

ONDA MEDICA

2019



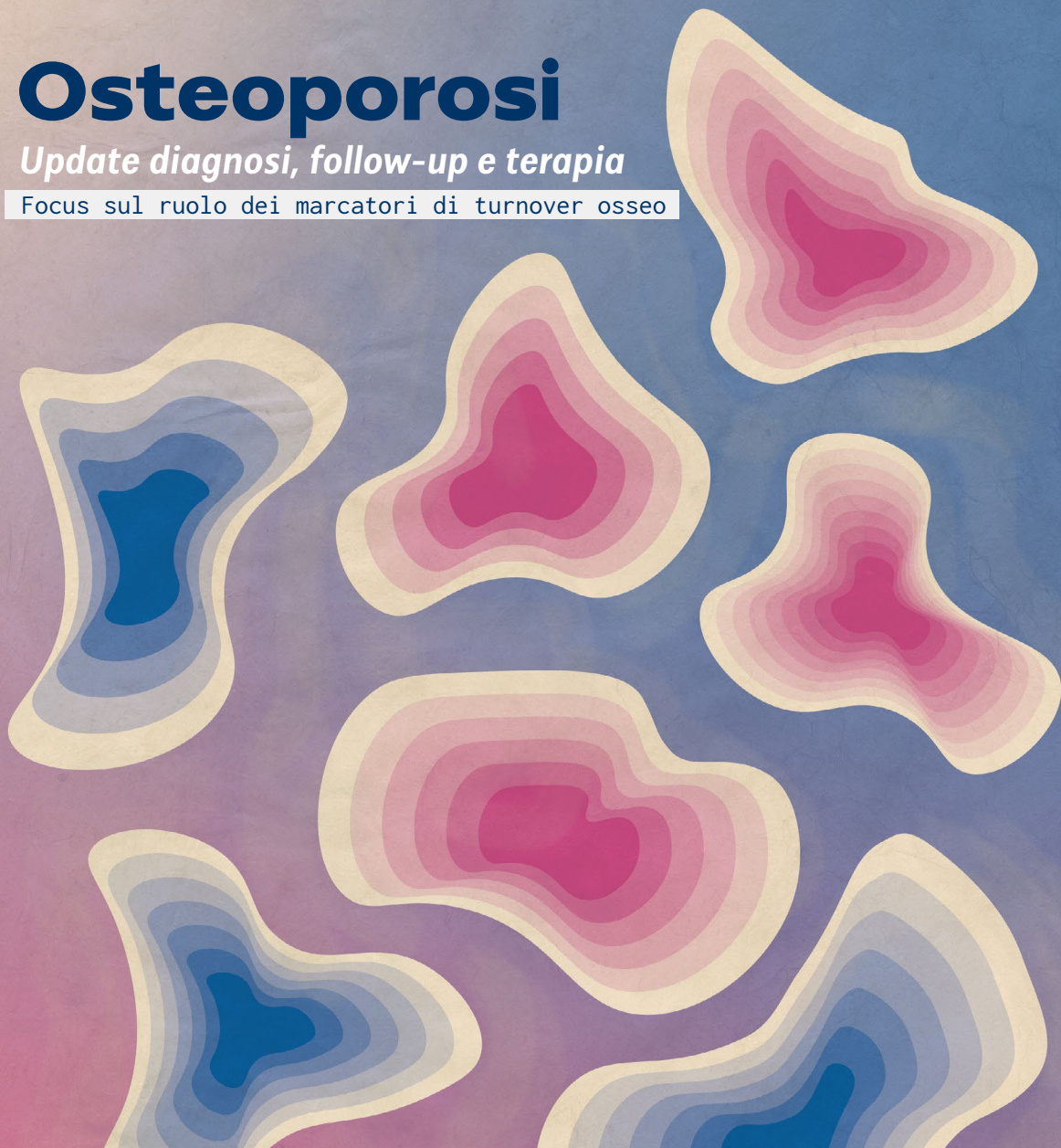
Fondazione
onda

Osservatorio nazionale sulla salute
della donna e di genere

Osteoporosi

Update diagnosi, follow-up e terapia

Focus sul ruolo dei marcatori di turnover osseo





INDICE

Prefazione

1. Introduzione

2. Fisiopatologia e classificazione

3. Diagnostica clinica e di laboratorio

4. Ruolo dei marcatori di turnover osseo

5. Esami strumentali

6. Terapie

Bibliografia

Testi a cura di Maria Luisa Brandi e di Lisa Di Medio

Dipartimento Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Prefazione

a cura di Onda

L'osteoporosi rappresenta una patologia di grande rilevanza clinica e sociale, complice l'allungamento della vita media con conseguente continuo aumento del numero delle persone a rischio di fratture da fragilità, che rappresentano la complicanza più temibile per gli effetti altamente invalidanti e gli elevati costi assistenziali.

Da sempre è attenzionata nell'ambito della Medicina di genere, dal momento che è ancora oggi percepita come patologia di appannaggio femminile, correlata al deficit ormonale estrogenico in età menopausale con conseguente svantaggio per la popolazione maschile in cui risulta sottodiagnosticata e sottotrattata nonostante la peggior prognosi in termini di complicanze a lungo termine e mortalità.

Questa pubblicazione ha l'obiettivo di offrire un approfondimento scientifico sull'osteoporosi in particolare per quanto riguarda gli aspetti fisiopatologici, gli strumenti diagnostici in ambito clinico strumentale e le opzioni terapeutiche.

Uno degli aspetti critici dell'osteoporosi è l'aderenza terapeutica, spesso ostacolata dall'asintomaticità della

malattia che non consente al paziente di avere una reale percezione della serietà del problema né dell'effettiva necessità di una terapia. In questo senso risulta un valido strumento l'utilizzo nella pratica clinica di marker di turnover osseo, efficaci indicatori dell'evoluzione della malattia e dell'efficacia della terapia. La semplicità di prelievo dei campioni, la ripetibilità in tempi brevi e la maggior consapevolezza da parte dei pazienti, che possono seguire l'evoluzione della malattia, confrontarsi con il proprio medico curante e ricevere rassicurazioni sugli effetti della terapia in corso, ne sono i principali punti di forza.

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una **riduzione della massa ossea** e da alterazioni qualitative scheletriche (macro e micro architettura, proprietà materiali, geometria, micro danni) tali da provocare un **aumento della fragilità ossea** e del **rischio di frattura** (Figura 1).

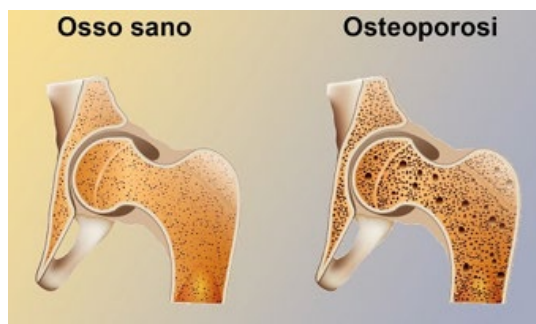


Figura 1 Confronto tra micro architettura dell'osso sano e osteoporotico.

La diagnosi densitometrica di osteoporosi, secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si basa sulla valutazione con tecnica DXA della **densità minerale ossea** espressa in T-score, vale a dire in deviazioni standard (*standard deviation, SD*) rispetto alla media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea).

La **BMD normale** è definita da un T-score compreso fra +2,5 e -1,0 SD.

L'**osteopenia** è definita da un T-score compreso tra -1,0 e -2,5 SD.

L'**osteoporosi** è definita da un T-score uguale o inferiore a -2,5 SD; l'osteoporosi severa è definita da un T-score inferiore a

-2,5 SD e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

L'**impatto epidemiologico** dell'osteoporosi è molto elevato: si ritiene che in **Italia** ne siano affetti circa **3.5 milioni di donne e 1 milione di uomini** e, 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 della malattia.

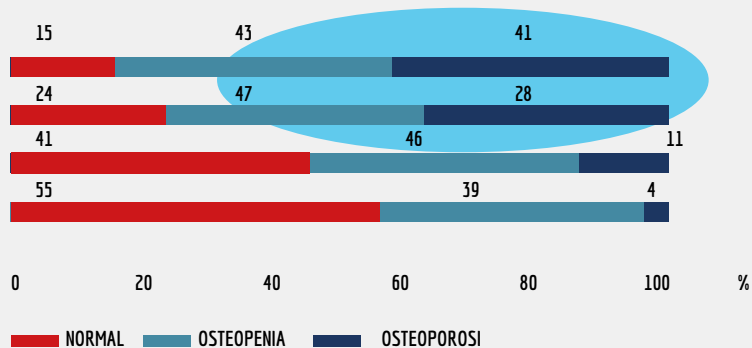
L'avanzare dell'età costituisce un'essenziale condizione di perdita della massa ossea sia nei maschi sia nelle femmine, nelle quali le manifestazioni sono più precoci.

I risultati dello studio ESOP (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis, Figura 2), condotto nel 2001 su 16.000 soggetti provenienti da 83 centri specialistici distribuiti in tutto il territorio nazionale, dimostrano che circa il 22.8% delle donne over 40 e il 14.5% degli uomini over 60 è affetto da osteoporosi. Inoltre, circa il 42.3% delle donne e il 34.3% degli uomini in queste fasce di età presenta osteopenia e quindi un maggiore rischio di incorrere nell'osteoporosi e nelle sue complicanze. È stata inoltre osservata in ambedue i sessi una significativa associazione tra osteoporosi e presenza di fratture nella storia clinica individuale.

Lo sviluppo di questi dati porta a stimare che attualmente nel nostro Paese circa 3.5 milioni di donne e 1 milione di uomini siano affetti da osteoporosi, mentre oltre 6.5 milioni di femmine e 2 milioni di maschi siano affetti da osteopenia.

