Sommario

1 LA MALATTIA OSTEOPOROTICA 3

1.1 LE CARATTERISTICHE DEL TESSUTO OSSEO 3

1.1.1 Il meccanismo di mineralizzazione ossea 5

1.1.2 L'omeostasi dell'osso 6

1.2 LA DEFINIZIONE DI OSTEOPOROSI 12

1.3 CLASSIFICAZIONE 13

1.4 MECCANISMI EZIOPATOGENETICI 15

1.4.1 fattori genetici nell'osteoporosi 16

1.4.2 I principali fattori di rischio 16

1.4.3 Le forme di osteoporosi secondaria 19

1.5 CARATTERISTICHE CLINICHE 23

1.6 L'ITER DIAGNOSTICO 24

1.6.1 La diagnosi bioumorale 25

1.6.2 La diagnosi strumentale 28

1.6.3 Le fratture vertebrali 32

1.6.4 Diagnosi radiologica delle fratture da stress 34

1.6.5 L'algoritmo FRAX® e DeFRA per la valutazione del rischio di frattura 36

1.7 PREVENZIONE E TERAPIA 37

1.7.2 Trattamenti farmacologici 42

1.7.3 Trattamento dell fratture vertebrali 49

2. IL TRABECULAR BONE SCORE E LA SUA FUNZIONE 51

2.1 VALUTAZIONE DELLA MICROARCHITETTURA OSSEA 51

2.2 L'INTERPRETAZIONE DEL TBS 52

2.3 IL PROCESSO DI VALUTAZIONE E VALIDAIZONE DEL TBS 55

2.4 APPLICAZIONE CLINICA DEL TBS 55

2.4.1 Il valore predittivo del TBS 55

2.4.2 Il ruolo del TBS per la valutazione della risposta terapeutica 57

2.4.3 TBS nell'osteoporosi secondarie 58

3. IL METABOLISMO OSSEO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN BLOCCO ORMONALE ADIUVANTE 61

3.1 CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS (CTBIL) 61

3.2 METABOLISMO OSSEO IN DONNE CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN BLOCCO ORMONALE ADIUVANTE 64

3.2.1 La terapia nella fase premenopausale 64
3.2.2 La terapia nella fase postmenopausale 66
3.3 IL TRATTAMENTO DELLA CTIBL NELLA DONNA SOTTOPOSTA A TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA 67
3.3.1 I farmaci con meccanismo antiriassorbitivo 69
3.3.2 I farmaci antiriassorbitivi in donne in fase premenopausale 70
3.3.3 Come decidere l'inizo del trattamento antiriassorbitivo 71
3.3.4 La giusta durata del trattamento antiriassorbitivo 73
3.3.5 La situazione legislativa in italia 74
4 PARTE SPERIMENTALE 75
4.1 Background 75
4.2 Scopo del Lavoro 76
4.3 Materiali e metodi 77
4.3.1 Parametri antropometrici 77
4.3.2 Parametri biochimici 78
4.3.3 Parametri strutturali 78
4.3.4 Analisi Statistica 79
4.4 Risultati 80
4.4 Discussione 89
5. BIBLIOGRAFIA 91

1 LA MALATTIA OSTEOPOROTICA

1.1 LE CARATTERISTICHE DEL TESSUTO OSSEO

Lo scheletro umano è la struttura di sostegno del corpo umano, formata da un insieme di ossa e tessuto cartilagineo, che sostiene il soma e ne determina forma e dimensioni [1, 2]. Si stima che in un adulto medio, lo scheletro rappresenti circa il 20% del peso corporeo.

Tra le varie funzioni si annoverano, oltre a quella di sostegno, una funzione protettiva nei confronti di organi "vitali", come avviene per polmoni, cevello e midollo spinale, una funzione eritropoietica ed emopoietica nonché lo scheletro rappresenta una fondamentale riserva minerale il cui metabolismo risulta in continua attività.

Dal punto di vista istologico, l'osso è composto da tipi altamente specializzati di tessuto connettivo. Questi tessuti hanno in comune una prevalenza di matrice extracellulare sulla componente cellulare che sintetizza la stessa.

Dal punto di vissta embriologico, lo scheletro deriva dal mesenchima; quest'ultimo nelle prime fasi dell'embriogenesi, si addensa in abbozzi di forma e limiti non ben definiti, chiamati blastemi scheletogeni. Subito questi blastemi evolvono verso la fase cartilaginea in cui le cellule si fanno globose ed assumono l'aspetto di condroblasti. Parallelamente, l'abbozzo scheletrico prende forma e in un embrione di circa 30-50 giorni è rilevabile uno scheletro cartilagineo la cui forma è relativamente ben fedele allo scheletro adulto. Successivamente lo scheletro cartilagineo verrà sostituito da tessuto osseo maturo mediante processi di ossificazione diretta ed indiretta [3, 4].

Il tessuto osseo maturo è costituito da una imponente matrice extracellulare a base di fibre di collagene chiamata osteoide (complessivamente circa il 35% della componente ossea umana), che viene variamente mineralizzata grazie alla deposizione di cristalli di idrossiapatite di calcio

[Ca10(PO4)6(OH)2], conferendo alle ossa molteplici gradi di rigidità, robustezza ed elasticità (rappresentando la quota ossea inorganica pari a circa il 65% della componente ossea globale). La componente organica dell'osso risulta costituita da diversi tipi cellulari, di cui i principali sono osteoblasti, osteociti ed osteoclasti [4-6].

Da un punto di vista più macroscopico, il tessuto osseo maturo può essere classficato in compatto e spugnoso. Nella maggior parte delle ossa è presente un denso e rigido involucro esterno di osso compatto, chiamato *Corticale*, e una porzione più centrale, *intracorticale*, costituita da osso spugnoso in cui le trabecole ossee risultano più distanziate tra loro e intervallate da spazi vuoti che vengono abitati da midollo osseo ematopoietico o, nelle cosiddette ossa brevi da midollo adiposo. Nell'osso compatto, le lamelle formano gli osteoni o sistemi di Hanvers, cioè dei lunghu tronchi di lamelle concentriche, kl cui asse è rappresentato da un canale vascolare e decorre parallelo alla lungehzza della diafisi. Le commissure tra osteoni contingui sono occupate da osso lamellare interstiziale, che rappresenta il residuo di precedenti osteomni sottoposti a processi di rimodellamenteo osseo. Nell'osso spungnoso, soltanto alcune delle trabecole più grandi contengono osteoni, mentre la maggior parte sono formate da frammenti di sistemi lamellari. Nelle ossa lunghe, la parte tubulare compatta viene detta diafisi, le due estremita espanse epifisi e le zone di passaggio tra diafisi ed epifisi metafisi. Il numero, lo spessore e l'orientamento di queste trabecole ossee dipendono dalle tensioni a cui ogni specifico osso è sottoposto. In ossa che sotengono un notevole peso le trabecole saranno numerose, spesse e finemente intrecciate tra loro. In ossa non sottoposte a grossi caricochi come le coste, le trabecole saranno poco numerose e meno fitte. L'evoluzione e la grande capacità di adattamento dell'organismo umano hanno quindi fatto sì che le diverse ossa che compongono il nostro scheletro contengano una percentuale variabile di osso compatto e spugnoso a seconda delle necessità. [1-6].

Dal punti di vista metabolico, l'osso funge da serbatoio di calcio, fosforo e in minima parte magnesio, fondamentale per garantire una corretta omeostasi di questi fondamentali ioni nell'organismo [3, 5, 6].

