa. Non è raccomandata una valutazione di routine e tantomeno di screening dei livelli sierici di 25(OH)D, da riservarsi ai casi dubbi o con comorbilità a rischio per severa ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi). Se si usano le dosi usualmente raccomandate non è ritenuto indispensabile il dosaggio del 25(OH)D neppure ai fini del monitoraggio; se lo si ritiene opportuno in alcuni casi dubbi questo non va fatto comunque prima dei 4 mesi, tempo necessario per il raggiungimento dello steady state sierico del metabolita.

Dosi per la supplementazione
Le dosi di vitamina D da utilizzare dipendono se dobbiamo trattare una condizione carenziale o prevenirla.

Trattamento della carenza e insufficienza di vitamina D
L'obbiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare i depositi ed i normali livelli sierici di 25(OH)D in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Se la condizione di carenza od insufficienza non è stimabile clinicamente, il dosaggio del 25(OH)D può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno (Tabella XVIII).
Dopo aver acquisito la correzione dello

Tabella XVIII - Stima della dose terapeutica e di quella di mantenimento in funzione dello stato carenziale.

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/mL o 25 nmol/L	600.000	2000
10-20 ng/mL o 25-50 nmol/L	400.000	1000
20-30 ng/mL o 50-75 nmol/L	100.000	800

stato carenziale deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza (vedi prevenzione).
La dose orientativa indicata nella Tabella XVIII dovrà essere somministrata in dose refratte nell'arco di 1-2 mesi, ricorrendo a dosi giornaliere di 5000-7500 UI od equivalenti settimanali o quindicinali.

Prevenzione dell'insufficienza di vitamina D
Per prevenzione dell'insufficienza si intende la dose di vitamina D da consigliare a soggetti in cui il deficit vitaminico D sia già stato corretto e la supplementazione sia finalizzata a prevenirne la recidiva. Pertanto una volta corretta la carenza o l'insufficienza ricorrendo a dosi iniziali anche massive, è opportuno continuare la somministrazioni con dosi più moderate ma costanti nel tempo, considerando il grado di persistenza della condizione clinica a rischio per carenza od insufficienza.
Nella Tabella XVIII sono elencati dei criteri orientativi. In presenza di precarie condizioni nutrizionali, età avanzata, sindromi da malassorbimento intestinale, obesità o di somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio anticonvulsivanti o glucocorticoidi) possono essere necessarie dosi superiori.
Queste raccomandazioni traggono origine dalle conoscenze riguardo la prevalenza della carenza di vitamina D in Italia e dalla nozione che le principali linee guida (103, 104), anche se non tutte (102), ritengono che il limite di 30 ng/mL, sia il valore ottimale da raggiungere. Pertanto una volta raggiunto il livello desiderato di vitamina D anche con dosi iniziali massive, è opportuno continuare la somministrazioni con dosi costanti nel tempo.

Altri nutrienti
L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi (Livello 3).
Un adeguato apporto proteico è necessario per mantenere la funzione del sistema muscolo-scheletrico, ma anche per ridurre il rischio di complicanze dopo una frattura osteoporotica.

ATTIVITÀ FISICA

È noto che periodi anche brevi di immobilizzazione sono assai deleteri per la massa ossea ed è quindi importante mantenere un minimo grado di attività fisica.
Più incerto appare il ruolo di un programma di attività fisica sulla prevenzione dell'osteoporosi.
L'impatto di tali programmi appare variare in funzione della frequenza, durata, intensità del programma, dell'età di inizio. Inoltre il suo impatto è specifico per la sede scheletrica sottoposta a carico.
Un'attività fisica agonistica esasperata in giovani donne può comportare alterazioni ormonali e nutrizionali che possono essere deleterie per l'osso.
I tipi di attività fisica sono classificabili fondamentalmente in due categorie:
1) attività aerobica o d'impatto o comportanti carico (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica);
2) attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

Gli studi, per lo più caso-controllo e non randomizzati, che hanno valutato gli effetti dell'attività fisica sulla densità minerale ossea vanno distinti a seconda dell'età. In

ragazzi prepuberi o in giovani adulti solo gli esercizi che comportano carico scheletrico risultano efficaci (Livello 2A). Al momento non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria né secondaria. In donne in postmenopausa l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (Livello 1).
Sono disponibili solo studi epidemiologici di correlazione tra attività fisica e minor rischio di frattura.
Incoraggiare una anche modesta attività fisica tra gli anziani può anche contribuire a ridurre il rischio di cadute e quindi di frattura. La raccomandazione di svolgere un minimo di attività fisica (camminare più di 30 minuti al giorno, magari all'aria aperta), malgrado l'inadeguatezza della documentazione di efficacia sulla massa ossea, appare condivisibile per l'effetto sul rischio di caduta e per quello indiretto sui livelli di vitamina D.

INTERVENTI SUL RISCHIO DI CADUTA

Buona parte delle fratture, specie di femore, sono da collegare a cadute, i cui fattori di rischio (disabilità motoria, disturbi dell'equilibrio, patologie neuromuscolari, deficit visivi, patologie cardiovascolari, cadute anamnestiche, trattamenti farmacologici, deficit cognitivi) sono spesso modificabili in un contesto di interventi multidisciplinari.
L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (Livello 1A) che di traumi correlati (Livello 2A). Un impatto positivo hanno anche test di valutazione individuale delle condizioni di rischio di caduta associati a raccomandazioni sulla loro prevenzione (Livello 2A). Ad esempio il minor uso di psicofarmaci si è associata ad una diminuzione del rischio di cadute. Una strategia di prevenzione delle cadute in soggetti anziani che includa un adeguato apporto di vitamina D, esercizi fisici ed educazione sui rischi domestici è altamente raccomandabile (Raccomandazione di grado A).