Si calcola che 1 donna ogni 2 e 1 uomo ogni 8 over 50 avrà nei restanti anni di vita una frattura da fragilità del femore pros-

Prevalenza di Oseopenia ed Osteoporosi - Popolazione femminile in Italia



Oltre i 60 anni, più del 75% delle donne soffre di fragilità ossea
 Figura 2 Prevalenza di osteopenia e osteoporosi, Studio E.S.O.P.O.

simile (F 17.5% vs M 6%), della colonna vertebrale (F 15.6% vs M 5%) e dell'avambraccio distale (F 16% vs M 2.5%); i tassi di incidenza di frattura del femore crescono in modo esponenziale dal 65° anno di età, raddoppiandosi pressappoco ogni 5 anni

e superando il valore di oltre 400/10.000 nelle donne over-85.

Negli Stati Uniti e in Europa la stima di fratture di femore correlate all'osteoporosi è pari, rispettivamente, a circa 0.3 e 1.7 milioni per anno.

Fractured Patients in tuscany Gender analysis

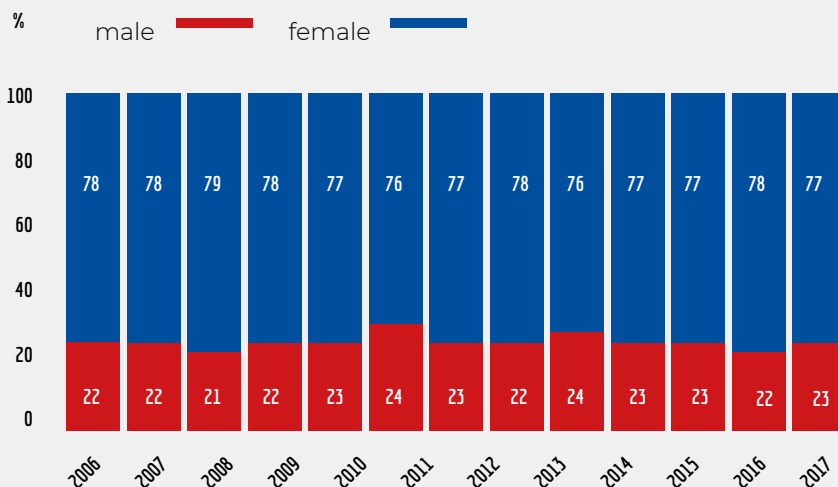


Grafico 1 Rapporto femmine/maschi fratture femore. Dati SSR Toscana 2006-2017

Dati e analisi della situazione europea mostrano che il numero previsto di fratture del femore è in costante aumento: solo nelle donne, si stima di passare dalle oltre 300.000 nel 2000 alle quasi 800.000 nel 2050.

Il rapporto maschi-femmine nella popolazione di fratturati di femore è rimasta pressoché costante dal 2006 a oggi, con larga prevalenza (più del 70%) del genere femminile (Grafico 1).

È opportuno ricordare che **le fratture osteoporotiche aumentano il rischio relativo di mortalità**: per quelle di femore esso è di circa 5-8 volte nei primi 3 mesi dall'evento, diminuendo nei successivi 2 anni ma resta comunque elevato anche al follow-up a 10 anni; in termini assoluti l'incidenza è fino al 9% ad un mese dall'evento fratturativo e del 36% ad un anno, sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale.

Le fratture di femore determinano inoltre una **disabilità motoria** e una **riduzione del livello di autosufficienza** in più della metà dei pazienti nel corso dell'anno successivo all'intervento che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine; solo il 30-40% riprende autonomamente le attività quotidiane.

Nei pazienti osteoporotici vi è un'alta prevalenza e incidenza di fratture vertebrali, spesso spontanee e, a differenza delle femorali, frequentemente asintomatiche o paucisintomatiche e pertanto frequentemente non diagnosticate. La loro prevalenza è stimata, secondo gli autori, tra il 13% e il 24% nelle donne di età superiore a 50 anni (in confronto al 7% negli uomini) e aumenta con l'età, come pure la probabilità di frattura da 1.9 a 2.6 volte considerando le deformità "severe". L'incidenza,

invece, varia tra l'8% e il 16% annuo (4% negli uomini).

Si ritiene che solo negli Stati Uniti circa 1 milione di donne risultino affette da fratture vertebrali asintomatiche.

Le conseguenze delle **fratture da fragilità**, sia sotto l'aspetto clinico sia socio-economico, sono molto pesanti. Le fratture causano infatti frequentemente disabilità complessa, significativa morbidità, riduzione della qualità di vita e limitazione funzionale.

L'impatto economico di una patologia così diffusa è naturalmente molto elevato. È stato stimato che in Italia il costo per il trattamento delle fratture da osteoporosi superi i 7 miliardi di euro l'anno, di cui oltre 800.000.000 euro per la sola assistenza ospedaliera. A ciò, ovviamente, deve essere aggiunto il costo delle terapie farmacologiche e della spesa sociale (giornate lavorative perse, invalidità, ecc.).

In particolare, le fratture dell'estremo prossimale del femore contribuiscono al 60% dei costi, quelle vertebrali al 4%, quelle del polso all'1%, mentre il restante 35% è rappresentato da un gruppo misto di fratture.

Le fratture da fragilità rappresentano, quindi, un serio problema sociale in termini di incidenza, invalidità, mortalità e costi.

Il paziente con osteoporosi necessita, pertanto, di una presa in carico globale, con un intervento multi- ed interdisciplinare da svolgersi in team e con un progetto riabilitativo individuale costituito da programmi orientati ad aree specifiche di intervento.

Fisiopatologia e classificazione

Durante la vita l'osso è costantemente rinnovato, con rimozione della componente vecchia che viene sostituita da osso neoformato. Questo fenomeno, noto con il termine di **"rimodellamento osseo"**, comprende due distinte fasi di riassorbimento e di neoformazione. Il processo di rimodellamento osseo può essere considerato un programma di mantenimento preventivo, con la sostituzione di osso nuovo a quello invecchiato.

La perdita di osso si verifica quando questo processo viene alterato e quindi la rimozione è maggiore del rimpiazzo. Questa rottura dell'equilibrio si verifica, ad esempio, con la menopausa e l'avanzare dell'età: il tasso di rimodellamento osseo aumenta, amplificando l'impatto dello squilibrio. La perdita di tessuto osseo conduce al disordine dell'architettura scheletrica e all'aumento del rischio di fratture.

I distretti scheletrici più colpiti dal processo di riassorbimento osseo sono quelli in cui il turnover osseo è più accelerato, dove quindi è predominante la componente trabecolare rispetto a quella corticale, che sono, in ordine di prevalenza, **le vertebre, il femore prossimale e il terzo distale del radio.**

La Figura 3 mostra i cambiamenti all'interno della spongiosa ossea come conseguenza della perdita di massa ossea. La struttura trabecolare individuale viene alterata, lasciando un'architettura indebolita con significativa riduzione della densità.

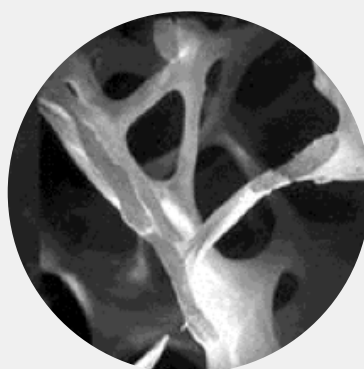
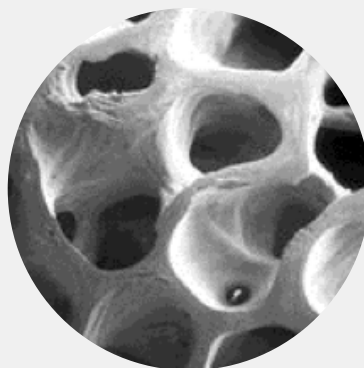


Figura 3 Micrografie di osso normale e osteoporotico

Una **tra le classificazioni** più utilizzate dell'osteoporosi è quella di **RIGGS** che la distingue, da un punto di vista fisiopatologico, in forme primitive e secondarie.

Forme primitive

Si parla di "osteoporosi primitiva" in caso di assenza di malattie associate o trattamenti chirurgici e medici che la possono provocare.

L'osteoporosi primitiva viene ulteriormente suddivisa in osteoporosi giovanile, post-menopausale e maschile.

Forme secondarie

Sono classificate come "secondarie" le osteoporosi in cui la ridotta densità minerale ossea, le alterazioni della micro architettura e della qualità ossea e le eventuali fratture che ne conseguono sono dovute a malattie **sistemiche** o a **farmaci** che

abbiano un effetto negativo sul tessuto osseo.

Le osteoporosi secondarie rappresentano circa il 30% di quelle diagnosticate nelle pazienti in menopausa e quasi il 65% delle osteoporosi nel sesso maschile.

Il sospetto diagnostico di osteoporosi secondaria può essere avanzato in presenza di alcuni elementi clinici: diagnosi di osteoporosi in pazienti giovani con fratture da fragilità e grave compromissione della BMD, comparsa di fratture o grave peggioramento della BMD in corso di terapia adeguata all'osteoporosi.

La conferma diagnostica di osteoporosi secondaria potrà portare a risolvere la causa di osteoporosi e mirare il trattamento farmacologico, poiché in questo caso i farmaci tradizionalmente impiegati per la cura dell'osteoporosi possono risultare scarsamente efficaci.

Nella Tabella 1 sono elencate le principali cause di osteoporosi secondaria.