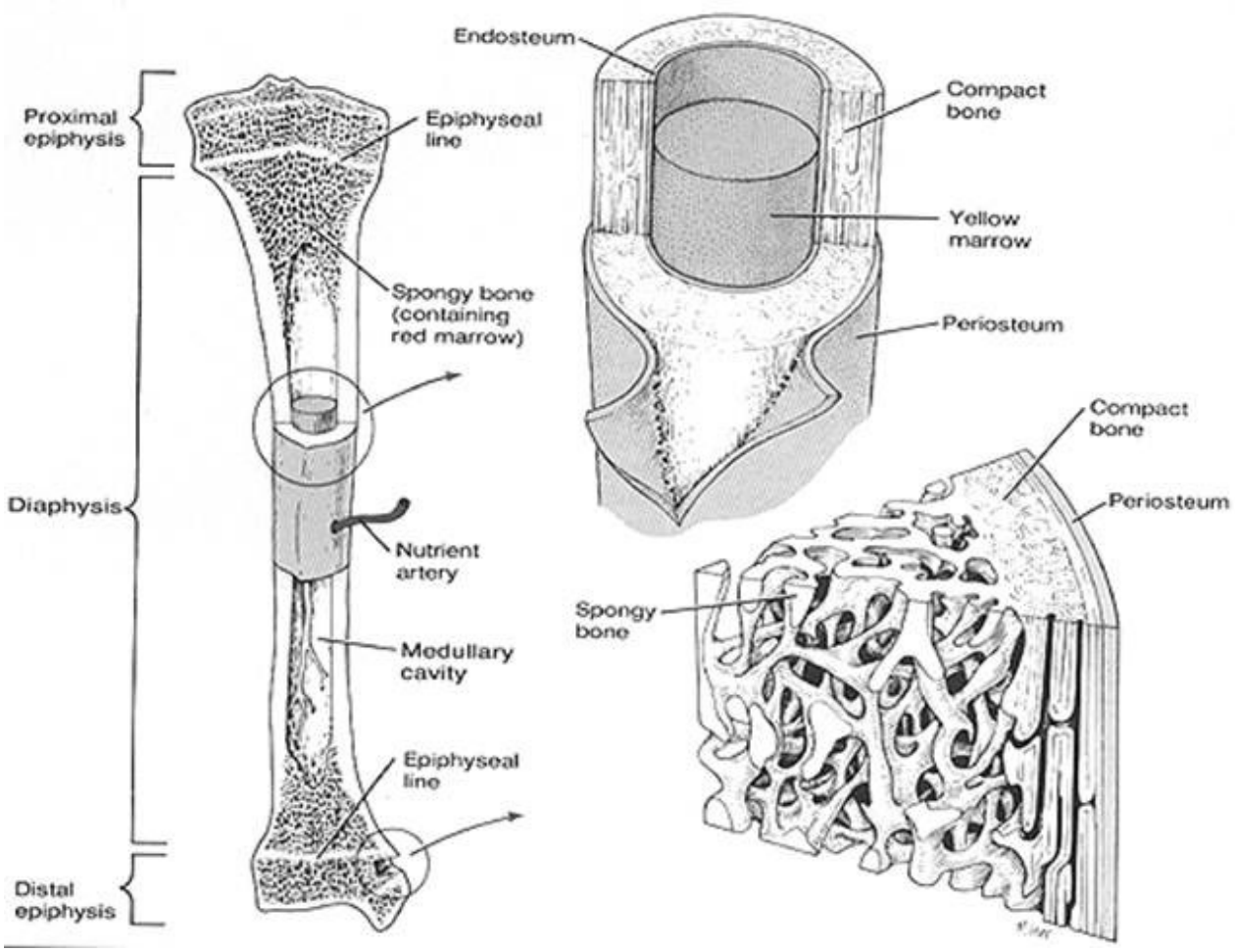


Figura 1 Le ossa sono costituite da tessuto osseo, caratterizzato da una particolare durezza e resistenza ale sollecitazioni meccaniche. Il tessuto osseo maturo è, in grandissima prevalenza, di tipo lamellare che a sua volta può presentarsi sotto forma di osso compatto o di osso spugnoso.

1.1.1 Il meccanismo di mineralizzazione ossea

Oltre il 90% della componente organica dell'osso è costituito da collagene. Il collagene dell'osso è costituito quasi esclusivamente da collagene di tipo I. Quest'ultimo organizza una struttura tridimensionale al cui interno si formano alcuni spazi detti *nicchie,* che sono il sito iniziale di deposizione di idrossiapatite [4-6].

La sostanza fondamentale, altra componente presente all'interno della matrice organica dell'osso coadiuva e regola l'assemblaggio delle fibre di collagene in modo da favorirne una successiva ed efficace mineralizzazione. Il restante materiale organico non collagenico comprende diverse proteine che sono fondamentali nella regolazione del metabolismo osseo quali l'osteonectina, l'osteocalcina e le sialoproteine [3, 4].

La componente minerale dell'osso consiste prevalentemente di fosfato di calcio sotto forma di cristalli di idrossiapatite. Nel bambino, dopo una fase di maturazione della componente organica della durata di un paio di settimane, il fosfato di calcio amorfo comincia a precipitare nelle nicchie di collagene [4, 5]. Questi foci di mineralizzazione si espandono e si fondono in cristalli di idrossiapatite in seguito ad una ulteriore maturazione. La formazione di cristalli di idrossiapatite sembra essere collegata a vescicole circondate da membrana, chiamate vescicole della matrice, che gemmano dalla membrana plasmatica degli osteobalsti. Tra le varie sostanze contenute in queste vescicole, la fosfatasi alcalina contribuisce alla sintesi, catabolismo e trasporto di pirofosfato; inoltre idrolizzando il pirofosfato, genera un eccesso di fosfato libero che scatena la precipitazione di idrossiapate.

1.1.2 L'omeostasi dell'osso

Intensi fenomeni di rimodellamento osseo avvengono nelle fasi di sviluppo dello scheletro, con sotituzione dell'osso reticolare da parte di osso lamellare dando vita ad un continuo ricambio dei sistemi lamellari. Questo rimodellamento osseo, nonostante diminuisca di intensità e rapiditià mano a mano che l'individuo si avvicina al termine dell'accrescimento corporeo, continua costantemente durante l'età adulta. Il rimodellamento avviene per la combinazione di fasi di riassorbimento o osteolisi, con fasi di neoapposizione delle lamelle. Il continuo rimodellamento fa del tessuto osseo una struttura plastica, passibile di cambiare lentamente

formaed architettura sotto l'azione di stimoli diversi. Il più importante di questi stimoli è quello meccanico: sotto l'azione di forze, quali il carico e le trazioni muscolari, le trabecole ossee vengono per lo più riassorbite dove ahnno direzione perpendicolare alla forza, e si sviluppano, invece, in direzione parallela a quest'ultima.