PROTETTORI

Una strategia alternativa o meglio integrativa per ridurre il rischio di frattura è quella di attenuare la forza d'impatto sul segmento scheletrico utilizzando dei *protettori*. L'uso di questi protettori ha dato risultati non univoci per cui per ora il loro impiego è consigliato solo in casi specifici (altissimo rischio di caduta).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

SOGLIA DI INTERVENTO

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti. Al contrario l'utilizzo di farmaci specifici è condizionato dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Questo rapporto può essere facilmente dedotto per grandi gruppi omogenei di pazienti che hanno partecipato a trial clinici, utilizzando parametri semplici come il *number needed to treat* (NNT) o il *number needed to harm* (NNH): ovvero il numero di pazienti che debbo trattare per prevenire un determinato evento o rischiare un particolare effetto collaterale. Il problema risulta più complesso per il singolo individuo, per cui sino ad ora si è fatto ricorso a compromessi e semplificazioni ritenute universalmente ragionevoli. Inoltre la definizione di appropriatezza di un trattamento comprende aspetti legati all'interesse del malato, in termini di bilancio rischi/benefici del trattamento, ma anche aspetti sociali, legati ad un corretto impiego delle risorse. Pertanto la valutazione dell'opportunità di un trattamento farmacologico è complessa, derivando dal convergere di fattori legati ai farmaci (evidenze di efficacia, dati di safety, credibilità in termini di praticabilità

e di prolungata aderenza, costi) ma anche ai pazienti (rischio di frattura, comorbilità, ecc.). In particolare un'accurata valutazione del rischio di frattura del paziente è altrettanto importante quanto la scelta di un trattamento efficace.

I valori del T-score della BMD, sono stati utilizzati dalla OMS per stabilire soglie diagnostiche (presenza di osteoporosi per T-score <-2.5) e talora utilizzati anche come soglia di intervento farmacologico; ad esempio: <-2,5 per la *National Osteoporosis Foundation* americana (73).

Tuttavia l'utilizzo della soglia diagnostica ai fini della identificazione della soglia di intervento non appare accettabile. Infatti il rischio di frattura, espresso solo dal dato densitometrico, ignora altri importanti fattori che concorrono a determinare il rischio fratturativo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, il fumo, la magrezza, ecc., chiamati in generale *fattori di rischio clinici*.

Fattori di rischio come la storia di precedenti fratture osteoporotiche o la terapia cortisonica cronica per dosi >5 mg/die, prednisone equivalenti, sono associati ad un rischio di frattura così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Questo concetto è sempre stato recepito dalla Nota AIFA 79, che stabilisce in Italia i criteri per la rimborsabilità dei farmaci.

In altre condizioni la stima del rischio e quindi della soglia di intervento farmacologico deve basarsi sia sul valore densitometrico che su altri fattori clinici di rischio di frattura. La valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio, magari tramite un algoritmo matematico, può essere espressa come *life-time risk* o, più convenientemente, in *10 year fracture risk* (10YFR). Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il FRAX®, disponibile *on line* su: http://www.shef.ac.uk/FRAX/), che presenta tuttavia dei limiti intrinseci dovuti soprattutto all'inaccuratezza conseguente a variabili solo dicotomiche come *pregressa frattura*, alla possibile non considerazione della BMD ed alla non inclusione di molte comorbilità e di altre variabili importanti.

Per sopperire ai limiti intrinseci del FRAX® e migliorarne l'accuratezza in Italia ne è stata ricavata una versione alternativa definita *derived fracture risk assessment* o DeFRA® (disponibile on-line: http://defra-osteoporosi.it), che fornisce una stima del rischio sostanzialmente analoga al FRAX®sulla base delle sole variabili continue (età, BMI, BMD), ma più accurata quando va a valutare altri fattori di rischio clinici in maniera più dettagliata (es. sede e numero delle pregresse fratture) e completa (es. altri farmaci osteopenizzanti, altre comorbilità, BMD vertebrale e non solo femorale) (105-107).

L'utilizzo del DeFRA® consente di garantire un razionale ed omogeneo approccio diagnostico e terapeutico dell'osteoporosi, adattato in particolare alla realtà italiana e ai criteri definiti dall'AIFA per giudicare l'opportunità o meno di un intervento farmacologico. Consente inoltre una stratificazione del rischio di frattura che può essere utilizzata nella scelta del trattamento farmacologico più opportuno, insieme ad altri criteri quali la safety (95, 96), il rapporto costo/efficacia (108), le prospettive di aderenza ed il razionale fisiopatologico.

DeFRA® deve comunque essere considerato uno strumento in continuo divenire. Infatti sia l'algoritmo che i fattoriali dei singoli fattori di rischio clinico potranno essere modificati in itinere sulla base proprio dei dati raccolti con il DeFRA® o derivanti da nuovi dati o meta-analisi della letteratura scientifica.

BISFOSFONATI

I bisfosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Tutti i bisfosfonati sviluppati sinora per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il turnover osseo con incrementi proporzionali della densità ossea. I bisfosfonati sono assorbiti solo per il 0,5-5% dal tratto gastro-intestinale.

I bisfosfonati registrati attualmente in Europa per il trattamento dell'osteoporosi sono: etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato (72,73).

L'etidronato ed il clodronato sono bisfosfonati privi di gruppo aminico e nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale (livello 1). Il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. Il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia è di 100 mg/settimana per via intramuscolare. Assumendo un assorbimento intestinale del clodronato pari al 2% questo dosaggio sarebbe equivalente a quello con comprovata attività anti-fratturativa, anche se mancano studi comparativi fra forma orale e i.m. rispetto agli incrementi della BMD ed alla riduzione del turnover che confermino tali presupposti farmacocinetici. Il dosaggio utilizzato e raccomandato di etidronato è sempre stato sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea. *Etidronato e clodronato* rappresentano, quindi, farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

L'*alendronato e il risedronato* sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%. Entrambi hanno una ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) che vengono ridotte di circa il 40-50% in 3 anni. L'efficacia anti-fratturativa è stata dimostrata con la somministrazione quotidiana dei due farmaci e può essere traslata alla somministrazione refratta sulla base di una equivalenza delle diverse formulazioni nel determinare incrementi della densità minerale ossea. Di recente si sono rese disponibili in Italia anche formulazioni di Alendronato in soluzione. Dati recenti indicano che l'utilizzo di inibitori di pompa protonica in associazione a bisfosfonati orali possono ridurne l'efficacia anti-fratturativa (109).

L'*ibandronato* è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2,5 mg/die. A questo dosaggio il farmaco è efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. L'ibandronato è stato tuttavia successivamente commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg i.v./3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzato negli studi registrativi. Questo dosaggio si è rivelato in grado di ridurre il rischio di fratture non-vertebrali quando raffrontato a 2,5 mg/die/os.