**Endocrine e
Metaboliche**

IPERPARATIROIDISMO
IPOGONADISMO
TIREOTOSSICOTOSI
IPERCORTICOSURRENALISMO
DIABETE MELLITO
IPERPROLATTINEMIA
DEFICIT DI GH
ACROMEGALIA

Ematologiche

LEUCEMIE
MIELOMA MULTIPLA
MASTOCITOSI SISTEMICA
TALASSEMIA

Gastrointestinali

CELIACHIA
GASTRECTOMIA E BYPASS GASTRICO
MALASSORBIMENTO INTESTINALE
MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI
EPATOPATIE CRONICHE
CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

Genetiche

OSTEOGENESI IMPERFETTA
SINDROME DI EHLER-DANLOS
MALATTIA DI GAUCHER
GLICOGENESI
IPOFOSFATASIA
EMOCROMATOSI
OMOCISTINURIA
FIBROSI CISTICA
SINDROME DI MARFAN

Reumatiche

ARTRITE REUMATOIDE
LES
SPONDILITE ANCHILOSANTE
ARTRITE PSORIASICA
SCLERODERMIA

Renali

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
IPERCALCIURIA IDIOPATICA
ACIDOSI TUBULARE RENALE

Altre

ANORESSIA NERVOSA
BPCO
MALATTIA DI PARKINSON
SCLEROSI MULTIPLA

Da farmaci

GLUCOCORTICOIDI
L-TIROXINA A DOSI SOPPRESSIVE
EPARINA E ANTICOAGULANTI ORALI (AVK)
ANTICONVULSIVANTI
INIBITORI DELL'AROMATASI
ANTIANDROGENI
ANTAGONISTI DEL GNRH
IMMUNOSOPPRESSORI
ANTIRETROVIRALI
TIAZOLINEDIONI
INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI) INIBITORI
SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA
(SSRI)

Diagnostica clinica e di laboratorio

L'inquadramento clinico del paziente affetto da osteoporosi si basa su: anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali; in casi selezionati, può essere utile inoltre una valutazione genetica.

L'**anamnesi** prevede la raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e la corretta valutazione dei fattori di rischio. Di particolare importanza sono il riscontro anamnestico di pregresse fratture da fragilità e la familiarità per fratture. È noto come le fratture di femore nei genitori aumentino significativamente soprattutto il rischio di fratture del femore e, anche se in misura minore, di tutte le fratture osteoporotiche. Infine, vanno attentamente indagate la presenza di comorbidità, l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo e, nelle donne, l'anamnesi ginecologica e l'età della menopausa.

I **segni clinici** dell'osteoporosi riguardano principalmente le sue complicanze, cioè le **fratture**, che possono essere clinicamente evidenti come quella di femore, caratterizzata da un forte dolore e da impotenza funzionale, oppure quelli legati alle fratture vertebrali da compressione che decorrono spesso misconosciute, perché il dolore è modesto o attribuito a

rachialgia di altra natura. Queste fratture comportano una progressiva cifotizzazione e una riduzione in altezza (se di oltre 4 mm, è alta la probabilità di trovare una frattura vertebrale), che sono da considerare i segni clinici tipici dell'osteoporosi. Il dolore persistente e focalizzato nelle sedi tipiche di fratture da fragilità è legato al verificarsi di microfratture che possono preludere a una frattura clinicamente evidente.

Gli **esami di laboratorio** sono un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto consentono la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi; permettono inoltre di individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria (malattie ematologiche, endocrine, gastrointestinali, reumatologiche, renali, tumorali e anche farmaci) e quindi dove possibile un trattamento eziologico.

Si possono distinguere in esami di primo e di secondo livello (Tabella 2).

Quelli di **primo livello** rappresentano un elemento imprescindibile nel percorso diagnostico dell'osteoporosi. Infatti, la loro normalità consente di escludere nel 90% dei casi altre malattie metaboliche dello

scheletro o forme di osteoporosi secondaria. Gli esami di **secondo livello** sono fondamentali per individuare forme secondarie di osteoporosi e la loro scelta deve essere basata sulla valutazione anamnestica e clinica dei singoli pazienti. Comprendono: il calcio ionizzato, il TSH per il sospetto di ipertiroidismo, il paratormone sierico per l'iperparatiroidismo primario, la 25(OH)D

sierica per l'osteomalacia, la cortisolemia dopo test di soppressione con desametasone 1 mg overnight per il morbo di Cushing, il testosterone libero per l'ipogonadismo, gli anticorpi anti-transglutaminasi per la celiachia, l'immunofissazione sierica e urinaria per il mieloma multiplo, eventuali altri esami specifici per patologie associate ad osteoporosi.

ESAMI DI PRIMO LIVELLO

- VES
- Emocromo
- Proteine totali + Elettroforesi proteica
- Calcemia (1)
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24h

(1) Calcemia corretta (mg/dl):
Calcemia totale (mg/dl) + 0,8[4 - albumina in g/dl]

ESAMI DI SECONDO LIVELLO

- Calcio ionizzato
- Ormone Tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Free Androgen Index (nei maschi)
- Immunofissazione sierica e urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

Tabella 2 Esami di laboratorio di I e II livello

Ruolo dei marcatori di turnover osseo

I marcatori di turnover osseo (BTM) sono esami biochimici che forniscono informazioni sull'entità dei processi di neoformazione e di riassorbimento osseo.

Si distinguono in marcatori per la **formazione ossea** e per il **riassorbimento osseo**; i primi derivano sostanzialmente dal metabolismo degli osteoblasti, i secondi da quello degli osteoclasti. Ai marcatori di formazione ossea appartengono la fosfatasi alcalina ossea, l'osteocalcitonina (molto instabile) e i propeptidi N e C terminali del collagene di tipo 1 (P1NP, P1CP).

Ai marcatori di riassorbimento osseo appartengono i CrossLink liberi piridinolina e desossipiridinolina, misurati come concentrazione totale e come frazione libera, il prodotto di degradazione β -CrossLap (CTX) del propeptide C terminale del collagene di tipo 1, il propeptide N terminale del collagene di tipo 1 e i loro prodotti di degradazione e il telopeptide C terminale di tipo 1. Per il controllo della terapia sono sufficienti un marcatore di formazione e uno di riassorbimento ad elevata specificità.

Gli studi più recenti mostrano come i BTM più sensibili e specifici risultino essere due molecole plasmatiche: **il telopeptide C-terminale del collagene tipo 1** (CTX-1) e **il propeptide di estensione N-terminale del collagene tipo 1** (P1NP). Richiesti insieme, i due esami sono in grado di monitorare efficacemente sia la fase di

riassorbimento (il primo) che di neoformazione (il secondo). Entrambi si sono dimostrati utili nella **predizione del rischio di fratture** e, soprattutto, nel **monitoraggio del trattamento**. Sia la International Osteoporosis Foundation che la *International Federation of Clinical Chemistry* hanno raccomandato CTX e PINP come BTM di riferimento.

Tuttavia, l'utilizzo nella pratica clinica di questi marcatori non è così diffuso; i motivi sono da ricercare nella difficile riproducibilità dei risultati, eccessiva eterogeneità e variabilità analitica ancora troppo elevata. **Si tratta però di aspetti controllabili attraverso una standardizzazione delle procedure preanalitiche e l'utilizzo di test su piattaforme automatiche con basso coefficiente di variazione.**

I BTM consentono di:

- Predire il rischio di frattura indipendentemente dalla densità dell'osso.
- Predire la dimensione della riduzione del rischio di frattura se ripetuti dopo 3-6 mesi di trattamento con i farmaci idonei approvati dall'FDA.
- Predire l'aumento della BMD con le terapie approvate.
- Identificare i pazienti a più elevato metabolismo e quindi a maggior rischio di

perdita ossea.

→ Aiutare a determinare l'adeguatezza della compliance del paziente e la persistenza nella terapia.

→ Aiutare a determinare l'inizio e la durata della "vacanza terapeutica", cioè del periodo di sospensione della terapia anti-fratturativa.

Secondo le ultime linee guida internazionali, i BTM rivestono particolare importanza nel monitoraggio dell'aderenza alla terapia farmacologica e nella stima del rischio fratturativo.

I marcatori ossei non sostituiscono le consolidate metodiche di imaging. Tuttavia, essi riflettono le modificazioni del processo di formazione del tessuto osseo già dopo poche settimane e possono confermare al medico la corretta scelta della terapia e alla paziente che sta agendo bene, motivandoli a persistere. Indispensabile, da questo punto di vista, è la misurazione del valore basale dei marcatori prima dell'inizio della terapia: la deviazione dei marcatori rispetto al valore basale misurato è indicativa del successo o del fallimento di una terapia.

Nella pratica, i marcatori sierici ed ematici sono più semplici da gestire rispetto a quelli urinari e, nel caso specifico, danno un quadro meno distorto perché i ritmi circadiani sono meno soggetti alle variazioni stocastiche. Per accrescere la loro valenza, il prelievo di sangue deve essere effettuato al mattino a digiuno e sempre alla stessa ora.

Nonostante i bifosfonati orali siano farmaci di prima linea per l'osteoporosi, dunque ampiamente prescritti, le statistiche indicano che circa il 50% dei pazienti non mostra un'adeguata compliance alla terapia, spesso sospesa entro un anno dall'inizio. Tale atteggiamento, frequente soprattutto nei pazienti affetti da patologie croni-

che, purtroppo compromette l'efficacia delle terapie nella riduzione del rischio fratturativo. Una inadeguata aderenza terapeutica si verifica anche con le altre categorie di farmaci antirassorbitivi e anabolici.

Per questo, gli esperti dell'IOF-ECTS (*International Osteoporosis Foundation - European Calcified Tissue Society*) propongono di non limitarsi a prescrivere i farmaci, ma di monitorare attentamente l'**aderenza alla terapia** attraverso la misurazione dei marcatori di turnover osseo. Le recenti linee guida internazionali sull'osteoporosi ci indicano chiaramente l'importanza dei marcatori biochimici di metabolismo osseo nel monitoraggio del paziente sottoposto a terapia farmacologica antifratturativa.

Per valutare se i pazienti assumono regolarmente la terapia, gli esperti dell'IOF-ECTS raccomandano in particolare di misurare i livelli di P1NP (procollagen type 1 N-terminal propeptide) e di CTX (collagen type 1 C-terminal telopeptide) sierici al tempo zero e dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento. Questo intervallo di tempo è considerato quello ottimale in quanto le prime settimane dall'avvio del trattamento sono considerate critiche ai fini della non aderenza.

Qualora la riduzione di questi due BTM (P1NP e CTX) non raggiunga almeno una significatività minima (pari ad una riduzione rispettivamente del 38% per il P1NP e del 56% per il CTX) è necessario – scrivono gli esperti – andare a valutare la compliance del paziente o a indagare la presenza di una causa di osteoporosi secondaria.

Queste raccomandazioni scaturiscono dai risultati di vari studi clinici, in particolare dello studio TRIO, un trial randomizzato e controllato che ha studiato gli effetti di tre bifosfonati orali (*alendronato*,

ibandronato e risedronato) sui marcatori di turnover osseo e sulla densità minerale ossea.