Il picco di massa ossea è il valore massimo del contenuto di minerali nell'osso, che si raggiunge a circa 25-30 anni di età. La sua entità è determinata in gran parte da fattori ereditari, attività fisica, forza muscolare, dieta e stato ormonale. Una volta raggiunto il suddetto picco, a ogni ciclo di rimodellamento osseo, si verifica un piccolo deficit della formazione ossea. Di conseguenza la perdita ossea legata all'età, che può raggiungere in media lo 0,7% annuo, è un fenomeno biologico normale e prevedibile; va da sé che maggiore è il picco raggiunto in giovinezza, minore è il rischio di sviluppare osteoporosi in età avanzata [6-9]. I processi di osteolisi e osteogenesi vengono operati all'interno di processi fisiologici di ricambio e rimodellamento del tessuto osseo, nonché in numerose condizioni patologiche. Dal punto di vista squisitamente istologico, gli attori di questi processi metabolici risultano essere tre principali tipi di cellule:

- Osteoblasti: nell'osso maturo l'osteogenesi avviene principalmente tramite la produzione di una matrice proteica, per opera degli osteblasti, che viene successivamente calcificata. Inoltre producono anche alcune proteine, come l'osteocalcina e l'osteonectina, che svolgono diverse azioni di supporto nel processo di deposizione della matrice calcificata e elaborano tutta una serie di proteasi specifiche e di fattori di attivazione degli osteoclasti (M-CSF, RANKL) cosa che li rende fondamentali anche fasi iniziali del riassorbimento osseo. Contrariamente a quanto si possa pensare, gli osteoblasti svolgono un ruolo chiave anche nel processo di osteolisi, producendo in seguito a diversi stimoli, i quali possono essere di natura ormonale o citochinica, il RANKL: quest'ultimo è in grado di legarsi a un recettore specifico (RANK) espresso sia sulle

cellule progenitrici degli osteoclasti, sia sugli osteoclasti maturi. L'interazione del RANKL con il RANK, comporta l'attivazione della trascrizione del fattore NF- κB che ne determina la successiva trasformazione in osteoclasti maturi. Questo meccanismo è essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza dell'osteoclasta ed è una condizione necessaria affinché gli osteoclasti possano svolgere l'attività di riassorbimento osseo a cui sono deputati [1-4].

- Osteociti: sono osteoblasti in gran parte inattivi intrappolati all'interno della matrice ossea già formata. Sembra che la funzione degli osteociti sia quella di partecipare al rimodellamento osseo in risposta a stimoli di varia natura, nonché a percepire forze meccaniche e a trasferirle in attività biologiche (meccano-trasduzione) [3, 4].

- Osteoclasti: cellule fagocitiche che hanno la capacità di erodere l'osso e che, in maniera opposta agli osteoblasti, regolano il costante ricambio della matrice ossea. Nell'osso maturo infatti avviene una lenta erosione della componente ossea più vecchia da parte di queste cellule che liberano lo spazio per una deposizione di tessuto osseo più efficiente e metabolicamente attivo. Svolgono il loro ruolo attaccandosi ad una sezione di matrice ossea e secernendo acidi ed enzimi proteolitici, digerendo sia il collagene di sostegno che la matrice inorganica e solubilizzando i minerali in essa contenuti contribuendo così la regolazione delle concentrazioni sieriche di calcio e fosforo [3, 4].

Da un punto di vista macroscopico la regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo viene eseguita tramite un raffinato impiego di molteplici fattori ormonali [3, 6-9]. I principali artefici della corertta omestasi di questi fondamentali minerali sono:

- Vitamina D: il cui metabolita attivo agisce a livello intestinale, aumentando l'assorbimento di calcio e fosforo; a livello renale, diminuendo l'escrezione di calcio e fosfati; a livello osseo, determinando un aumento della mineralizzazione nonché promuovendo la differenziazione degli osteoblasti [3, 6, 10].

- Paratormone (PTH): prodotto dalle paratiroidi in base alla quantità di calcio ionizzato che si trova disciolto nel palsma. in base a ciò interviene direttamente sugli osteoblasti e indirettamente sugli osteoclasti, aumentando la mobilizzazione di calcio dall'osso e di conseguenza la cosiddetta calcemia. Diminuisce inoltre il riassorbimento del fosforo e aumenta il riassorbimento di calcio. Il paratormone ha un'altra importante funzione, ovvero stimola l'idrossilazione renale della 25-idrossi-vitamina D in 1.25-diidrossi-vitamina D, cioè la maturazione in forma attiva della vitamina. Di conseguenza, promuove indirettamente il riassorbimento di calcio intestinale [3, 6].

- Calcitonina: è un ormone prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide e viene secreto in caso di alti livelli di calcemia. Sostanzialmente agisce in maneira opposta e complementare al paratormone sia a livello osseo, dove ha la funzione di inibire l'attività degli osteoclasti bloccando così il riassorbimento osseo, sia a livello renale, aumentando la clearance del calcio e del fosforo [3, 4].

- Glucocorticoidi: ormoni steroidei prodotti dal surrene, anch'essi parzialmente coinvolti nel riassorbimento osseo in quanto inibiscono l'assorbimento del calcio da parte dell'osso favorendone l'escrezione renale. Inoltre stimolano il riassorbimento e, soprattutto, riducono la neoformazione ossea, inibendo proliferazione e differenziazione degli osteoblasti e favorendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti [11].

- Steroidi sessuali: sia gli androgeni che gli estrogeni sono essenziali per l'acquisizione di una massa ossea ottimale nel periodo puberale e per il suo mantenimento entro i limiti della norma nel periodo successivo. Gli estrogeni, i cui recettori sono espressi sia sugli osteoblasti che sugli

osteoclasti, stimolano la secrezione di OPG, IGF1, TGFB da parte degli osteoblasti, tutti fattori che coadiuvano la realizzazionedi una osteogenesi di successo; inibiscono inoltre il rilascio di fattori "osteoclastogenici". Anche il testosterone partecipa attivamente alla regolazione del turn over osseo, mediante la stimolazione della proliferazione degli osteoblasti e l'inibizione della loro apoptosi. I suoi effetti sono primariamente indiretti tramite la sua conversione in estradiolo attraverso l'enzima aromatasi [1, 7].

- Ormone della crescita: prodotto dalla ghiandola ipofisi, agisce sul fegato inducendovi la produzione di fattori di crescita detti *somatomedine (IGF-1, IGF-2)*, i quali stimolano la crescita ed il metabolismo dei condrociti della cartilagine proliferante, promuovendo così l'accrescimento dimensionale delle ossa principalmente ma non esclusivamente durante le fasi di crescita [12]. Questi ultimi sono ritenuti gli effettivi mediatori dell'ormone della crescita (GH) su osso, cartilagine, muscolo scheletrico, pelle, cervello, midollo osseo e in generale sulle principali attività anaboliche dell'organismo.

- **Prolattina:** nonostante si conosca principalmente per il suo effetto svolto sul tessuto mammario, stimolandolo alla produzione di latte durante l'allattamento, la prolattina aumenta la sintesi di vitamina D attiva. Tutto ciò, come precedentemente menzionato, va ad aumentare l'assorbimento intestinale di calcio incrementando la quota di minerale ionizzato e disponibile per la produzione di latte [1, 13]. **- Ormoni tiroidei (FT3 e FT4):** sono capaci di promuovere il metabolismo cellulare e pertanto giocano un ruolo importante per stimolare la deposizione e la maturazione dell'osso [14].

Parallelamente ai meccanismi di regolazione calcica operati dagli ormoni, esiste un fitto sistema di comunicazione operato da sostanze per lo più citochiniche che adempiono alla cosiddetta regolazione "non ormonale" del turn-over osseo:

- **citochine proinfiammatorie:** IL-1, IFN-γ e TNF-α partecipano attivamente al rimodellamento osseo (15). IL-1 e TNF-α, la cui produzione è stimolata da IL-6, prodotta sia da osteoblasti che da condrociti, inattivano e alterano la funzionalità degli osteoclasti inibendo così il rimodellamento osseo [7, 15].

- **prostaglandine:** sono prodotte dalle membrane cellulari e svolgono un ruolo importante nella regolazione del metabolismo degli osteoclasti, e quindi nel processo di omeostasi ossea [7, 15].

- **Bone Morphogenetic Proteins (BMPs),** sono fattori di crescita multifunzionali che appartengono alla superfamiglia dei Trasforming Growth Factor-β (TGF-β) che sono coinvolte nello sviluppo cartilagineo e osseo, promuovendo in particolare la differenziazione dei precursori degli osteoblasti e delle cellule mesenchimali [15].