Lo *zoledronato* (5 mg/i.v./anno) è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi sulla base di uno studio che documenta in maniera chiara un effetto sul rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore dopo tre anni di trattamento. Lo studio di estensione a 9 anni di trattamento dimostra che i valori di massa ossea a livello femorale restano stabili ma che non vi sono differenze significative in termini di BMD, marcatori del turnover e incidenza di nuove fratture rispetto al gruppo che ha interrotto il trattamento dopo sei anni (110). In uno studio ancillare il farmaco si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di nuove fratture cliniche quando somministrato 2 settimane dopo una frattura di femore. Con zoledronato è stata anche dimostrata, per la prima volta, una riduzione della mortalità globale.

Alendronato, risedronato e zoledronato sono stati registrati anche per il trattamento dell'osteoporosi maschile. In un recente studio controllato lo zoledronato ha ridotto significativamente il rischio di fratture vertebrali morfometriche in un consistente gruppo di maschi con osteoporosi primaria con o senza ipogonadismo associato (111).

Il *neridronato* è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento dell'Osteogenesi Imperfetta. Appare legittimo assimilare all'osteogenesi imperfetta ogni forma di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile senza dover far ricorso a costosissime e poco accessibili valutazioni genetiche. In Italia il neridronato è attualmente indicato anche per la terapia dell'algodistrofia (sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I) sulla base di dati ottenuti in un recente trial randomizzato e controllato (112).

Profilo di sicurezza dei bisfosfonati

Il profilo di tollerabilità dei bisfosfonati è complessivamente favorevole:

• *Tollerabilità gastro-intestinale:* gli amino-bisfosfonati (ma non clodronato ed etidronato) quando assunti per os possono causare erosioni esofagee anche severe. La disponibilità di formulazioni a dosaggio settimanale o mensile ha migliorato la tollerabilità gastro-intestinale quando il farmaco venga assunto seguendo le corrette modalità.

• *Tollerabilità renale*: I bisfosfonati, sia per via orale sia per via endovenosa non comportano rischi rilevanti per la funzione renale. Con l'uso endovenoso deve tuttavia essere garantita una adeguata idratazione e devono essere rispettate le dosi e i tempi di infusione raccomandati. Se indicati, il loro impiego è possibile anche in condizioni di funzione renale moderatamente compromessa, eventualmente aggiustando i dosaggi. L'uso dello zoledronato per via endovenosa è tuttavia controindicato in pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 35 ml/minuto (113).

• *Reazione di fase acuta:* La somministrazione di amino-bisfosfonati i.v. (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate) si può associare ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni e caratterizzato da febbre e dolori muscoloscheletrici diffusi. Questi episodi sono più frequenti e severi dopo la prima somministrazione del farmaco. Nei rari casi in cui la sindrome è molto più accentuata e protratta può essere consigliabile per 2-3 giorni una terapia steroidea.

• *Osteonecrosi dei mascellari/mandibola:* la terapia con bisfosfonati per malattie maligne (metastasi ossee, ipercalcemia maligna, ecc) a dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi, si associa ad un aumentato rischio (sino al 1%) di sviluppo di una sindrome definita osteonecrosi delle ossa del cavo orale (*osteonecrosis of the jaw*: ONJ). In realtà è stato successivamente osservato trattarsi di una osteomielite quasi sempre legata ad una infezione da Actinomiceti. Questo effetto collaterale dei bisfosfonati si verifica molto più raramente in pazienti in trattamento per l'osteoporosi con un rischio aumentato in concomitanza ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo.

È diffusamente accettato che la miglior misura per gestire l'ONJ è la sua prevenzione, che si basa fondamentalmente sul controllo dei fattori di rischio. Nei pazienti che iniziano terapia con bisfosfonati per l'osteoporosi non è necessaria una visita odontoiatrica con eventuale bonifica prima dell'inizio. Si dovrà sollecitare a mantenere la normale routine di igiene orale, comune alla popolazione generale, soprattutto se l'igiene orale non è soddisfacente. In caso di necessità di interventi odontoiatrici invasivi si potrà eventualmente procrastinare l'inizio della terapia alla risoluzione del problema odontoiatrico o in alternativa, gli opportuni interventi si potranno eseguire entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia.

Per soggetti in trattamento con bisfosfonati per osteoporosi da meno di tre anni e senza fattori di rischio individuali (diabete, immunosoppressione, steroidi, fumo, alcol) il rischio di ONJ per procedure invasive risulta estremamente basso e non si richiedono attenzioni o procedure particolari. In base ai dati epidemiologici non pare giustificato il rifiuto dell'odontoiatra di sottoporre il paziente in terapia con bisfosfonati a trattamenti odontoiatrici anche invasivi (estrazioni), oppure di considerarlo quale alternativa all'assunzione dei bisfosfonati, in assenza di altre condizioni di rischio documentate. In qualche caso il mancato trattamento potrebbe essere esso stesso fattore di rischio per ONJ.

Per soggetti che sono in trattamento prolungato con bisfosfonati da oltre 3 anni (con compliance >80%) si suggerisce di mantenere una regolare igiene orale professionale, con le modalità consigliate per la popolazione generale. Se è necessario un intervento chirurgico a livello del cavo orale (estrazione) molte linee guida suggeriscono la sospensione del bisfosfonati per un periodo di tre mesi e la ripresa del farmaco alla guarigione del ferita chirurgica. Non vi è nessuna evidenza che ciò riduca realmente il rischio di ONJ vista

la persistenza dell'effetto farmacologico dei bisfosfonati. Per lo stesso motivo peraltro, la sospensione del bisfosfonato per un tempo relativamente breve (uno/due mesi) verosimilmente non compromette l'efficacia della terapia per l'osteoporosi. Recentemente alcuni autori propongono la sospensione del farmaco successivamente all'estrazione fino alla guarigione mucosa del sito estrattivo. Sospensioni prolungate andrebbero concordate tra odontoiatra e prescrittore del bisfosfonato.