L'impiego dei marcatori di turnover osseo per individuare una mancata risposta al trattamento con bifosfonati orali è una procedura di screening molto facile da effettuare e a basso costo, che aiuta a individuare una mancata compliance da parte delle pazienti, molto precocemente dopo l'inizio del trattamento. La misurazione dei BTM offre dunque la possibilità di intervenire in maniera tempestiva e precoce sui pazienti. Può inoltre suggerire la presenza di cause di osteoporosi secondaria, da indagare con esami biochimici e strumentali di secondo livello.

Per quanto riguarda il ruolo dei BTM nella stima del **rischio fratturativo**, particolare rilevanza rivestono i dati di una recente metanalisi da cui emerge che i cambiamenti a livello di BTM indotti dal trattamento farmacologico sono fattori predittivi positivi del rischio di andare incontro a fratture vertebrali. Lo studio (Bauer et al., pubblicato sul *Journal of Bone and Mineral Research*) ha preso in considerazione 28.000 pazienti coinvolti in 14 trial clinici, di cui 11 sui bifosfonati e tre sui modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, per capire se i cambiamenti a breve termine dei marker del turnover osseo indotti dal trattamento farmacologico potessero risultare utili a predire il rischio di nuove fratture. Lo studio ha mostrato che la riduzione dei marker del turnover osseo risulta è associata a una diminuzione nel rischio di frattura; tale associazione risulta più evidente con i marcatori della formazione ossea come la fosfatasi alcalina specifica dell'osso (ALP ossea) e il pro-peptide N terminale del procollagene di tipo 1 (PINP), piuttosto che per i marcatori di riassorbimento osseo come il telo-peptide N-terminale e C-terminale del collagene

di tipo 1 (CTX).

In particolare, le riduzioni del 12% e del 30% della ALP ossea risultano collegate a un calo, rispettivamente, del 33% e del 65% del rischio di fratture vertebrali. Le riduzioni del 22% e del 50% di PINP sono invece collegate a una riduzione, rispettivamente, del 30% e del 62% del rischio di fratture vertebrali. Nessun cambiamento di ALP e PINP sarebbe invece collegato alla riduzione del rischio di fratture non vertebrali o all'anca.

Il dosaggio dei BTM risulta quindi utile per valutare l'opportunità di nuovo trattamento farmacologico o di variazione della posologia della terapia in atto.

Vi sono alcune condizioni cliniche concomitanti che possono alterare i valori di BTM. In particolare le osteopatie (iperparatiroidismo, acromegalia, M. di Paget) aumentano i valori dei marker di riassorbimento e neoformazione ossea. Le metastasi ossee possono elevare le concentrazioni basali di CTX-1, ma non in modo eclatante, in quanto si tratta di forme immature della molecola che non vengono normalmente rilevate dagli anticorpi utilizzati nel test. Il deficit di vitamina D (per iperparatiroidismo secondario e conseguente incremento PTH) aumenta i BTM.

Telopeptide C-terminale (CTX)

Il telopeptide C-terminale (conosciuto con l'acronimo CTX) è un peptide di otto aminoacidi, proveniente dalla degradazione del collagene, che può essere utilizzato come marcatore biologico nel siero per misurare il tasso del turnover osseo. Il collagene di tipo 1 costituisce più del 90% della matrice organica dell'osso; durante il rimaneggiamento dell'osso viene degradato, liberando piccoli frammenti peptidici (CTX) che vengono immessi nel circolo sanguigno. Il loro dosaggio

rappresenta un utile strumento per il monitoraggio delle terapie che inibiscono il riassorbimento osseo (in particolare nell'osteoporosi post-menopausale).

Il test utilizzato per rilevare il marcatore CTX si chiama CrossLaps sierico ed è più specifico per il riassorbimento osseo rispetto a qualsiasi altro test attualmente disponibile.

Il prelievo per il dosaggio del CTX andrebbe effettuato al mattino (h 7.30 – 10.00), a digiuno. Questa raccomandazione si basa sulla constatazione che il picco di concentrazione di CTX-1 avviene nelle prime ore del mattino e che il digiuno riduce sensibilmente la variabilità intra-individuale, specialmente nelle donne in post-menopausa. Il giorno prima del prelievo devono essere evitati gli sforzi fisici intensi e prolungati. Non sono riportate variazioni stagionali della concentrazione di CTX.

I marcatori del turnover osseo riflettono i cambiamenti del metabolismo dell'osso: la rapida diminuzione del turnover indotto da sostanze antiassorbitive può essere misurato dai marcatori biochimici già dopo 3 mesi dall'inizio della terapia. Alcuni studi mostrano che i livelli di β -CrossLaps (CTX) diminuiscono rapidamente sotto terapia con bifosfonati.

Nei pazienti non responder, non si hanno cambiamenti significativi dei valori sierici del marcatore. In caso di interruzione della terapia farmacologica, i livelli del marcatore aumentano dato che il riassorbimento non è più soppresso.

Trial clinici hanno dimostrato che la diminuzione dei livelli di CTx dopo 3-6 mesi di trattamento ha un impatto statisticamente significativo sulla riduzione dell'incidenza di fratture.

Porzione N-terminale del procollagene di tipo 1 (P1NP)

Il P1NP è la porzione N-terminale del pro-

collagene di tipo 1 rilasciata durante la conversione a collagene e la formazione di nuovo osso. Il P1NP è un dunque marcatore della formazione di collagene e quindi della neoformazione ossea. Aumenti nel siero possono indicare precocemente comparsa di metastasi ossee o di altre modifiche della microarchitettura ossea, come si verifica ad esempio nell'ipertiroidismo, nel morbo di Paget e nell'osteoporosi fratturativa.

Il dosaggio sierico del P1NP non risente di ritmi circadiani, alimentazione ed esercizio fisico. Rispetto al P1NP totale, il P1NP intatto offre il vantaggio di essere nettamente più indipendente dalla funzione renale. Risulta perciò migliore per la valutazione del metabolismo osseo dei pazienti con la funzionalità renale compromessa.

Il total P1NP è un marker sensibile nel monitoraggio della terapia anabolica e antiassorbitiva.

I pazienti in terapia anabolica con teriparatide mostrano l'aumento dei valori di total P1NP già a 3 mesi dall'inizio della terapia. I pazienti in terapia antiassorbitiva (bifosfonati, denosumab) mostrano una diminuzione dei valori di total P1NP. Ciò indica la normalizzazione del turnover osseo e quindi il successo della terapia.

Fosfatasi alcalina Ossea (bALP)

La fosfatasi alcalina è un enzima ampiamente distribuito nell'organismo. La fosfatasi alcalina sierica ha diverse sorgenti (fegato, rene, placenta, intestino, ossa, leucociti), anche se le fonti più importanti sono fegato, ossa e intestino.

Sono note molte forme isoenzimatiche: epatica, ossea intestinale e pancreatica, caratterizzate ciascuna da diversa mobilità elettroforetica e distribuzione tissutale. In caso di aumento dell'ALP totale, e dopo approfondita anamnesi, in presenza di

sospetto diagnostico ben fondato, si rivela utile discriminare quantitativamente l'ALP epatica da bALP.

Aumenti fisiologici di fosfatasi alcalina si rilevano durante l'accrescimento e la gravidanza (colestasi gravidica). I valori elevati di bambini e adolescenti sono dovuti al maggiore ricambio osseo. Valori superiori alla norma possono essere indice di artrite deformante, carcinoma biliare, epatite, morbo di Paget osseo, metastasi epatiche e ossee, alterazioni delle vie biliari, mieloma, mononucleosi, osteomielite, rachitismo, sarcoidosi, fratture ossee, insufficienza renale, sarcoma osteogenico, diete iperproteiche. Livelli aumentati si riscontrano anche nei fumatori.

Anche alcuni farmaci possono alterare i valori di fosfatasi alcalina, quali: antibiotici, narcotici, metildopa, propranololo, cortisone, allopurinolo, antidepressivi triciclici, clorpromazina, contraccettivi, FANS, androgeni, farmaci anti-ansia, antidiabetico orale isonacida, ecc.

Valori inferiori di fosfatasi alcalina possono essere causati da anemia, età avanzata, ipotiroidismo, malnutrizione. Valori di fosfatasi alcalina bassa si possono trovare in donne che sono in menopausa e alle quali sono stati dati estrogeni per l'osteoporosi oppure in persone affette da celiachie ed enterite. Altri casi di fosfatasi alcalina bassa si ritrovano in bambini con malattie congenite come cretinismo e acondroplasia.

La fosfatasi alcalina ossea (bALP) è un marcatore sierico di neoformazione ossea. La bALP è un enzima prodotto dagli osteoblasti, la cui funzione non è ancora completamente nota; questa sembra agire sia per aumentare la concentrazione locale di fosfato inorganico, un promotore di mineralizzazione, sia per diminuire la concentrazione di pirofosfato extracellulare, un inibitore della formazione di minerali. I valori della fosfatasi alcalina ossea rifletto-

no dunque l'aumento del turnover osseo. Le ossa normali sono in continua fase di ristrutturazione in cui il degrado osseo o il riassorbimento sono bilanciati dalla formazione di osso. Questo processo è necessario per mantenere la salute delle ossa. Se il processo diventa disaccoppiato e il tasso di riassorbimento supera la velocità di formazione, la perdita ossea risultante può portare a osteoporosi e, di conseguenza, una maggiore suscettibilità alle fratture.

Il test per la misurazione della fosfatasi alcalina ossea può essere utilizzato, ad esempio, per individuare metastasi ossee o per aiutare nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia di Paget, condizioni in cui la bALP risulta tipicamente aumentata.

Condizioni associate invece a valori ridotti di bALP sono:

→ Eccesso di vitamina D

→ Scarsa nutrizione: la malnutrizione oppure una dieta troppo rigida, possono portare a un invasivo abbassamento di alcune vitamine primarie al corretto funzionamento del corpo, quali vitamina B6, acido folico, vitamina C e altri tipi di nutrienti molto importanti. Con la carenza di questi componenti si verificano stadi anomali di alcalina fosfato, abbassamento dei valori naturali di zinco e fosforo.