1.2 LA DEFINIZIONE DI OSTEOPOROSI

Il termine “osteoporosi” è utilizzato per indicare malattie di diversa eziologia che sono caratterizzate da una riduzione della massa osse per unità di volume. Dal punto di vista istologico, l’osteoporosi è caratterizzata da una riduzione di spessore della corticale e del numero e dimensione delle trabecole della spugnosa. che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura [7, 16-18].

Nell’osteoporosi la massa ossea è diminuita e ciò indica che la velocità del riassorbimento osseo è superiore alla velcità di ostegoenesi e neoformazione. L’osteoporosi è la più comune delle malattie metaboliche dell’osso (in cui tutto lo scheletro è colpito) e costituisce una importante causa di morbidità non solo nell’anziano ma anche nei pazienti affetti da disturbi del metabilsmo osseo primari e secondari. Dal punto di vista epidemioogico, la constatazione che circa un terzo delle donne in postmenopausa così come una vasta prcentuale della popolazione mondiale di età superiore ai 70 anni presenti un elevato turnover scheletrico, valutato mediante l’utilizzo di diagnostica laboratorisca e strumentale, rende conto dall’elevata rilevanza sociale di questa malattia. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita.

In Italia, così come nel mondo, si stima inoltre che il numero totale di pazienti affetti da questa malattia sia inesorabilmente destinato ad aumentare a causa dell’allungamento dell’aumento dell’aspettativa di vita. Dagli odierni 4.5 milioni di soggetti affetti in Italia, composti per circa tre quarti dal sesso femminle, si stima che la percentuale della popolazione italiana affetta possa aumentare sino al 25% entro il quinquennio 2035-2040 [18, 19].

Ovviamente una malattia così diffusa comporta anche un importantissimo impatto economico sulla spesa pubblica sanitaria.

Nella popolazione ultracinquantenne il numero di fratture di femore per anno supera le 90.000 comportando un elevato aumento della richiesta di esami radiologici e, conseguentemente, di

prestazioni chirurgiche che fanno lievitare i costi di gestione di questa malattia, specie se si pensa al follow-up a lungo raggio di questi pazienti. Le fratture osteoporotiche, vertebrali e femorali, aumentano inoltre il rischio relativo di mortalità assoluta del paziente, che risulta, in caso di frattura femorale, di 5-8 volte superiore nei primi 3 mesi dall'evento. Il 50% dei soggetti con frattura del femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, comporta un ulteriore ricorso a fonti di spesa pubblica, assegnazioni di invalidità che unito al costro delle terapie, aumenta ulteriormente il costo di gestione dei pazienti osteoporotici per il nostro sistema sanitario; in totale si stima che la spesa totale annua si aggiri intorno 950 milioni di euro per la sola gestione delle fratture vertebrali e la successiva riabilitazione legata ad esse [18, 19].

1.3 CLASSIFICAZIONE

Esistono diversi sistemi di classificazione dell'osteoporosi poiché in alcuni casi è una ben definita espressione di un'altra malattia, come avviene nei casi di sindrome di cushing, mentre nella maggior parte dei casi non si effettua una chiara diagnosi di altra malattia alla base dell'osteoporosi. Quest'ultima categoria, oltre a racchiudere in se la stragrande maggioranza dei pazienti, raggruppa in sé diverse altre forme. Globalmente possiamo dire che il sistema di classificazione più usato clinicametne distingue due forme, primaria e secondaria; dal punto di vista squisitamente eziologico però possiamo arrivare a distinguere 4 macrogruppi: osteoporosi da causa sconosciuta non associata ad altre malattie; patologie note in cui l'osteoporosi rappresenta un sintomo o caratteristica clinica principale e frequente; osteoporosi legata ad una patologia ereditaria del tessuto connettivo; osteoporosi associata ad altra patologia in cui il nesso patogenetico non risulta del tutto chiarificato [7, 16-20].

Tornando alla classoficazione di più comune uso clinico distinguiamo:

- **OSTEOPOROSI PRIMARIA** che comprende a sua volta:

a) la forma post-menopausale: è anche detta la osteoporosi di Tipo I e si riscontra più comunemente in donne in età postmenopausale, all'incirca dai 51 ai 65 anni.

È la più frequente forma di osteoporosi primitiva, si verifica in genere entro i 5 anni dalla menopausa ed è dovuta al deficit estrogenico legato a questa fase che determina una perdita accelerata e sproporzionata di osso trabecolare rispetto all'osso corticale. In questi soggetti, la complicanza più frequente è soprattutto la frattura delle vertebre e del radio distale [18-21].

b) la forma senile: anche detta di Tipo II può colpire entrambi i sessi dopo i 70 anni di età, ed è asociata a fratture del collo del femore, della parte prossimale di omero, tibia e pelvi. In questi soggetti i livelli plasmatici di ormone paratiroideo tendono ad essere più alti rispetto alla norma. Spesso concomita anche una riduzione dei livelli plasmatici della forma attiva della vitamina D [19-20].

c) la forma idiopatica: il termine di osteoporosi idopatica giovanile è comunemente usato per indicare le forme di osteoporosi che insorge negli uomini di di più giovane età o nelle done in età pre menopausale. Queste forme sono per lo più dovute a diversi stati patologici che presenta delle caratteristiche fenotipiche simili. Per esempio diverse mutazioni genetiche possono comportare alterazioni quantitative o qualitative della componente connettivale dell'osso (come nella osteogenesi Imperfetta, che peraltro si caratterizza anche per alterazioni extra scheletriche), oppure ad un'alterata regolazione dei meccanismi omeostatici possono determinare un malfunzionamento dell'attività osteoblastica con interessamento soprattutto dell'osso trabecolare (come in una forma autosomica dominante causata da inadeguata attivazione del segnale Wnt-β catenina). In questa forma, per definizione, la terapia estrogenica risulta inefficace. Quando non si riescono ad identificare possibili cause della perdita ossea e delle fratture da fragilità nell'infanzia e nell'adolescenza si parla di osteoporosi idiopatica

giovanile. In accordo con le Pediatric Official Positions della International Society for Clinical Densitometry (ISCD), la diagnosi di osteoporosi nell'infanzia viene posta sulla base dell'anamnesi di una o più fratture vertebrali da fragilità, oppure in presenza di una storia clinica caratterizzata da almeno due fratture a carico delle ossa lunghe prima dei dieci anni, oppure da tre o più fratture a carico delle ossa lunghe prima dei diciannove anni, in assenza di patologie distrettuali, di traumi ad alta energia e di una Densità Minerale Ossea (Bone MIneral Density, BMD) Z-score ≤ 2,0 Deviazioni Standard (SD) a livello del rachide lombare o della scansione Total Body Less Head (TBLH) [18-20].

- **OSTEOPOROSI SECONDARIA** a farmaci e a patologie sistemiche di varia natura:

a) endocrina (ipogonadismo, ipocortisolismo, iperparatiroidismo, acromegalia, DM tipo 1)

b) ematologica (talassemia, mieloma multiplo)

c) gastro-enterica (malassorbimento intestinale, morbo celiaco)

d) reumatica (artrite reumatoide, LES, spondilite anchilosante, sclerodermia)

e) renale (insufficienza renale cronica, acidosi tubulare cronica)

f) iatrogene (cortisonici, anticoagulanti, diuretici dell'ansa)

g) altre condizioni (BPCO, fumo, trapianti d'organo, emocromatosi, patologie epatiche croniche, anoressia nervosa)

1.4 MECCANISMI EZIOPATOGENETICI

La patogenesi dell'osteoporosi è multifattoriale e l'origine eziologica ne determina una identificazione come forma primaria o secondaria. Qualsiasi fattore genetico, ambientale, alimentare, comportale o qualsiasi patologia o farmaco che possa alterare, durante la crescita, il raggiungimento del picco di massa ossea e successivamente, in particolare in età avanzata, il

processo di rimodellamento osseo può essere da solo o in combinazione il responsabile della perdita di massa ossea che può condurre all'osteoporosi [20, 22].