In caso di intervento odontoiatrico invasivo (estrazione), soprattutto se sono presenti fattori di rischio individuali (diabete, immunosopressione, steroidi, fumo, alcol) è consigliata un' adeguata profilassi antibiotica (amoxicillina eventualmente combinata a metronidalzolo da iniziarsi qualche giorno prima (da 5 a 2) e da protrarsi per almeno 10-15 giorni dopo l'intervento, fino alla guarigione della mucosa gengivale. La profilassi antibiotica andrebbe abbinata a chirurgia estrattiva che preveda la chiusura primaria del sito dove l'estrazione è avvenuta con la mobilizzazione di lembi mucoperiostei. Non vi è controindicazione ad eseguire impianti in corso di terapia con BF. In letteratura sono riportati solo 12 casi di ONJ associate all'implantologia con una stima di rischio di perdita dell'impianto dello 0,88%.

Tuttavia una possibile complicanza dell'implantologia in sé è la perimplantite che può incrementare il rischio di ONJ in corso di terapia con bisfosfonati. Va pertanto richiesta al paziente un'indispensabile adesione ad uno stretto programma di igiene orale. Il Ministero della Salute ha emesso delle raccomandazioni per la prevenzione di ONJ limitate al paziente oncologico. È stato recentemente prodotto un documento riguardante l'ONJ associata all'uso dei BF sia in oncologia che nell'OP sotto l'egida della Società di Chirurgia Maxillo-facciale e Patologia e Medicina Orale (SICMF e SIPMO) (114).

Va sottolineato come molte delle raccomandazioni derivate dalla letteratura internazionale e presenti in molte linee guida abbiano un relativamente basso livello di evidenza, ma una relativamente elevata forza di raccomandazione basata sul consenso di esperti.

• *Fratture atipiche sub-trocanteriche:* in pazienti in trattamento da anni con bisfosfonati (così come in pazienti mai esposti all'uso di bisfosfonati) è stata segnalata la comparsa di fratture atipiche (trasversali) sub-trocanteriche femorali. Si tratta di fratture da insufficienza (stress fractures) la cui diagnosi richiede la soddisfazione di precisi criteri classificativi (115). L'incidenza di queste fratture è molto bassa (da 3,2 a 50 casi per 100.000 persone-anno) ma chiaramente collegata alla durata della terapia. Sulla base dei dati disponibili e data la rarità di questi eventi, il rapporto rischio/beneficio nell'uso del bisfosfonati nella prevenzione delle fratture da fragilità è chiaramente a favore del beneficio. Al fine di minimizzare il rischio di frattura subtrocanterica nel pazienti sottoposti a terapia con bisfosfonati può essere utile: i) considerare dei periodi di *vacanza terapeutica* previa attenta valutazione del rapporto rischio beneficio; e ii) correggere e monitorare altri fattori di rischio per frattura atipica (uso cronico di corticosteroidi, ipovitaminosi D, uso cronico di inibitori di pompa protonica, presenza di malattie scheletriche diverse dall'osteoporosi).

Per una disamina in dettaglio del profilo di sicurezza dei Bisfosfonati si rimanda al position paper della SIOMMMS pubblicato di recente (95) e disponibile sul sito della Società (www.siommms.it)

Durata della terapia

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati dell'osteoporosi non è stata ancora stabilita. Gli effetti densitometrici e sul turnover osseo di zoledronato ed alendronato si prolungano per alcuni mesi alla sospensione del trattamento. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti in terapia con bisfosfonati da più di 5 anni a basso rischio di frattura. È consigliabile invece la prosecuzione sino

a 10 anni (durata massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score al femore <-2,5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.

DENOSUMAB

Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione sotto-cute comporta l'abbattimento quasi completo prima del riassorbimento osseo osteoclastico e poi della attività neoformativa. Si tratta quindi di un anti-riasorbitivo come i bisfosfonati. Le differenze più rilevanti rispetto a questi ultimi sono: i) l'effetto che cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco; pertanto qualora il trattamento venga sospeso ed il paziente si trovi ancora in condizioni di elevato rischio di frattura, per evitare una possibile rapida ripresa della perdita ossea si deve valutare l'opportunità di avviare un trattamento alternativo; ii) l'azione uniforme su tutte le strutture scheletriche a prescindere dal turnover osseo, che si traduce in una maggior attività farmacologica a carico dell'osso corticale; per questo gli incrementi densitometrici sono superiori a quelli osservati con i più potenti bisfosfonati, specie a carico delle strutture ossee corticali; iii) la terapia cronica si associa ad un continuo incremento densitometrico, a differenza di quanto avviene con altri antiriassorbitivi con i quali dopo 3-4 anni di terapia si assiste ad un plateau, in particolare a livello delle strutture corticali.
Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di denosumab sotto-cute ogni 6 mesi (72, 73). Questa dose garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo, anche se dopo 2-4 anni esso tende a rinormalizzarsi in prossimità del sesto mese. In donne in post-menopausa l'efficacia anti-fratturativa è stata documentata per vertebre (–68% dopo 3 anni di terapia), femore (–40% dopo 3 anni di terapia) e per siti non-vertebrali (–20% dopo 3 anni di terapia). Denosumab ha inoltre evidenze di efficacia nel trattamento di maschi ad elevato rischio di frattura, di donne con cancro della mammella in terapia con inibitori dell'aromatasi ed in maschi in blocco androgenico per carcinoma della prostata. Nelle forme più severe di osteoporosi è stato documentato un ulteriore beneficio densitometrico in caso di associazione del denosumab con teriparatide o di sequenzialità denosumab-teriparatide e non viceversa.
Gli studi clinici non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti (95, 96). Il trattamento può prevedibilmente provocare ipocalcemia e per questo è necessario correggere prima eventuali condizioni a rischio. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati rari casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari (ONJ). Ciò ha indotto a far risalire la patogenesi della ONJ alla riduzione del turnover osseo. Per la stessa ragione l'uso del denosumab è stato associato anche a seppur rari casi di fratture femorali atipiche (vedi bisfosfonati). Nel corso degli studi clinici è emerso un trend per una maggior incidenza di infezioni specie a carico della cute. Ciò è stato ritenuto non cruciale da EMA e FDA, anche se ha giustificato l'imposizione di uno specifico programma di farmacovigilanza.

TERIPARATIDE

La somministrazione sotto-cute quotidiana di ormone paratiroideo ed in particolare del suo frammento attivo 1-34 (teriparatide) stimola sia la neoformazione che ii riassorbimento osseo, con un effetto prevalente sulla neoformazione (finestra anabolica) che è evidente soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento. Gli incrementi osservati sui valori di BMD sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i bisfosfonati solo sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%. Tuttavia il trattamento con teriparatide determina anche un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche dell'osso corticale correlate alla resistenza alle fratture.