→ Ipofosfatasia: è una malattia genetica rara caratterizzata dalla fosfatasi alcalina bassa associata a elevati livelli di vitamina B6 che compromette pesantemente la mineralizzazione di ossa e di denti. Vi sono vari tipi di forme di ipofosfatasia, alcune a esordio neonatale spesso incompatibili con la vita, altre a esordio più tardivo (giovanne e adulto) che possono essere confuse con l'osteoporosi; le persone affette da questa patologia presentano una fragilità scheletrica e quindi vanno incontro facil-

mente a fratture. È importante riconoscere questa forma di fragilità scheletrica perché le comuni terapie per l'osteoporosi hanno un effetto negativo e aumentano il rischio di frattura in questi soggetti.

→ Donne in menopausa che per contrastare l'effetto dell'osteoporosi assumono estrogeni

→ Anemia aplastica: una patologia in cui i globuli rossi, bianchi e le piastrine non vengono prodotti correttamente dal midollo osseo, riducendo notevolmente il numero nell'organismo;

→ Leucemia mieloide cronica

→ Nanismo e cretinismo

→ Malattia di Wilson: una patologia ereditaria che se presa in tempo è facilmente rimediabile, al contrario porta alla morte. Tale malattia è rappresentata da livelli tossici di rame nel fegato, nel sistema nervoso centrale e nella cornea. I sintomi presentati sono molto diversi e per questo rimangono isolati nei vari quadri clinici ma, come detto precedentemente, se localizzati immediatamente è possibile intervenire senza gravi conseguenze.

Esami strumentali

Per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la **diagnosi strumentale dell'osteoporosi** si basa sulla valutazione con tecnica DXA della densità minerale ossea (*bone mineral density, BMD*).

Per la **diagnosi di fratture** possiamo invece utilizzare la *Quantitative Computerized Tomography (QCT)*, l'indagine ultrasonografica (QUS) e la radiologia convenzionale.

Densitometria ossea computerizzata a raggi X

La densitometria a raggi X (DXA) consente di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea e, in particolare, la **densità minerale ossea** in g/cm² di superficie ossea proiettata.

Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica DXA della densità minerale ossea espressa in **T-score**, vale a dire in deviazioni standard (*standard deviation, SD*) rispetto alla media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea).

È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di **T-score < -2.5 SD**, che rappresenta la **soglia diagnostica di osteoporosi** (Tabella 3).

Definizione dell'Oms

CLASSIFICAZIONE	BDM	T-SCORE
Normale	Fino a 1 D.S. di un giovane adulto nella popolazione di riferimento	T-score a -1.0 o superiore
Massa ossea diminuita (osteopenia)	D.S. tra 1.0 e 2.5 inferiore a quella di un giovane adulto nella popolazione di riferimento	T-score tra -1.0 e -2.5
Osteoporosi	D.S. 2.5 o più inferiore a quella di un giovane adulto nella popolazione di riferimento	T-score pari a -2.5 o inferiore
Osteoporosi severa o conclamata	D.S. 2.5 o più inferiore a quella di un giovane adulto nella popolazione di riferimento	T-score pari a -2.5 o inferiore con una o più fratture

Tabella 3 Definizione OMS di BMD

La BMD è una componente fondamentale nella diagnosi e nella gestione dell'osteoporosi, poiché correlata alla resistenza ossea e al rischio fratture, che aumenta in maniera esponenziale col diminuire della BMD.

Sebbene altre tecnologie disponibili siano in grado di misurare il rischio futuro di frattura sia in siti centrali (vertebre e femore) che globali (in ciascun distretto scheletrico), la misura DXA del femorale totale è il più accurato predittore del rischio di frattura ma deve essere eseguita da tecnici addestrati. Le scansioni si associano a una esposizione trascurabile a radiazioni.

Nelle donne in menopausa e nei maschi di oltre 50 anni, i criteri T-score dell'OMS vengono applicati alla BMD mediante tecnica DXA del collo femorale e del rachide.

Nelle donne in pre-menopausa, in maschi con età inferiore ai 50 anni e in età pre-pubere, la Società Internazionale di Densitometria Clinica (ISCD) raccomanda di utilizzare lo Z-score al posto del T-score. Lo Z-score è definito come il valore di BMD, espresso in SD, misurato a livello femorale o vertebrale nel soggetto in esame, rispetto al valore medio di BMD di soggetti di pari età e sesso.

Uno Z-score inferiore o uguale a -2.0 è definito come "densità minerale ossea bassa per età cronologica" o "sotto la soglia attesa per età"; in caso di valori superiori a -2.0, si parla di "valori nei limiti attesi rispetto all'età".

La misurazione periferica a livello dell'avambraccio è riservata a particolari circostanze e in particolare in pazienti in cui la valutazione lombare e/o femorale non sia praticabile o non accurata, che siano gravemente obesi o affetti da iperparatiroidismo primario.

Recentemente, sono stati sviluppati in

ambito della DXA software che consentono di valutare, oltre alla densitometria, alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso, come l'HSA (*Hip Structural Analysis*) e il TBS (*Trabecular Bone Score*). Con l'HSA vengono valutati gli indici di resistenza e i parametri geometrici del femore prossimale; tra questi i più rappresentativi sono la *cross sectional area*, il *cross sectional moment of inertia*, il *section modulus* e la *buckling ratio*.

Il TBS è un software che elabora il grado di disomogeneità della scansione densitometrica vertebrale, fornendo informazioni indirette sulla micro architettura 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. Esso avrebbe un ruolo particolarmente significativo nella classificazione dei soggetti a rischio per frattura da fragilità con valori di BMD nel range normale o di osteopenia. Questa applicazione è stata approvata dalla FDA, ma la sua utilità nella pratica clinica non è ancora ben definita.

La densitometria ossea viene erogata dal SSN ai sensi del D.M. del 12/01/2017 che regola i Livelli Essenziali di Assistenza - Allegato 1.

Ultrasonografia Ossea Quantitativa

L'indagine ultrasuonografica (*Quantitative US, QUS*) fornisce due parametri (velocità e attenuazione) che sono **indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea** ed è misurata prevalentemente in due siti, le falangi della mano e il calcagno. È dimostrato che i parametri ultrasuonografici 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 sia negli uomini. Questa tecnica non rappresenta una mi-

sura diretta della densità ossea e pertanto risultati discordanti fra QUS e DXA 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 SD).

Radiografia convenzionale

L'**indagine radiologica tradizionale** permette la diagnosi di fratture da osteoporosi nelle sedi interessate. La valutazione delle radiografie, a seconda dell'altezza vertebrale che viene a essere ridotta, consente di identificare tre tipi di fratture vertebrali: a cuneo anteriore, biconcava e collasso totale. Per renderne più precisa l'identificazione esistono più metodi in grado di fornire una valutazione più o meno quantitativa delle deformazioni dei somi vertebrali. Tali metodi si possono classificare in due gruppi: metodi visivi semiquantitativi (SQ) e metodi morfometrici quantitativi.

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, figura 4).

La **morfometria vertebrale** è un metodo quantitativo per la diagnosi delle fratture vertebrali basato sulla **misura delle altezze vertebrali** e viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale acquisite con la radiologia convenzionale oppure con la metodica DXA mediante utilizzo del software per la VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) che consente, con una bassa dose di esposi-

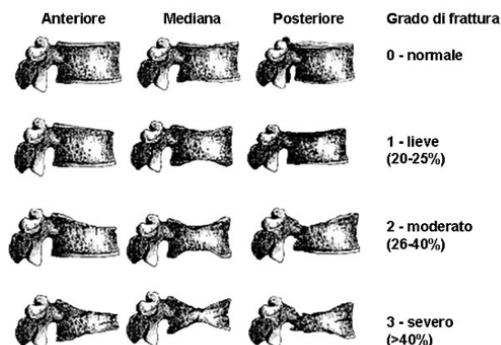


Figura 4 Valutazione delle deformità vertebrali sulla base dei Criteri di Genant

zione radiante per il paziente, l'acquisizione in una singola immagine dell'intero rachide dorsale e lombare con contestuale misurazione delle altezze dei corpi vertebrali limitatamente al tratto T4-L4.

RM spinale

Il ricorso alla RM nella diagnosi strumentale delle fratture vertebrali da fragilità trova indicazione quando queste 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 più datate e individuare quelle vertebre, ancora non deformate, ma nelle quali può essere imminente il cedimento strutturale.

TC spinale

Con la TC vertebrale è possibile studiare nel dettaglio la componente ossea della vertebra fratturata ottenendo informazioni, ad esempio, sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale midollare in caso di frattura traumatica.

La TC non trova indicazione nella valutazione routinaria dell'osteoporosi ma può risultare in alcuni casi un'utile indagine complementare alla RM.

Terapie

L'obiettivo principale da raggiungere nel trattamento del paziente con osteoporosi è la riduzione del rischio di frattura.

Vi sono dati incontrovertibili che la densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X (DEXA) presenta elevata specificità nel selezionare i pazienti osteoporotici meritevoli di trattamento medico. Tuttavia, l'osteoporosi è una patologia multifattoriale e alla sua base sottendono svariati fattori di rischio, alcuni dei quali indipendenti dalle modificazioni della massa ossea. Questo è uno dei motivi che spiega perché circa il 40% dei pazienti da sottoporre a trattamento non presenta valori densitometrici nel range di riferimento dell'osteoporosi. Inoltre, la maggior parte dei pazienti sottoposti a valutazione diagnostica è affetta da osteopenia e, in termini assoluti, il maggior numero di fratture si rileva proprio in questa categoria di rischio.

Quindi, nonostante l'elevata specificità, la DEXA si caratterizza per una bassa sensibilità.

Una numerosa serie di studi clinici ha rilevato che l'accuratezza della valutazione diagnostica del paziente da sottoporre a trattamento medico aumenta associando svariati fattori clinici di rischio all'esame densitometrico.

È possibile attraverso **specifici algoritmi** effettuare una valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio, parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD, tale da consentire una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine, e quindi l'identificazione di soggetti in cui un trattamento farmacologico è più appropriato.