1.4.1 fattori genetici nell'osteoporosi

Il maggior determinante della variabilità interpersonale della massa ossea sembra essere il patrimonio genetico. Le figlie di donne osteoporotiche, se confrontate con donne della stessa fascia di età hanno una ridotta massa BMD e un incremento del rischio di frattura dopo la menopausa. Donne di razza diversa, presentano una diversa tendenza all'osteoporosi; le donne di colore, ad esempio, solitamente hanno una BMD superiore alle donne caucasiche [23-25]. Attualmente, polimorfismi di geni che codificano il collagene tipo 1 (COLIA1), il recettore estrogenico (ER) e quello della vitamina D (VDR), vengono proposti e studiati come possibili determinanti genetici del rischio osteoporotico. Ognuno di questi polimorfismi sembrerebbe spiegare 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 [23, 26]. La minore incidenza di osteoporosi in individui di entrambi i sessi di razza nera è stata attribuita a un picco di massa ossea superiore alla razza caucasica.

1.4.2 I principali fattori di rischio

Il rischio di frattura osteoporotica è determinato da una combinazione di fattori primari e secondari che agiscono prevalentemente attraverso una riduzione della BMD del picco osseo e fattori parzialmente o totalmente indipendenti da questi, quali le caratteristiche qualitative dell'osso (geometria, microstruttura, turn over, composizione cristallina e organica della matrice), i fattori condizionano il rischio di caduta e altri fattori extra ossei.

Sebbene la perdita ossea che accompagna l'invecchiamento interessi tutti i soggetti, essa inizia più precocemente e procede più rapidamente nelle donne rispetto agli uomini. Le cause di questa perdita legata all'età non sono del tutto chiare, nonostante siano stati identificati molteplici fattori di rischio nei pazienti in cui si sono manifestate fratture caratteristicamente legate ad osteoporosi [18-22]. I principali fattori di rischio per osteoporosi e/o fratture osteoporotiche sono:

- Età
- Sesso femminile
- Etnia caucasica o asiatica
- Basso indice di massa corporea
- Ridotta massa muscolare
- Familiarità per frattura del femore/vertebre
- Fumo (in atto), Alcool (3 o più unita/die)
- Carenza di Vitamina D
- Ridotta produzione di ormoni sessuali
- Menopausa prima dei 45 anni
- Immobilizzazione protratta
- Ridotto introito di calcio
- Eccessivo introito di sodio
- Malattie associate ad osteoporosi
- Trapianti
- Farmaci
- Bassa densità minerale ossea (BMD)

Ci sono poi numerosi ulteriori fattori che meritano di essere citati in quanto entrano a far parte del delicato equilibrio che mantiene in efficienza il sistema scheletrico umano. L'esercizio fisico infatti ha un sicuro effetto favorevole sulla conservazione della massa ossea. Un adeguato apporto di calcio durante i primi 30 di vita influenza l'entità della massa ossea. Anche l'apporto di calcio nella vita adulta esercita un certo effetto sulla massa ossea e sul rischio di frattura. D'altro canto un fattore che potrebbe rivestire una certa importanza nel processo di perdita ossea è un eccessivo carico di acidi, soprattutto sotto forma di dieta ad elevato contenuto proteico a cui l'organismo, nel tentativo di tamponare l'eccesso di acidi, risponde con una sorta di "dissoluzione" del tessuto osseo [21, 22]. Nello scheletro adulto inoltre la prima risposta all'immobilizzazione corrisponde ad un aumento del riassorbimento osseo, dunque oltre ai fattori già citati l'invecchiamento e la riduzione della mobilità che ne consegue portano a una graduale fisiologica riduzione della massa ossea che, quando diventa significativa può portare all'instaurarsi dell'osteoporosi. Anche l'incidenza di fratture osteoporotiche aumenta esponenzialmente con l'età. Per di più le donne, oltre ai problemi legati al declino della produzione estrogenica nella fase postmenopausale, hanno in media una vita più lunga degli uomini e di fatto sono maggiormente esposte al processo di perdita di massa ossea corporea [27, 28].

La riduzione della BMD è un importante fattore di rischio di frattura: essa dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo corporeo e dalla perdita ossea correlata a menopausa e invecchiamento ed è influenzata da fattori genetici e nutrizionali, abitudini di vita, varie patologie e trattamenti farmacologici [29-32].

La familiarità per fratture, in particolare quelle di femore, influenza il rischio di ulteriore frattura in modo indipendente dalla BMD e ne rappresenta il più valido indicatore prognostico parimenti alla presenza di pregresse fratture atraumatiche nello stesso soggetto [29-31]. La nicotina tende ad anticipare la menopausa di 1-2 anni, e questo anticipa il periodo di perdita di massa ossea e

lo allunga; la nicotina, inoltre, interferisce con l'attività degli osteoblasti. L'alcool in eccesso riduce l'assorbimento intestinale di calcio e inibisce la formazione ossea agendo anch'esso sugli osteoblasti. I lassativi possono provocare un ridotto assorbimento intestinale di calcio, aumentandone la perdita con le feci [32-34].

1.4.3 Le forme di osteoporosi secondaria

Numerose sono le condizioni (malattie e farmaci) che potenzialmente sono in grado di provocare la comparsa di osteoporosi. Tali forme devono essere sempre identificate e distinte da quelle postmenopausali. I o senili in quanto il trattamento della malattia di base o l'eventuale sospensione dei farmaci osteopenizzanti è in grado di bloccare la perdita di massa ossea e migliorare il quadro osseo [20-22].

Ipercortisolismo endogeno/esogeno

La cronica esposizione ai glucocorticoidi, sia per aumentata sintesi endogena (Sindrome di Cushing), che per assunzione esogena (trattamento di patologie infiammatorie o autoimmuni) è un'importante causa di osteoporosi e di fratture. I glucocorticoidi, infatti, stimolano il riassorbimento e, soprattutto, riducono la neoformazione ossea, inibendo proliferazione e differenziazione degli osteoblasti e favorendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti [35, 36].

La perdita di massa ossea causata dai glucocorticoidi inizia precocemente ed è più pronunciata nei primi 6-12 mesi, soprattutto a livello trabecolare 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 e la loro probabilità è ulteriormente aumentata se coesistono altri fattori di rischio, in particolare l'età avanzata, pregresse fratture e, nella donna, la menopausa.

L'incidenza di fratture è correlata alla dose e alla durata della terapia con glucocorticoidi [37, 38].

È importante ricordare che nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi il rischio fratturativo è molto più elevato rispetto a quello atteso in base ai valori densitometrici del paziente e che si riduce rapidamente dopo sospensione della terapia.

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. E', 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. 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 (osteite fibrosa, osteomalacia, malattia adinamica dell'osso, malattia ossea mista) e ben nota per indurre un grado estremo di fragilità del tessuto osseo [39, 40].

Per quanto concerne il trapianto d'organo, i dati epidemiologici sono meno precisi, a causa del numero relativamente esiguo di pazienti inclusi negli studi. E', comunque, noto che dopo il trapianto, la percentuale di pazienti con osteoporosi cresce in modo drammatico. La perdita di massa ossea e massima nel primo anno dopo il trapianto. Anche nei pazienti che effettuano un trapianto d'organo "non renale" 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. Il

principale fattore di rischio per quesa categoria di pazienti sembra essere legato alla terapia immunosoppressiva e cortisonica in particolare, che viene somministrata a dosi molto elevate e, nella maggioranza dei pazienti, per una durata indefinita [41-44].