Il teriparatide si è dimostrato in grado di ridurre (dopo un trattamento di 21 mesi) le fratture vertebrali del 65% e le non vertebrali del 53% (72, 73). Alla sospensione del trattamento si assiste ad un rapido calo densitometrico che rende pertanto consigliabile l'avvio al più presto di una terapia alternativa (antiriassorbitiva). Diversi studi hanno valutato la combinazione del teriparatide con altri trattamenti ed la momento gli effetti densitometrici maggiori sono stati ottenuti quando il teriparatide è stato combinato in associazione a zoledronato o denosumab. Si ritiene che questo tipo di associazione possa essere presa in considerazione in quei pazienti ad elevatissimo rischio quali quelli con fratture vertebrali multiple e di femore. Il farmaco è approvato anche per il trattamento dell'osteoporosi steroidea sulla base di uno studio che ne ha dimostrato la maggiore efficacia anche in confronto ad un trattamento con alendronato, sia in termini densitometrici che di fratture cliniche. Per l'elevato costo il trattamento è riservato alla prevenzione secondaria in pazienti affetti da severa osteoporosi ad elevato rischio di frattura o *non-responsivi* ai farmaci anti-riassorbitivi. La terapia si associa frequentemente a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro solitamente asintomatica (95, 96). Secondo scheda tecnica il trattamento non deve superare i 24 mesi e non può essere ripetuto nell'arco della vita. Questa limitazione pone ovvii problemi di gestione. Ad esempio, un paziente, che dopo un breve periodo avesse sospeso il trattamento per ragioni non connesse alla tollerabilità del farmaco, non potrebbe più essere trattato per il resto della sua vita? Queste linee guida ritengono che la norma della scheda tecnica si riferisca alla durata complessiva di 24 mesi di trattamento col farmaco alla dose di una somministrazione giornaliera.

RANELATO DI STRONZIO

La terapia con ranelato di stronzio è efficace per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi postmenopausale. La componenete attiva del farmaco è rappresentata dallo stronzio che si adsorbe in maniera labile ai cristalli di idrossiapatite dell'osso. Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è legato all'interazione con il *calcium sensing receptor* (CaSR), con la partecipazione del sistema OPG-RANKL. Il ranelato di stronzio è stato valutato in due trials clinici della durata di 5 anni, con analisi principale a 3 anni, che hanno coinvolto più di 7000 donne (72, 73). I risultati a 3 anni hanno dimostrato che il farmaco ha ridotto rispettivamente del 41%, del 16% e del 36% il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore (in un sottogruppo ad alto rischio). I risultati a 5 anni hanno confermato i risultati osservati nei primi tre anni. Il farmaco incrementa modestamente i marker di neoformazione ossea (ca. 15%) e riduce nel contempo quelli di riassorbimento osseo (10-15%). Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono legati per circa il 50% al maggior peso dello stronzio. Recentemente è stata dimostrata una correlazione diretta tra BMD e riduzione del rischio di frattura vertebrale e dell'anca.

La terapia con ranelato di stronzio provoca una modesta alterazione dell'alvo e si associa ad un lieve aumento del rischio tromboembolico, in particolare in pazienti anziani: il farmaco è controindicato in pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, in caso di immobilizzazione temporanea o permanente e va rivalutata la necessità di continuare il trattamento in pazienti di oltre 80 anni e a rischio di TEV. Il trattamento con ranelato di stronzio è stato associato anche ad un aumento del rischio di infarto del miocardio (rischio relativo rispetto al placebo di 1,6 [95% CI = (1,07; 2,38)] (95, 96). È pertanto controindicato in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, accertata, in atto o pregressa, o ipertensione non controllata. Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali (DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*; sindrome di Stevens-Johnson;

necrolisi epidermica tossica): in tali casi il farmaco va immediatamente sospeso e mai più ripreso (EMA/185175/2012). L'uso di ranelato di stronzio è stato comprensibilmente ristretto al trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa o negli uomini adulti ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

La somministrazione di estrogeni, soli o in combinazione con progestinici (terapia ormonale sostitutiva o TOS) o il tibolone sono in grado di aumentare la massa ossea. Lo studio WHI ha dimostrato che la terapia con estrogeni coniugati riduce il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica**.**

L'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, è controbilanciato dall'aumentato rischio di carcinoma della mammella, ictus, cardiopatia ischemica ed eventi trombo-embombolici, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole specie per trattamenti di lunga durata e dove sussista la necessità della terapia combinata con progestinico (donne non-isterectomizzate) (72, 73). Per questi dati la terapia estrogenica o estro-progestinica non ha più l'indicazione per la terapia o la prevenzione dell'osteoporosi. Per donne sofferenti di sindrome climaterica, soprattutto se ancora entro i 50-55 anni di età, la somministrazione temporanea (uno-tre anni) di estrogeni o di estro-progestinici (a seconda che siano isterectomizzate o meno), può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi ancora proponibile, anche per la prevenzione dell'osteoporosi.

MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SERMs)

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico e antagonistici a livello di mammella ed apparato genito-urinario.

I SERM attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene ed il bazedoxifene**.**

Il *raloxifene* previene la perdita ossea dei primi anni dopo la menopausa e determina un incremento del 2-3% della densità ossea in donne con osteoporosi.

L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata valutata in un solo studio di grandi dimensioni (MORE). Il raloxifene alla dose di 60 mg/die ha ridotto dopo 3 anni, l'incidenza di nuove fratture vertebrali (ma non di quelle non-vertebrali) sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%) sia in quelle senza precedenti fratture (50%). Nel corso dello studio MORE si è osservata anche una riduzione significativa dell'incidenza di carcinoma della mammella invasivo (72, 73).

Il raloxifene non migliora i fenomeni vasomotori postmenopausali e può addirittura accentuarne l'incidenza.

Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da aumento dei fenomeni vasomotori e crampi agli arti inferiori. Il raloxifene, al pari della TOS, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non è consigliabile in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa (95, 96).