Nella definizione dei fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD inclusi in questi

algoritmi si è tenuto conto di una serie di studi e di metanalisi che ne hanno identificato la rilevanza, ma anche della facilità nell'identificazione e quantificazione.

La grande importanza di alcuni fattori di rischio clinico indipendenti dalla BMD (diabete mellito, deprivazione androgenica, uso di inibitori dell'aromatasi) 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).

Attualmente, per la valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio, si possono usare algoritmi matematici che quantizzano il rischio in termini di *"10 year fracture risk"*.

Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il **FRAX®** (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Lo studio FRAX (Fracture Risk Assessment tool) è un algoritmo diagnostico elaborato da un team del WHO sulla base di analisi di dati epidemiologici su diverse popolazioni di etnia europea. Esso permette di calcolare la probabilità a 10 anni di incorrere in una frattura, sulla base di fattori di rischio clinici, in presenza ma anche in assenza dell'esame densitometrico. Quindi la forza del FRAX, rispetto ai precedenti algoritmi diagnostici, è avere inserito fattori di rischio clinici desunti da studi di tipo metanalitico che presentano il grado più elevato di evidenza scientifica nella loro correlazione con il rischio fratturativo.

Approccio nutrizionale

Un adeguato introito di **calcio** incrementa la densità della matrice ossea nei bambini e negli adolescenti, la mantiene negli adulti e ne rallenta la perdita nelle donne

in post-menopausa. La principale fonte di calcio è rappresentata dal latte e dai suoi derivati e, seppur in misura minore, dalla frutta secca (mandorle), da alcune verdure (cavolo, spinaci, rape) e dai legumi. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (Tabella 4).

La supplementazione di calcio è indicata soprattutto in gravidanza e durante l'allattamento, ad integrazione dell'apporto calcico e degli integratori assunti con la dieta, e da sola si è dimostrata capace

di produrre modesti incrementi densitometrici in donne con apporto dietetico 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 frattura, 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 alla frequenza della carenza della popolazione esaminata.

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	1000
Uomini di età compresa fra 50 e 65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico	1200
Uomini di età > 65 anni	1200

Tabella 4 Fabbisogno di calcio nelle diverse età e condizioni

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale non ossalica può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre si riduce con una dieta ricca di calcio e che il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un possibile incremento delle calcificazioni vascolari e del rischio cardio-vascolare.

Attività fisica

È noto che periodi anche brevi di immobilizzazione influenzano negativamente la massa ossea ed è quindi importante mantenere un livello di attività fisica adeguato, tenendo presente che un'attività fisica agonistica esasperata in giovani donne può comportare alterazioni ormonali e nutrizionali che possono essere deleterie per l'osso.

Sono disponibili studi epidemiologici che hanno evidenziato una correlazione tra attività fisica e minor rischio di frattura.

Interventi farmacologici

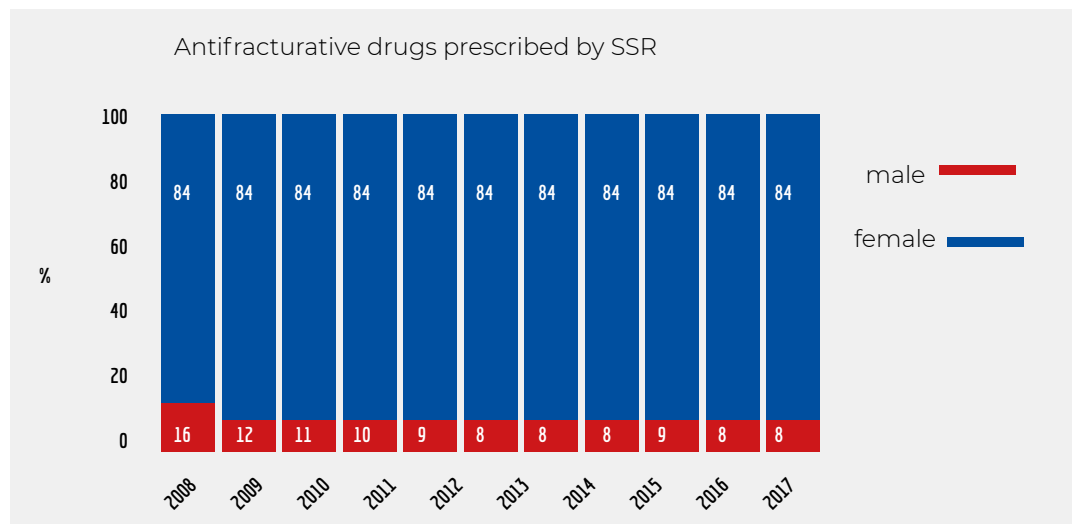
Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla **riduzione del rischio di frattura nei soggetti a rischio elevato**.

I farmaci disponibili in Italia per la cura dell'osteoporosi possono essere distinti in tre categorie: gli antiassorbitivi/anti catabolici, gli anabolici e quelli con doppia azione.

Tutti i farmaci appartenenti a queste categorie sono risultati in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, mentre la capacità di ridurre il rischio di fratture non vertebrali e femorali è stata dimostrata solo per una parte di essi.

La loro rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota 79 (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n.115 del 20-05-2015 - Allegato 2) e per alcuni di essi (Denosumab, Ranelato di Stronzio e Teriparatide) è necessario il Piano Terapeutico rilasciato da medici specialisti autorizzati.

In ogni caso è necessario che il medico persegua l'obiettivo di assicurare un'adeguata **aderenza terapeutica** mediante un'opportuna informazione ai pazienti e la scelta accurata del farmaco prescritto. Nel corso degli anni, il consumo dei farmaci anti fratturativi è aumentata soprattutto tra le donne (Grafico 2). Tale tendenza si conferma all'interno del sottogruppo di pazienti con frattura del femore (Grafico 3).



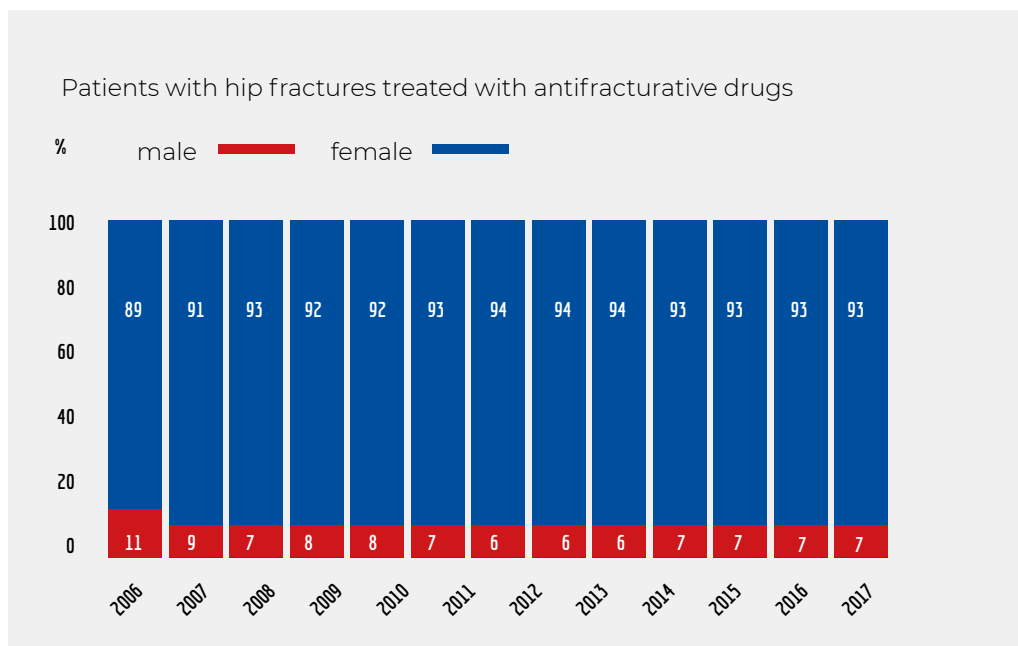


Grafico 3 Trend prescrizione farmaci antifratturativi in pazienti con frattura del femore. Dati SSR Toscana 2006-2017

Vitamina D

La vitamina D è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre trascurabile è la quota di vitamina D in alcuni grassi vegetali; circa il 20% della vitamina D circolante deriva dall'alimentazione, mentre in gran parte essa è prodotta dalla sintesi endogena a livello cutaneo conseguente all'esposizione solare ai raggi UVB, peraltro sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età.

La carenza di vitamina D è talmente comune in Italia nella popolazione anziana in generale e nei soggetti a rischio di frattura da fragilità che può essere considerata di regola presente, anche se non si dispone di un dosaggio plasmatico di 25(OH)D.

Ove, come spesso avviene, non sia possibile correggere tale carenza con la dieta o con un'adeguata e non rischiosa esposizione alla luce solare, si deve ricorrere a

supplementi di colecalciferolo, preferibilmente con una posologia giornaliera o settimanale, evitando i metaboliti idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) che, superando la tappa regolatoria endogena, possono esporre il paziente a rischio di ipercalcemia.

Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano ad oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il colecalciferolo; essi trovano una indicazione razionale in presenza di specifiche condizioni:

→ il calcifediolo [25(OH)D₃], che induce un più rapido incremento dei livelli di 25(OH)D, per la diversa farmacocinetica e il minor volume di distribuzione rispetto al colecalciferolo, può essere indicato in caso

di deficit di 25-idrossilazione (es. severa insufficienza epatica, ipogonadismo maschile, mutazioni inattivanti del gene codificante l'enzima 25-idrossilasi), di obesità, di malassorbimento intestinale;

→ il calcitriolo [1-25 (OH)₂D₃] è indicato in condizioni di deficit dell'enzima 1-alfa-idrossilasi (es. insufficienza renale medio-grave, ipoparatiroidismo e mutazioni del gene codificante l'enzima 1-alfa-idrossilasi) e di malassorbimento intestinale.