L'uso di ciclosporina nei pazienti trapiantati d'organo si associa con un'aumento dell'incidenza di fratture cliniche che varia ampiamente in letteratura tra il 10% e 34% entro il primo anno di assunzione [45].

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 [46].

Per quanto concerne il sistema endocrino della vitamina D, è noto come la progressiva compromissione della funzione renale induca una robusta diminuzione del calcitriolo, il metabolita attivo della vitamina D e come questo sia responsabile di molte delle alterazioni metaboliche coinvolte nella patogenesi dell'osteodistrofia renale. 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.

Osteoporosi e deficit degli ormoni sessuali

Negli osteoblasti sono presenti recettori per gli estrogeni, come detto, che agiscono in queste cellule stimolando la produzione di sostanze anaboliche (IGF I-II) o inibendo la produzione di citochine ad effetto catabolico [1, 12]. Come noto infatti, gli estrogeni sono particolarmente indicati nel ritardare la perdita osseo in quelle pazienti che vengono sottoposte ad interventi di ovoforectomia o annessiectomia bilateriale in giovane età e nel prevenire osteoporosi postmenopausale.

Tireotossicosi

In molti pazienti con ipertiroidismo si verifica un eccessivo riassrobimento osseo. In alcuni cassi esso è di grado ed estensione superiore a quanti si osservi abitualmente nei pazienti con osteoporosi, associandosi con un aumetata escrezione di calcio e fosforo nelle urine e nelle feci. Se l'ipotiroidismo è di breve durata la perdita ossea è priva di conseguenze, se invece è di lunga durata questa perdita ossea accelerata ha conseguenze cliniche ed è dunque importante eliminare il contributo dell'ipertiroidismo nella genesi dell'osteoporosi. I pazienti trattai con levotiroxina possono anch'essi andare incontro a perdita di massa osseo, come accennato nel paragrafo seguente [47, 48].

Farmaci

Come per la terapia steroidea (vedi paragrafo 1.4.3**)** e il blocco ormonale con inibitori dell'aromatasi e/o GNRH (vedi capitolo 3) l'associazione è molto forte [36, 37, 49].

Per gli inibitori di pompa protonica (PPI) e stato dimostrato un significativo aumento del rischio di fratture vertebrali (6 studi: OR 1.50; CI95% 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 [50].

La levotiroxina (in eccesso) e risultata associata ad un rischio di fratture sia nel maschio che nelle femmine (OR 1.98; CI95% 1.15-1.76) [48].

L'uso di pioglitazone e rosiglitazone e fortemente associato ad un significativo incremento (3-4 volte) del rischio di fratture di femore e di omero in donne in postmenopausa [51].

Per alcuni farmaci impiegati in ambito neurologico quali anticonvulsivanti di prima generazione (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fentoina, primidone) ed i cosiddetti SSRI vi è un'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 [52].

1.5 CARATTERISTICHE CLINICHE

Sebbene l'osteoporosi sia una malattia generalizzata dello scheletro, le sue principali manifestazioni cliniche sono dovute a fratture del rachide, omero, radio, anca e tibia, con incidenza variabile a seconda della tipologia di osteoporosi. I sintomi che più frequentemente derivano dalle fratture al rachide sono principalmente dolore, immobilità funzionale ed eventualmente deformazione del rachide. Il dolore ha un esordio solitamente acuto ed è spesso irradiato anteriormente, in sede addominale. Questi episodi insorgono spesso dopo movimenti bruschi di flessione, sollevamento e pressione anche di banale entità, tanto ad arrivare talvolta ad una mancata correlazione con un vero trauma [1, 4, 20]. Non vi è solitamente irradiazione del dolore lungo le estremità degli arti e raramente si verificano delle compressioni midollari che richiedono interventi in regime di emergenza/urgenza. Gli episodi di dolore tendono a regredire solo dopo diversi giorni, all'incirca nel giro di circa 4-6 settimane anche senza terapia analgesica mirata. Nonostante ciò molti pazienti continuano ad accusare fastidi e diffuse sensazioni dolorifiche anche a molti anni di distanza [20]. Altri pazienti non sperimentano mai episodi di dolore acuto, ma lamentano dolori lombari simil-artrosici spesso esacerbati da sforzi eccessivi fino anche ai più banali.

Le fratture da crollo trabecolare quando si verificano sono generalmente in sede anteriore, presentando deformazione a cuneo anteriore e riduzione in altezza del soma vertebrale (vedi capito caratteristiche radiologiche). Nella regione dorso-lombare un crollo di questo genere può comunemente associarsi non solo a dolore, ma comportare anche vistose deformazioni delle fisiologiche curve di lordosi e cifosi del rachide. Prima di una frattura e tra una frattura e l'altra la maggior parte dei pazienti è assolutamente asintomatica, potendo anche trascorrere decine di anni tra gli eventi [4, 20]

1.6 L'ITER DIAGNOSTICO

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 dello stesso sesso. L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard (SD) dal picco medio di massa ossea (T-score). 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 [17,18]. È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale per valori densitometrici di T-score < -2.5 DS che, pertanto sono stati utilizzati dall'OMS, come soglia diagnostica per osteoporosi. In particolare:

1. un T-score compreso fra +2,5 e -1,0 (la BMD del paziente, si colloca cioè fra 2,5 DS sopra la media e 1 DS sotto la media di un giovane adulto sano dello stesso sesso) indica una normale mineralizzazione ossea.
2. un T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS è diagnostico per un quadro di osteopenia.
3. un T-score inferiore a -2,5 DS è diagnostico per un quadro di osteoporosi.
4. qualsiasi valore di T-score associato alla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità configura, infine un quadro di osteoporosi severa [18].

La soglia diagnostica in T-score non coincide con la soglia terapeutica, poichè altri fattori, scheletrici ed extra-scheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico [17,18].

La diagnosi di osteoporosi si compone di una importante componente clinica ma non può prescindere da una attenta misurazione laboratoristica e strumentale: la misura quantitativa della massa ossea è infatti predittiva di future fratture Inoltre, in presenza di dolore osseo associato a fratture è importante escludere la presenza di cause note di osteoporosi e accertarsi

che la frattura occorsa non sia conseguenza di altri fenomeni litici, in particolarer tumori e malattia ematologiche quali mieloma multiplo, linfomi e leucemie.

***Anamnesi*:** prevede la raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e la corretta valutazione dei fattori di rischio. Di particolare importanza il riscontro anamnestico di pregresse fratture da fragilità e della eventuale presenza di familiarità per questa patologia. Vanno inoltre attentamente indagate l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo (come precedentemente indicato nel capitolo 1.4.3) e, nelle donne, l'anamnesi ginecologica e l'età della menopausa [20].

Esame obiettivo: deve focalizzarsi in particolare sulla presenza di dolore e di tutte le sue caratteristiche, comprendendo ovviamente anche eventuali loci di dolore riferito; vanno poi attentamente analizzate la postura e la deambulazione del paziente ed in particolare se si è verificato un aumento della cifosi dorsale e/o una riduzione dell'altezza che potrebbero indirettamente manifestazioni cliniche di uno o più cedimenti vertebrali [4, 18, 20].