Il *bazedoxifene*, SERM di terza generazione, si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea alla dose di 20 mg/die in donne normali o osteopeniche. In donne con osteoporosi, il rischio di fratture vertebrali è risultato ridotto in maniera statisticamente significativa in misura del 42%. Il prolungamento dello studio a cinque anni, ha dimostrato la persistenza dell'effetto sulle fratture vertebrali (riduzione del rischio del 32%). La valutazione post hoc in pazienti ad alto rischio ha permesso di dimostrare una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia a tre che a cinque anni (72, 73).

Inoltre, il bazedoxifene ha mostrato un maggior effetto antiestrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali (95, 96).

Una nuova strategia di modulazione del recettore estrogenico chiamata tissue selective estrogen complex (TSEC) combina la terapia estrogenica (estrogeni equini coniugati) con bazedoxifene. I dati dei trial clinici indicano che questa associazione porta ad un miglioramento dei sintomi climaterici e della massa ossea e non causa eventi avversi a livello uterino e mammario (116-120). Tuttavia gli effetti antifratturativi e cardiovascolari di questa combinazione non sono stati ancora adeguatamente indagati.

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

La catepsina K è un enzima chiave dell'attività osteoclastica e rappresenta pertanto un potenziale bersaglio terapeutico. L'odanacatib, un inibitore selettivo della catepsina K, ha mostrato di essere in grado di ridurre del 50% il riassorbimento osseo senza peraltro compromettere in maniera rilevante la neoformazione ossea, determinando così significativi incrementi della BMD e una riduzione delle fratture osteoporotiche.

L'inibizione farmacologica della sclerostina, noto inibitore fisiologico del sistema Wnt essenziale per la neoformazione, rappresenta un altro potenziale nuovo approccio nel trattamento dell'osteoporosi. In effetti in esperienze preliminari la somministrazione di anticorpi monoclonali neutralizzanti la sclerostina sembra in grado di determinare in tempi brevi significativi incrementi della BMD e della resistenza dell'osso.

VERTEBROPLASTICA O CIFOPLASTICA

Le fratture vertebrali si manifestano spesso con dolore improvviso e rapidamente ingravescente, non in relazione a traumi efficienti, dapprima continuo, avvertito anche a riposo, e successivamente al carico.

Il trattamento della frattura vertebrale in acuto prevede misure conservative quali riposo, busti o corsetti, analgesici minori e maggiori.

Il dolore nella frattura vertebrale, di solito, inizia ad attenuarsi dopo 1-3 settimane e scompare del tutto dopo alcuni mesi. In diversi casi, tuttavia, il dolore può protrarsi per mesi in rapporto alla gravità e alla sede della vertebra fratturata, che ne condizionano l'evoluzione o la persistenza di instabilità (evoluzione pseudoartrosica).

L'iniezione di cemento per via trans peduncolare all'interno del corpo vertebrale fratturato può accompagnarsi ad immediata risoluzione della sintomatologia dolorosa.

Le metodiche attualmente proponibili per stabilizzare o ridurre-stabilizzare le fratture vertebrali sono la vertebroplastica, in cui il cemento viene iniettato ad alta pressione con maggior rischio di fuoriuscita e di embolia polmonare, e la cifoplastica, in cui il cemento viene introdotto a bassa pressione con minor rischio di fuoriuscita e che consente anche teoricamente di ridurre la deformità mediante l'introduzione di un palloncino che viene successivamente gonfiato all'interno del corpo vertebrale.

La vertebroplastica o la cifoplastica possono essere raccomandati solo per pazienti con un dolore intrattabile da settimane, visti i rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nel lungo termine. Entrambe le metodiche sono da proporre in presenza di fratture vertebrali che persistono dolorose a distanza di settimane, mentre la cifoplastica è eventualmente da proporre qualora si ritenga credibile ripristinare la morfologia del corpo vertebrale fratturato allorché vi sia il rischio ad esempio che la riduzione dello spazio toracico comprometta le capacità vitali del paziente o che gli scompensi biomeccanici favoriscano un effetto domino. Il ricorso a tali procedure è, ovviamente, improponibile nei pazienti pauci o asintomatici.

È comunque indispensabile che a tutti i pazienti con fratture vertebrali da fragilità trattate con vertebro e/o cifoplastica venga prescritto un idoneo trattamento farmacologico al fine di evitare che la presenza di cemento all'interno del corpo vertebrale, in condizioni di fragilità ossea sistemica, esponga le vertebre adiacenti ad un maggior rischio di frattura.

■ TABELLE SINOTTICHE TERAPIA FARMACOLOGICA

OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

La terapia farmacologica per l'osteoporosi postmenopausale è descritta nelle Tabelle XIX e XX.

OSTEOPOROSI MASCHILE

La terapia farmacologica per l'osteoporosi maschile è descritta nella Tabella XXI.

OSTEOPOROSI CORTISONICA

La terapia farmacologica per l'osteoporosi cortisonica è descritta nella Tabella XXII.

Tabella XIX - Livelli di evidenza.

Bisfosfonati	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Alendronato	1	1	1	1
Clodronato 800 mg/die/os	1	1	1	-
Etidronato	1	1	-	-
Ibandronato	1	1	1*	-
Risedronato	1	1	1	1
Zoledronato	1	1	1	1

BMD, *bone mineral density*. *Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi (vedi testo).

Tabella XX - Livelli di evidenza.

Altre terapie	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Teriparatide	1	1	1	-
PTH 1-84	1	1	-	-
Stronzio ranelato	1*	1	1	1°
Terapia ormonale sostitutiva#	1	1	1	1
Raloxifene	1	1	-	-
Bazedoxifene	1	1	-	-
Denosumab	1	1	1	1

BMD, *bone mineral density*; PTH, parathyroid hormone. *Influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio; °evidenza derivata da studi post hoc (vedi testo); #per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi.

Tabella XXI - Livelli di evidenza.

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Alendronato	1	2	-	-
Risedronato	1	2	-	-
Zoledronato	1	1	2	2
Teriparatide	1	1	-	-
Stronzio ranelato	1	-	-	-
Denosumab	1	1	-	-

BMD, *bone mineral density*.

Tabella XXII - Livelli di evidenza.

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Alendronato	1	1*	-	-
Risedronato	1	1*°	-	-
Clodronato	1#	2#	-	-
Teriparatide	1	1	-	-
Zoledronato	1§	-	-	-
Denosumab	2#	-	-	-

*Non *primary end-point*; °emerge solo da meta-analisi di 2 trials; #studio randomizzato non in cieco, monocentrico, a 100 mg i.m./settimana; non ha indicazione specifica in scheda tecnica; §produce incrementi densitometrici superiori al risedronato in uno studio testa a testa.