I metaboliti 1-idrossilati della vitamina D possono indurre ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto ricercate mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario. Anche in questi casi va tuttavia garantito un apporto di coledalciferolo o D₃ in considerazione delle sue note attività autocrine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici. In caso di uso di calcitriolo e di 1- α calcidiolo va garantito un apporto di coledalciferolo utile al raggiungimento delle concentrazioni circolanti raccomandate di 25(OH)D₃.

Le attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D sono riportate nella Tabella 5.

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 collaterali
>375	>150	Intossicazione

Tabella 5 Interpretazione dei livelli plasmatici di 25(OH)D

L'obiettivo da raggiungere è una concentrazione di 25(OH)D circolante tra i 30 ed i 50 ng/ml (75-125nmol/l) stabile nel tempo. Attualmente è stato dimostrato che i margini di sicurezza per il dosaggio di vitamina D sono ampi: si ritiene potenzialmente tossico solo il livello sierico di 25(OH)D > 150 ng/mL (375 nmol/L).

I segni di intossicazione di vitamina D sono: nausea, vomito, mal di testa, gusto metallico, nefrocalcinosi, pancreatite.

Vi è un ampio intervallo terapeutico di sicurezza con la supplementazione con vitamina D, grazie ai meccanismi fisiologici di regolazione della sua idrossilazione.

Farmaci antiriassorbitivi/anticatabolici

Bisfosfonati

I bisfosfonati (BF) sono composti sintetici analoghi del pirofosfato in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica, di ridurre il turnover osseo e di aumentare la densità ossea con un meccanismo d'azione diverso in funzio-

ne della presenza o meno di un gruppo aminico.

Sono derivati del pirofosfato a cui il ponte P-O-P è stato sostituito con un ponte P-C-P non idrolizzabile.

Importante è la suddivisione da un punto di vista chimico dei BF a seconda dell'assenza o della presenza di un atomo di azoto nella formula di struttura, rispettivamente in BF non azotati e BF azotati (Figura 5). In particolare, tra questi ultimi, si ricordano i cosiddetti aminobisfosfonati che hanno l'atomo di azoto in un gruppo amminico.

I BF sono assorbiti solo per lo 0.5-5% dal tratto gastro-intestinale; l'assorbimento a livello gastrointestinale risente quindi notevolmente della contemporanea assunzione di cibo. Circa metà della dose assorbita viene escreta in forma immodificata nelle urine; il rimanente si lega fortemente ai cristalli di idrossiapatite, soprattutto nelle aree di rimodellamento, da cui viene allontanato in un periodo di mesi o anni. Entriamo ora in merito alla dimostrazione di efficacia antifratturativa dei BF.

L'etidronato e il clodronato sono BF privi di gruppo aminico e nelle donne in me-

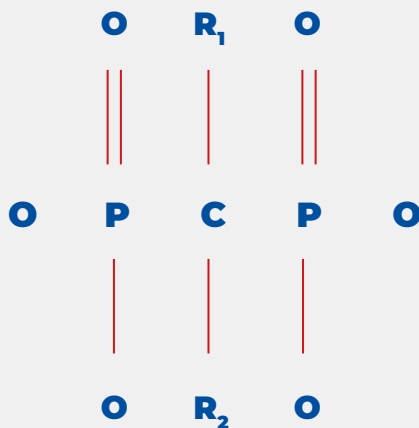


Figura 5: Struttura chimica BF in cui si possono notare i due gruppi fosfato e le due catene laterali >>>

nopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale. L'etidronato non trova indicazione nei pazienti osteoporotici e il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. L'efficacia antifratturativa del clodronato per via i.m. al dosaggio più comunemente utilizzato in Italia (100 mg/settimana o 200 mg ogni due settimane) non è stata definitivamente dimostrata e, di conseguenza, esso va considerato come farmaco di seconda scelta per il trattamento dell'osteoporosi.

L'*alendronato* e il *risedronato* hanno un'ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore). L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata con la somministrazione quotidiana dei due farmaci e può essere traslata alla somministrazione refratta (70 mg/settimana per *alendronato* e 35 mg/settimana o 75 mg per due giorni/mese per *risedronato*) sulla base di un'equivalenza delle diverse formulazioni nel determinare incrementi della BMD. Di recente si sono rese disponibili in Italia anche formulazioni di *alendronato* in forma liquida.

L'*ibandronato* è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2.5 mg/die. A questo dosaggio, si è dimostrato efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali ed è stato successivamente commercializzato a un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg i.v./3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzati negli studi registrativi.

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 una riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore dopo tre anni di trattamento.

In uno studio ancillare è stata anche dimostrata una riduzione della mortalità globale.

Alendronato, *risedronato* e *zoledronato* sono stati registrati anche per il trattamento dell'osteoporosi maschile e da corticosteroidi.

Il neridronato è l'unico BF indicato per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta e in Italia è attualmente indicato anche per la terapia dell'algodistrofia (sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I) sulla base di dati ottenuti in un trial randomizzato e controllato.

I BF sono controindicati nei pazienti con ipocalcemia, malattie gastrointestinali, insufficienza renale (CCr<30 ml/min), in gravidanza e allattamento.

I possibili effetti collaterali dei BF sono: fratture atipiche sub-trocanteriche, osteonecrosi delle ossa del cavo orale (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) o osteomielite dei mascellari, scarsa tollerabilità gastro-intestinale, reazione di fase acuta, disturbi oculari o neurologici, insufficienza renale o sindrome nefrosica.

In considerazione degli eventi avversi associati alla terapia a lungo termine con BF, la necessità di continuare il trattamento dovrebbe essere riconsiderata ad intervalli regolari. Sulla base dei dati disponibili una rivalutazione del rischio dovrebbe essere fatta dopo 5 anni di trattamento con *alendronato*, *ibandronato* e *residronato* e dopo 3 anni di trattamento con *zoledronato*. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti in terapia con BF orali 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 femorale <-2.5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.0. Nei pazienti in trat-

tamento con *zoledronato* che risultino ad alto rischio è indicato continuare la terapia con *zoledronato* per ulteriori 3 anni.

Denosumab

Il *denosumab* appartiene alla classe dei farmaci anti-riassorbitivi biotecnologici (anticorpi monoclonali, farmaci "biologici"). È il primo anticorpo monoclonale umano della specie degli inibitori del RANK ligando. Agisce complessando il RANKL (RANK Ligand), proteina che funziona da segnale nella promozione della rimozione ossea legandosi al recettore RANK.

In numerose condizioni in cui compare perdita di massa ossea, vi è uno squilibrio tra il RANKL (attivatore osteoclastico), che risulta aumentato, e l'osteoprotegerina (OPG), un inibitore osteoclastico.

Il *denosumab* lega il complesso RANKL, impedendo che questo si aggregi al recettore RANK posto sopra gli osteoclasti: ciò si traduce in un'inibizione dell'osteoclasta, inibendone il reclutamento, la maturazione e la sopravvivenza.

La sua somministrazione sotto-cute comporta l'abbattimento quasi completo prima del riassorbimento osseo osteoclastico e poi dell'attività neoformativa.

Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di *denosumab* sotto cute ogni 6 mesi. Questa dose garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo e determina un incremento della BMD superiore a quello ottenibile con i BF sia a livello dell'osso trabecolare che di quello corticale, con conseguente riduzione delle fratture da fragilità in tutti i siti scheletrici.

A differenza dei BF, l'interruzione del trattamento con *denosumab* è seguita da un brusco incremento del turnover osseo e da una rapida perdita della BMD. Pertanto, se si valuta la sospensione, è general-

mente consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con BF e di potenza adeguata. *Denosumab* è risultato efficace nel ridurre il rischio di fratture in donne con carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi ed in uomini con carcinoma prostatico in trattamento con antiandrogeni. Nei casi più gravi di osteoporosi severa la terapia di combinazione *denosumab*/teriparatide ha determinato un più marcato incremento della BMD. Simili vantaggi in termini di incremento della BMD sono stati ottenuti con la terapia sequenziale teriparatide-*denosumab*.

Le controindicazioni all'uso del *denosumab* sono l'ipersensibilità al principio attivo o ai suoi eccipienti e l'ipocalcemia che va pertanto corretta e prevenuta con un adeguato apporto di calcio e vitamina D. Il farmaco è in generale ben tollerato. Tra gli effetti collaterali riportati in scheda tecnica, i più frequenti sono: ipocalcemia, eczemi, infezioni del tratto urinario e delle vie aeree superiori. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati rari casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari e di fratture femorali atipiche.

Romozozumab

Nel maggio 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato *romozozumab* per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura, con una storia di fratture osteoporotiche o che presentano molteplici fattori di rischio e sono intolleranti ad altre terapie.

Romozozumab è un anticorpo monoclonale, che blocca gli effetti della sclerostina, con l'effetto principale di aumentare la formazione ossea. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in un ampio programma di fase 3, che comprendeva due grandi studi su quasi 12 mila donne osteoporotiche in post-menopausa.

FRAME (Fracture study in postmenopausal women with osteoporosis) è uno studio randomizzato, in doppio cieco vs placebo, della durata di 12 mesi, che ha valutato la riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali in 7.180 donne in post-menopausa con osteoporosi. Il rischio di nuove fratture vertebrali è stato ridotto del 73% rispetto al placebo. Il beneficio è stato mantenuto durante il secondo anno di sperimentazione, con somministrazione di *denosumab* per 12 mesi a entrambi i gruppi.