1.6.1 La diagnosi bioumorale

Il laboratorio è da considerarsi un indispensabile completamento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto forniscono importanti indicazioni per effettuare una efficace diagnosi differenziale con malattie metaboliche dello scheletro che possono presentare quadri clinico/strumentali simili all'osteoporosi. La valutazione laboratoristica di alcuni ormoni è fondante al fine dell'identificazione di una diagnosi di osteoporosi secondaria; ciò permette inoltre, in caso di mancato miglioramento della massa ossea nonostante una terapia condotta adeguatamente, di calibrare un efficace trattamento etiologico che possa prontamente ristabilire il corretto equilibrio osseo al paziente. Grazie agli esami di laboratorio si chiarifica inoltre

l'eventuale carenza di calcio e/o di vitamina D, al fine di una precoce correzione delle stesse ed infine può fornire una sincera forma di "verifica" in termini di aderenza alla terapia nei pazienti che si dimostrano scarsamente complianti ai trattamenti offerti loro [18-20].

A tal scopo le linee guida SIOMMMS, raccomandano l'effettuazione di una serie di esami ematochimici divisi in due livelli di priorità: gli esami di 1° e 2° livello:

Esami di I° Livello

- VES
- Emocromo completo
- Protidemia frazionata
- Calcemia
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24h

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
- Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

Tabella 1. Esami di 1° e 2° livello

La normalità degli esami bioumorali di 1° livello di solito esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie. Nei casi non chiari bisogna procedere con indagini di II° livello, più specifiche ed orientate sulla base di sospetti clinici che devono tenere conto della storia clinica e farmacologica del malato nonché del suo esame obiettivo; ad ulteriore completamente saranno poi aggiunte le valutazioni strumentali effettuate a giudizio clinico [18-20].

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 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), risulta dunque fondamentaale una attenta correlazione clinica tra i dati emergenti dalle analisi laboratoristiche e l'anamnesi patologica dei pazienti.

In alcuni particolari gruppi di pooplazione, i marker di turnover osseo possono essere utilazziti al fine di valutare il possibile rischio di frattura (in particolare vertebrali e femorali), anche in manira indipendentemente dalla BMD; risulta inoltre utilizzare queste risorse nella valtuazione della risposta terapeutica e per monitorare l'aderenza dei pazienti al trattamento in atto. Da quest'ultimo punto di vista, il vantaggio dell'utilizzo dei marker rispetto a quello della densitometria è rappresentato dalla praticità e facilità di esecuzione degli esami, dalla conseguente riduzione dei tempi di attesa necessari per ottenere una risposta che possa essere valutata dal clinico e per avere un feedback diretto e precoce riguardo l'effettiva efficacia della terapia anti-riassorbitiva o anabolizzante in atto. Il limite principale della valutazione di tali parametri è la scarsa specificità e l'ampia ampia variabilità biologica e di dosaggio che potrebbero portare ad una erronea valutazione dei risultati. 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) [18-20].

1.6.2 La diagnosi strumentale

La massa ossea in termini di densità scheletrica (Bone Mineral Density, BMD) può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea o MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata). L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea. Tuttora viene considerato il *miglior predittore* del rischio di fratture osteoporotiche [53, 54].

Come anticipato ad inizio del capitolo 1.6, va ricordato che la refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS) rispetto al valore medio di BMD di giovani adulti sani (picco di massa ossea) dello stesso sesso (T-score). Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score) [53-55]. L'OMS stabilisce che la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (T-score < -2.5 DS) è applicabile, ad oggi, soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA (Dual X-ray Absorptiometry).

In donne in post-menopausa e negli uomini di età superiore a 50 anni sono applicabili i criteri dell'OMS basati sul T-score per la diagnosi dell'osteoporosi. Invece per le donne in età fertile e per gli uomini di età inferiore ai 50 anni lo studio della massa ossea si basa sull'analisi dello Z-score (Zscore ≥ -2 SD o inferiore BMD "sotto il range atteso per l'eta". Quando invece è superiore a -2 DS si parla di BMD entro il range atteso per l'età") [53, 54]. Valori negativi di T-score e di Z-score stanno ad indicare che la densità ossea di un determinato individuo si posiziona al di sotto la media. Al ridursi del T-score o dello Z-score il rischio di fratture viene ad aumentare.

Tecniche di valutazione della densità ossea

DXA La mineralometria ossea computerizzata (MOC), è un mezzo per la misura della densità minerale ossea (in inglese Bone Mineral Density, BMD). Attualmente i metodi cui si ricorre

maggiormente per eseguire una mineralometria sono la MOC DEXA, che richiede l'utilizzo di un apparecchio a raggi X, e la MOC QUS, che fa affidamento sulle apparecchiature basate su ultrasuoni. E' 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 del quadro metabolico scheletrico. L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA, precedentemente DEXA) comporta l'emissione di due fasci di raggi X, con differenti livelli di energia, che vengono inviati sul tessuto osseo del paziente consentendo di valutare, virtualmente per il segmento scheletrico preso in esame, il contenuto minerale osseo (Bone Mineral Content: BMC, g/cm di segmento osseo) proiettato su di una superficie ottenendo un parametro denominato BMD (g/cm^2 di segmento osseo). La BMD è correlata con il rischio di frattura, e 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 quello stesso sito [18, 19, 52-55]. A oggi l'assorbimetria a raggi X a doppia energia è la tecnologia più usata e più studiata.

Considerando che le fratture da osteoporosi clinicamente più rilevanti avvengono a livello vertebrale e femorale, i siti più frequentemente misurati risultano queste zone. L'accuratezza del risultato densitometrico è diminuita dalla possibile presenza di condizioni interferenti che devono essere considerate da chi referta o esegue la misurazione. Per esempio nello studio del rachide lombare bisogna escludere dall'analisi le vertebre anatomicamente alterate per fratture, le vertebre con lesioni focali di ogni natura e quelle il cui T-score differisce più di 1.0 DS dalle vertebre adiacenti; va inoltre considerato che almeno 2 vertebre lombari devono essere valutabili perchè il risultato densitometrico sia ritenuto sufficientemente accurato. La presenza di eventuali manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali rende la valutazione densitometrica lombare poco accurata dopo i 65 anni e pertanto lo studio del femore viene preferito dopo questa età.

Secondo i livelli essenziali di assistenza (LEA), 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-strumentale di osteoporosi o di fattori di rischio maggiori per osteoporosi
- ❖ nella donna in postmenopausa o nell'uomo di oltre 60 anni in presenza di fattori di rischio
- ❖ 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, familiarità.

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. La ragione di tale rilievo va ricercata nel fatto che in questi soggetti il tipo di malattia ossea consiste sostanzialmente in una forma di osteoporosi assai simile a quella riscontrabile in soggetti con normale funzione renale. 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, nè e in grado di distinguere tra le diverse componenti dell'osteodistrofia renale [56, 57].

Una densitometria ossea DXA andrebbe, invece, sempre eseguita in tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo nell'immediato postoperatorio e, successivamente, ogni 18 mesi per i primi tre anni [58-61].

QCT La tomografica computerizzata quantitativa (QCT: Quantitative Computerized Tomography) consente di misurare a livello delle vertebre ed a livello femorale la BMD volumetrica (g/cm 3) totale e 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 delle sole fratture vertebrali (non di quelle femorali) in donne in postmenopausa, ma non negli uomini. Trattasi inoltre di una di una metodica che comporta un'elevata dose di esposizione al paziente (circa 100μSv), motivo per cui la tecnica DXA è tuttora 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) che tuttavia 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, porosita corticale, etc). Tuttavia, anche in questo caso non c'e ancora sufficiente evidenza sulla sua capacita di migliorare la predittività delle fratture da fragilità ossea ed il suo uso e attualmente limitato alla ricerca [62].

QUS 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. E' 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. Risultati discordanti fra valutazione ultrasonografica e DXA non sono sorprendenti né 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. 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 osteoporotiche e quindi l'inutilità di ulteriori indagini [63].