RIASSUNTO

L'osteoporosi rappresenta un importante problema sociale. Le Società Scientifiche di diverse Nazioni hanno prodotto Linee guida per la diagnosi ed il trattamento di questa condizione, cercando di adottare specifici strumenti di valutazione del rischio di frattura nella popolazione. La Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) ha recentemente aggiornato le precedenti Linee guida per la diagnosi, la valutazione del rischio di frattura, la prevenzione e la gestione delle forme primitive e secondarie di osteoporosi. Le Linee guida sono state innanzitutto stese da uno specifico gruppo di lavoro e poi approvate dal Consiglio Direttivo della SIOMMMS. Successivamente è stata ottenuta l'approvazione anche da altre grandi Società Scientifiche che si occupano di malattie metaboliche dell'osso. Queste raccomandazioni sono basate sulla revisione sistematica delle maggiori evidenze disponibili e su valutazioni di costo/efficacia nella real life. Dove le evidenze sono ridotte, le raccomandazioni si sono basate sull'esperienza e sulle opinioni di esperti e sulle indicazioni derivanti dalla buona pratica clinica. La prevenzione dell'osteoporosi dovrebbe innanzitutto basarsi sull'eliminazione degli specifici fattori di rischio. L'uso di farmaci registrati per il trattamento dell'osteoporosi va raccomandato quando i benefici superano i rischi e questo si verifica solo quando il rischio di frattura è abbastanza alto in considerazione di fattori suscettibili di effetto farmacologico. DeFRA (algoritmo di valutazione del rischio derivato dal FRAX®) è riconosciuto essere un utile strumento di facile valutazione del rischio di frattura nel lungo termine. Alcune forme secondarie di osteoporosi richiedono una specifica gestione diagnostica e terapeutica.

Parole chiave: Linee guida; fattori di rischio; fratture; *dual-energy x-ray absorptiometry*; osteoporosi.
Key words: *Guidelines; risk factors; fractures; dual-energy x-ray absorptiometry; osteoporosis.*

BIBLIOGRAFIA

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, 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. 2013; 8: 136.
2. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int. 2011; 22: 2395-411.
3. Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1675-80.
4. Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF, Gamble GD. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. Arch Intern Med. 2008; 168: 2261-7.
5. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. J Bone Miner Res. 2012; 27: 645-53.
6. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004; 35: 1029-37.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2012; 344: e3427.
8. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type

1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. Osteoporos Int. 2007; 18: 427-44.
9. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007; 166: 495-505.
10. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2016; 27: 219-28.
11. van den Bos F, Speelman AD, Samson M, et al. Parkinson's disease and osteoporosis. Age Ageing. 2013; 42: 156-62.
12. Dennison EM, Compston JE, Flahive J, et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). Bone. 2012; 50: 1288-93.
13. Broy SB, Tanner SB; FRAX(®) Position Development Conference Members. Official positions for FRAX® clinical regarding rheumatoid arthritis: from joint official positions development conference of the international society for clinical densitometry and international osteoporosis foundation on FRAX®. J Clin Densitom. 2011; 14: 184-9.
14. Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2013; 27: 1949-57.
15. Dong HV, Cortés YI, Shiau S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2014; 28: 2119-31.
16. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1122-9.
17. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009; 374: 145-58.
18. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3561-9.
19. Gunn IR, Gaffeny D. Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. Ann Clin Biochem. 2004; 41: 441-58.
20. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjaer VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow-up study. BMJ. 2002; 325: 807.
21. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjaer VG, et al. Cohort risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. BMJ. 2000; 321: 598-602.
22. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int. 2007; 18: 1319-28.
23. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1: 59-70.
24. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 7: CD002991.
25. Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, et al. Meta-review: adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients. Drugs. 2014; 74: 539-47.
26. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Thorax. 2011; 66: 699-708.
27. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002; 13: 777-87.
28. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004; 19: 893-9.
29. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. JAMA. 2006; 295: 1300-3.
30. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000952.
31. Laatikainen AK, Kröger HP, Tukiainen HO, et al. Bone mineral density in perimenopausal women with asthma: a population-based cross-sectional study. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1179-85.
32. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 3167-76.
33. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med. 1998; 339: 292-9.
34. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study. J Bone Miner Res. 2000; 15: 1006-13.
35. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373: 1253-63.
36. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001347.

37. Rossini M, Orsolini G, Viapiana O, et al. Bisphosphonates in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: pros. Endocrine. 2015; 49: 620-7.
38. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum. 2009; 60: 3346-55.
39. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 872-5.
40. Nyandege AN, Slattum PW, Harpe SE. Risk of fracture and the concomitant use of bisphosphonates with osteoporosis-inducing medications. Ann Pharmacother. 2015; 49: 437-47.
41. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25: 2359-81.
42. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. Am J Med. 2010; 123: 877-84.
43. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. Bone. 2011; 48: 768-76.
44. Abrahamsen B, Rubin KH, Eiken PA, et al. Characteristics of patients who suffer major osteoporotic fractures despite adhering to alendronate treatment: a National Prescription registry study. Osteoporos Int. 2013; 24: 321-8.
45. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. BMJ. 2011; 342: d2238.
46. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med. 2008; 168: 820-5.
47. Miziak B, Blaszczyk B, Chroscinska-Krawczyk M, et al. The problem of osteoporostic in epileptic patients taking antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Saf. 2014; 13: 935-46.
48. Krol C, Dekkers M, Kroon M. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1763-9.
49. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? Semin Thromb Hemost. 2015; 41: 382-8.
50. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone. Endocr Rev. 2014; 35: 906-60.
51. Shao YH, Moore DF, Shih W, et al. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. BJU Int. 2013; 111: 745-52.
52. Hadji P, Gnant M, Body JJ, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? Cancer Treat Rev. 2012; 38: 798-806.
53. Kwan ML, Lo JC, Tang L, et al. Bone health history in breast cancer patients on aromatase inhibitors. PLoS One. 2014; 9: e111477.
54. Zaman K, Thürlimann B, Huober J, et al. Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). Ann Oncol. 2012; 23: 1474-81.
55. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. Cancer. 2004; 100: 892-9.
56. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, et al. Immediate dual energy Xray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. BJU. 2003; 92: 690-4.
57. Bouvard B, Hoppé E, Soulié P, et al. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. Ann Oncol. 2012; 23: 1151-6.
58. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2014; 25: iii124-37.
59. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease. Osteoporos Int. 2013; 24: 2929-53.
60. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Ann Oncol. 2013; 24: 398-405.
61. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 386: 433-43.
62. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009; 361: 745-55.
63. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol. 2008; 26: 4426-34.
64. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamixifene as adjuvant treatament for early-stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2008; 9: 45-53.
65. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. Kidney Int. 2014; 85: 166-73.
66. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of

Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009; 113: S1-130.
67. Chauhan V, Ranganna KM, Chauhan N, et al. Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. Postgrad Med. 2012; 124: 80-90.
68. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J Jr, Custódio MR. Osteoporosis after transplantation. Curr Osteoporos Rep. 2012; 10: 48-55.
69. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Braga V, et al. Densitometric threshold and vertebral fractures in heart transplant patients. Transplantation. 2011; 92: 106-11.
70. Giannini S, Sella S, Silva Netto F, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. J Bone Miner Res. 2010; 25: 841-8.
71. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 ISCD position development conference on bone densitometry. J Clin Densit. 2013; 16: 455-67.
72. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Scientific advisory board of the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) and the committee of scientific advisors of the international osteoporosis foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24: 23-57.
73. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25: 2359-81.
74. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993; 8: 1137-48.
75. Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. Osteoporos Int. 2006; 17: 281-9.
76. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, et al. Improvements in the management of rheumatic patients from vertebral image obtained through DXA. Reumatismo. 2006; 58: 253-60.
77. Ferrar L, Jiang G, Clowes JA, et al. Comparison of densitometric and radiographic vertebral fracture assessment using the algorithm-based qualitative (ABQ) method in postmenopausal women at low and high risk of fracture. J Bone Miner Res. 2008; 23: 103-11.
78. Bonnet N, Beneton M, Kanis JA, Charlesworth D. Vertebral fracture assessment (VFA) with a densitometer predicts future fractures in elderly women unselected for osteoporosis. J Bone Miner Res. 2008; 23: 1561-8.
79. Fuerst T, Wu C, Genant HK, et al. Evaluation of vertebral fracture assessment by dual X-ray absorptiometry in a multicenter setting. Osteoporos Int. 2009; 20: 1199-205.
80. Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, et al. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. Radiology. 2009; 251: 822-8.
81. Buehring B, Krueger D, Checovich M, et al. Vertebral fracture assessment: impact of instrument and reader. Osteoporos Int. 2010; 21: 487-94.
82. Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, et al. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. Osteoporos Int. 2011; 22: 1059-68.
83. Diacinti D, Del Fiacco R, Pisani D, et al. Diagnostic performance of vertebral fracture assessment by the lunar iDXA scanner compared to conventional radiography. Calcif Tissue Int. 2012; 91: 335-42.
84. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, et al. Systematic vertebral fracture assessment in asymptomatic postmenopausal women. Bone. 2013; 52: 176-80.
85. Diacinti D, Pisani D, D'Avanzo M, et al. Reliability of vertebral fractures assessment (VFA) in children with osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int. 2015; 96: 307-12.
86. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, et al. The official positions of the international society for clinical densitometry: vertebral fracture assessment. J Clin Densit. 2013; 16: 482-8.
87. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporos Int. 2009; 20: 1633-50.
88. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1802-22.
89. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med. 2000; 343: 604-10.
90. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res. 2009; 24: 719-25.
91. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2084-90.
92. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003; 18: 9-17.
93. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 1335-42.

94. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 592-601.
95. Varenna M, Bertoldo F, Di Monaco M, et al. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature. Reumatismo. 2013; 65: 143-66.
96. Rossini M, Adami G, Adami S, et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15: 321-32.
97. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. Reumatismo. 2011; 63: 129-47. [Article in Italian]
98. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. Reumatismo. 2014; 66: 153-70.
99. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2009; 20: 239-44.
100. Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. Calcif Tissue Int. 2012; 91: 365-9.
101. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303: 1815-22.
102. Institute of Medicine (US). Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
103. Holick MF1, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1153-8.
104. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin. 2013; 29: 305-13.
105. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis]. Reumatismo. 2009; 61: 260-84. [Article in Italian]
106. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28: 561-70.
107. Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, et al. Assessment of fracture risk in a population of postmenopausal italian women: a comparison of two different tools. Calcif Tissue Int. 2015; 97: 50-7.
108. Adami S, Bertoldo F, Gatti D, et al. Treatment thresholds for osteoporosis and reimbursability criteria: perspectives associated with fracture risk-assessment tools. Calcif Tissue Int. 2013; 93: 195-200.
109. Yang SD, Chen Q, Wei HK, et al. Bone fracture and interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. Int J Clin Exper Med. 2015; 8: 4899-910.
110. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the Horizon-Pivotal Fracture TRIAL (PFT). J Bone Miner Res. 2015; 30: 934-44.
111. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with Osteoporosis. New Engl J Med. 2012; 367: 1714-23.
112. Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with Neridronate: a randomized, double-blind, placebo controlled study. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 534-42.
113. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, et al. Renal safety in patients treated with bisphopsphonates for osteoporosis: a review. J Bone Miner Res. 2013; 28: 2049-59.
114. Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A. Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova: CLEUP; 2013.
115. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1-23.
116. Rossini M, Lello S, Sblendorio I, et al. Profile of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of estrogen deficiency symptoms and osteoporosis in women at risk of fracture. Drug Des Devel Ther. 2013; 7: 601-10.
117. Sharifi M, Lewiecki EM. Conjugated estrogens combined with bazedoxifene: the first approved tissue selective estrogen complex therapy. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014; 7: 281-91.
118. Mirkin S, Ryan KA, Chandran AB, Komm BS. Bazedoxifene/conjugated estrogens for managing the burden of estrogen deficiency symptoms. Maturitas. 2014; 77: 24-31.
119. Valera MC, Gourdy P, Tremollieres F, et al. From the Women's Health Initiative to the combination of estrogen and selective ER modulators to avoid progestin addition. Maturitas. 2015; 82: 274-7.
120. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E189-98.