ARCH (Active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture) è uno studio randomizzato, in doppio cieco vs *alendronato*, condotto in 4.093 donne in post-menopausa con osteoporosi e precedenti fratture. Questo studio ha valutato 12 mesi di trattamento con *romosozumab* seguiti da almeno 12 mesi di trattamento con *alendronato* (70 mg/settimana), rispetto al solo trattamento con *alendronato*. Un anno di trattamento con *romosozumab* seguito da un anno di *alendronato* rispetto a due anni di solo *alendronato* ha ridotto il rischio di nuova frattura: vertebrale -50% e non vertebrale -20%. Effetti indesiderati e avvertenze: la scheda tecnica di *romosozumab* contiene un'importante avvertenza, in quanto il farmaco può aumentare il rischio di infarto, ictus e morte cardio-vascolare (CV) e non deve essere utilizzato in pazienti che hanno avuto un attacco cardiaco o un ictus nell'anno precedente. Gli operatori sanitari dovrebbero anche considerare se i benefici di *romosozumab* superino i rischi nei pazienti con altri fattori di rischio CV e dovrebbero interrompere la terapia con *romosozumab* in qualsiasi paziente che abbia avuto un attacco cardiaco o un ictus durante il trattamento. L'approvazione del FDA è accompagnata dalla richiesta di studi post-registrativi per valutare la

sicurezza CV. Gli effetti collaterali comuni di *romosozumab* includevano artralgie e cefalea. Sono state osservate anche reazioni nel sito di iniezione. Il farmaco si somministra in due iniezioni, immediatamente successive, una volta al mese. L'effetto diminuisce dopo 12 dosi, per cui si deve considerare la possibilità di proseguire poi la terapia con un agente anti-riassorbitivo.

In conclusione, si tratta di un nuovo trattamento efficace per le donne con osteoporosi post-menopausale, ad alto rischio di frattura; fondamentale, tuttavia, visti gli effetti indesiderati, selezionare attentamente i pazienti cui consigliare questa terapia.

Terapia ormonale sostitutiva

Nelle donne in menopausa i trattamenti con estrogeni e con tibolone sono in grado di ridurre il turnover osseo e di incrementare la massa ossea.

L'efficacia anti-fratturativa degli estrogeni è stata confermata da alcuni trial randomizzati e da importanti studi osservazionali.

Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, cui si aggiunge una riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, questi farmaci comportano un aumento del rischio di carcinoma della mammella, ictus ed eventi trombo-embolici. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva non trova più 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 di estrogeni o di estroprogestinici (a seconda che siano isterectomizzate o no), può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi ancora proponibile, anche per la prevenzione dell'osteoporosi.

Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs)

I SERMs sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonisti a livello osseo ed epatico e antagonisti a livello di mammella e apparato genito-urinario.

I SERMs attualmente approvati in Italia per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene e il bazedoxifene.

Nello studio registrativo MORE il raloxifene (60 mg/die) ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali (ma non di quelle non-vertebrali e femorali) e di carcinoma mammario invasivo, accentuando in alcune pazienti i fenomeni vasomotori.

Il bazedoxifene (20 mg/die) ha ridotto significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (ma non di quelle femorali) nelle donne ad alto rischio di frattura trattate per 3-5 anni. Rispetto al raloxifene il bazedoxifene presenta un maggior effetto anti estrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali.

I SERMs, al pari della terapia ormonale sostitutiva, si associano ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non sono consigliabili in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa.

Farmaci anabolici

La classe degli anabolici è attualmente costituita esclusivamente da due formulazioni iniettabili di paratormone (PTH) ricombinante e cioè il PTH intatto (rhPTH 1-84) e il teriparatide (rhPTH 1-34).

Il PTH intatto non è stato ancora approvato dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento dell'osteoporosi e, per-

tanto, il teriparatide è l'unico agente anabolico disponibile negli Stati Uniti e in diverse nazioni europee, tra cui l'Italia.

Il teriparatide determina un incremento significativo della neoformazione ossea a livello trabecolare ed endocorticale, ha un effetto più limitato sulla formazione ossea periostale e aumenta la porosità dell'osso corticale. La somministrazione di teriparatide stimola sia la neoformazione sia il 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 BF solo sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%. Il trattamento con teriparatide determina anche un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche dell'osso corticale correlate alla resistenza alle fratture.

Il teriparatide (20 µg/die s.c.) si è dimostrato in grado di ridurre, nelle donne in postmenopausa, le fratture vertebrali e non vertebrali rispettivamente del 65% e del 58%, mentre la riduzione del rischio di fratture femorali non è risultata significativa. I principali limiti della terapia con teriparatide sono rappresentati dalla necessità di una somministrazione giornaliera e, soprattutto, dal fatto che il teriparatide, oltre alla neoformazione ossea, stimola anche il riassorbimento osseo con conseguente graduale riduzione dell'effetto anabolico. Alla sospensione del trattamento si assiste a un rapido calo densitometrico che rende pertanto consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con antiriassorbitivi. Per il suo elevato costo esso è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale nella prevenzione secondaria in pazienti affetti da osteoporosi a elevato rischio di frattura oppure "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi. Attualmente la sua sommini-

strazione non può superare complessivamente i 24 mesi.

La terapia con teriparatide si associa frequentemente a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro solitamente asintomatica. Teriparatide è controindicato nei pazienti con iperparatiroidismo, malattia ossea di Paget, grave insufficienza renale, malattie tumorali primitive o metastatiche dello scheletro o pregressa radioterapia sullo scheletro.

Farmaci a doppia azione: Ranelato di Stronzio

Il farmaco incrementa modestamente i marker di neoformazione ossea e riduce, allo stesso tempo, quelli di riassorbimento. 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. Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono legati per circa il 50% al maggior peso molecolare dello stronzio rispetto al calcio.

Poiché il trattamento con ranelato di stronzio è stato associato anche a un aumento del rischio di infarto del miocardio e di eventi tromboembolici, esso è controindicato in pazienti con malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, vascolari periferiche (attuali o pregresse) e in pazienti ad alto rischio di eventi coronarici.

I pazienti che presentano fattori di rischio per eventi cardiovascolari come ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito e fumo, possono essere trattati con ranelato di stronzio solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali quali la DRESS (*Drug Rash with Eo-*

sinophilia and Systemic Symptoms) e la necrolisi epidermica tossica.

L'uso di *ranelato di stronzio* è attualmente ristretto al trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa o negli uomini adulti ad alto rischio di fratture, per le quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile.

Bibliografia

1. Katsamba AD, Karpouzis AJ, Koumantaki-Mathioudaki E, Jorizzo JL. Mastocytosis with skin manifestations: current status. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 Nov; Vol. 13 (3), pp. 155-65.
2. B.G. Katzung: "Farmacologia Generale e Clinica". Padova, Piccin 2011.
3. Mycek MJ, Harvey RA e Champe PC: Farmacologia. Seconda edizione italiana; Zanichelli Editore, Bologna.
4. Parretta E, Sottosanti L, Sportiello L, Rafaniello C, Potenza S, D'Amato S, González-González R, Rossi F, Colella G, Capuano A.(2014) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an Italian post-marketing surveillance analysis. *Expert Opin Drug Saf.*;13 Suppl 1:31-40.
5. Linee Guida SIOMMS 20016 per diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi.
6. A. Munier, V. Gras; M. Andrejak; N. Bernard; MJ. Jean-Pastor; S. Gautier; M. Biour; Z. Massy(2005) Zoledronic Acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. in *Ann Pharmacother*, vol. 39, 7-8, pp.1194- 7.
7. Diez-Perez A et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*. March 2017, Volume 28, Issue 3, pp 767–774
8. Naylor KE et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int* (2016) 27(1):21–31
9. Powers JL. Reducing preanalytical variability of bone turnover markers. *Clinical Laboratory News* 2019, 45: 32.
10. Hartmann K., Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *British Journal of Dermatology* 2001;144:682-695.
11. Wolff K., Komar M., Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leukaemia Research* 2001;25:519-528.
12. Akoglu G., Erkin G., Kahir B.et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *JEADV* 2006;20:969-973.
13. Hartmann K., Henz B. Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:143-146.
14. Chang A., Tung RC., Schlesinger T., et al. Familial cutaneous mastocytosis. *Pediatric Dermatology* 2001;18:271-276.
15. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991;96:2S-4S.
16. Valent P., Akin C., Escribano L.et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *European Journal of Clinical Investigation* 2007;37:435-453.
17. Horny H.P., Sotlar K., Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 2007;74:121-132.
18. Rabenhorst A, Christopheit B, Leja S, et al. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1234–7.
19. Dati tratti da: <http://www.osteoporosi.it/osteoporosi-secondaria-a-mastocitosi/2016>
20. Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità della Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi. 2017
21. Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Mary Ann Forciea, MD; Robert M. McLean, MD; Thomas D. Denberg, MD, PhD Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians *Ann Intern Med*. 2017. DOI: 10.7326/M15-1361
22. FDA. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. 9 aprile 2019.
23. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016, 375:1532-43.
24. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: the foundation effect of building bone with 1 year of romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab. *J Bone Miner Res* 2018, 33:1219-26.

25. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017, 377:1417-27
26. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S.T. et al. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM* 356. 1809–1822.
27. Garnero P. (2008). Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther* 12. 157–170.
28. Carey J.J., Licata A.A., Delaney M.F. (2006). Biochemical markers of bone turnover. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism* 3. 197–212.
29. Bolland M.J., Grey A.B., Horne A.M., Briggs S.E., Thomas M.G. et al. (2008). Effects of Intravenous Zoledronate on Bone Turnover and BMD persist for at least 24 months. *JBMR* 23. 1304–1308
30. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stephan J.J. et al. (2006). Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65. 654–661.
31. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., Czerwinski E., Rechner C. et al. (2008). Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA Study. *J Rheumatol* 35. 488–497.
32. Brown J.P. (2009). Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical Biochemistry* 42. 929–942.
33. Black DM, Greenspan MD, Ensrud KE, Palermo L., McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ. The effect of PTH and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal Med* 349 (13), 203
34. Sulz P. et al. Use of CTX-I and P1NP as Bone Turnover Markers: National Bone Health Alliance Recommendations to Standardize Sample Handling and Patient Preparation to Reduce Pre-Analytical Variability. *Ann Biol Clin*, 76 (4), 373-391, 2018.

Onda medica è la collana di monografie scientifiche di approfondimento e aggiornamento dedicata ai medici promossa dall'Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere.

Dal 2006 Onda promuove la medicina di genere a livello istituzionale, scientifico, sanitario-assistenziale e sociale con l'obiettivo di sostenere, tutelare e migliorare la salute delle donne secondo un approccio life-course, declinando attività e progetti sulla base delle specifiche esigenze dei diversi cicli vitali femminili.

www.ondaosservatorio.it

www.bollinirosa.it

www.bollinirosargento.it



Realizzato grazie al contributo
non condizionante di