Monitoraggio

La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa e dello 0.5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno. Il controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 1,5-2 anni e comunque mai prima di un anno (DXA vertebrale almeno 18 mesi, DXA femorale almeno 18-24 mesi). L'intervallo di tempo può eventualmente essere più breve solo in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (terapia cortico-steroidea ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata). La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo è utile sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva.

1.6.3 Le fratture vertebrali

La presenza di una frattura vertebrale non traumatica indica una condizione di fragilità scheletrica indipendentemente dalla BMD, che, se attribuibile ad osteoporosi, è una forte indicazione al trattamento farmacologico al fine di ridurre il rischio di ulteriori fratture. Poichè 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 come una riduzione di almeno il 20% dell'altezza del soma vertebrale misurata in posizione antriore, intrmedia o posteriore con scansioni acquisite secondo un piano di acquisizione sagittale [64-67].

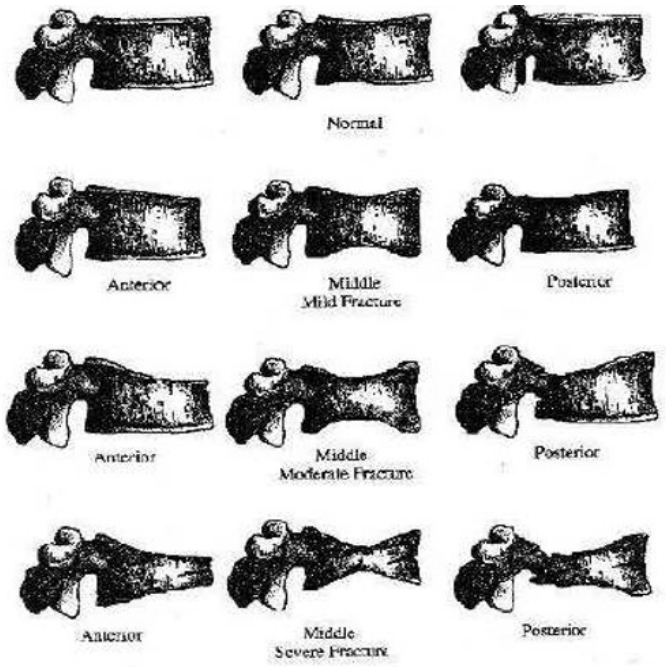


Figura 2

Il metodo SQ di questa classificazione si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione quantitativa della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave (criteri di Genant) [67].

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 [68].

Le immagini del rachide possono essere ottenute con la radiologia tradizionale o con la tecnica DXA, utilizzando il software per la **VFA (Vertebral Fracture Assessment)** 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 potenzialmente fornire immagini con una sufficiente risoluzione per la diagnosi ed il monitoraggio delle fratture vertebrali da osteoporosi. Tuttavia la VFA per essere efficiente e raggiungere una buona accuratezza deve essere implementata da altre metodiche radiologiche tradizionali o di seconda istanza (TC/RM) nel sospetto di fratture vertebrali non sicuramente attribuibili ad osteoporosi [69-73].

1.6.4 Diagnosi radiologica delle fratture da stress

RX del rachide: questi esami di primo livello sono facilmente seguibili in ogni centro, non richiedono un grande expertise del team radiologico ed hanno un costo econtenuto sia dal punto di vista economico che umano, parlando in termini di esposizione del paziente. Inoltre se ben eseguite possono chiaramente rispondere alla maggior parte dei quesiti diagnostici posti dai clinici, soprattutto nei casi di follow-up in assenza di ulteriore eventi distrattivo-traumatici. Le maggiori indicazioni alla metodica sono:

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

❖ in assenza di sintomatologia:

-in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando T-score <-1.5

-in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio quali 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 o equivalenti al giorno per >3mesi,patologie concomitanti associate di per sè ad un aumentato rischio di fratture vertebrali [74].

RM spinale: il ricorso alla RM è giustificato dalla presenza di alterazioni del segnale nelle fasi T2 e STIR, che riescono precocemente ad evidenziare nella quasi totalità dei casi la presenza di edema osseo. Grazie alla sua grande risoluzione di contrasto trai tessuti fornisce dunque fondamentali informazioni che non sarebbero "detectabili" con altre metodiche. Questo genere di informazioni risulta fondamentale nella DD tra fratture recenti e non-recenti; permette inoltre di distinguere fenomeni algici che nascono dai tessuti molli da eventi fratturativi del sistema scheletrico, specie a livello del rachide.

TC spinale: con la TC è possibile ottenere la massima definizione spaziale dei segmenti ossei che si vuole analizzare. Permette di ottenere informazioni ad esempio sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei e risulta dunque particolarmente indicata per una dettagliata valutazione delle fratture, magari in seguito ad una prima diagnosi effettuata con metodiche di primo livello, oppure come efficace strumento per un fruttuoso planning pre-operatorio laddove ci fosse necessità di intervento [74]. La TC risulta quindi in alcuni casi un'utile indagine complementare alla RM.

1.6.5 L'algoritmo FRAX® e DeFRA per la valutazione del rischio di frattura

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

In alcune particolari condizioni quali, storia di precedenti fratture osteoporotiche, blocco ormonale adiuvante in uomini con carcinoma prostatico e in donne con carcinoma mammario, ed in pazienti in terapia cronica con dosi di prednisone maggiori o equivalenti ≥5 mg/die, il rischio di frattura risulta talmente elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere, per via preventiva, dai soli valori densitometrici. Pertanto l'utilizzo della soglia diagnostica ai fini della identificazione della soglia di intervento non appare accettabile [36, 49, 75].

A tal proposito, per la valutazione integrata del rischio di frattura, sono stati creati, sulla base di studi scientifici e metanalisi una serie di algoritmi matematici in grado di stimare in maniera accurata il rischio di fratture da fragilità a 10 anni. Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il **FRAX®** (http://www.shef.ac.uk/FRAX/), sviluppato dall'università di Sheffield, il quale si basa su modelli di calcolo che integrano i rischi associati a fattori di rischio di natura clinica ed i valori di densità ossea (BMD) misurati a livello del collo del femore. Per migliorare ulteriormente l'accuratezza del FRAX® in Italia ne è stata ricavata una versione definita "Derived Fracture Risk Assessment" o **DeFRA** (http://defra-osteoporosi.it), che fornisce una stima del rischio analoga al FRAX® sfruttando variabili continue (età, BMI, BMD), ma andando anche a valutare ulteriori 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). L'utilizzo del DeFRA consente di garantire un uniforme approccio all'osteoporosi, in particolare maggiormente adatto alla realtà sanitaria italiana e ai criteri di rimborsabilità dei farmaci antifratturativi definiti dall'AIFA. 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, il rapporto costo/efficacia, le prospettive di aderenza ed il razionale fisiopatologico [76, 77].

1.7 PREVENZIONE E TERAPIA

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, e pertanto esposti ad un ulteriore elevato rischio di frattura. La prevenzione si attua innanzitutto e generalmente mediante la correzione dei fattori di rischio modificabili. Interventi non farmacologici quali dieta, attività fisica, adeguato apporto di calcio con la dieta o l'eliminazione di fattori di rischio sopprimibili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) rappresentano il primo imprescindibile livello di terapia applicabile su tutti i pazienti [18-20].

1.7.1 Trattamenti non farmacologici

Un giusto apporto di calcio e vitamina D, ma anche di proteine, carboidrati e lipidi può essere utile per ottimizzare il picco di massa ossea anche in età giovanile [18-20].

Interventi nutrizionali: il calcio

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. 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 ad una condizione di iperparatiroidismo secondario. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni:

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

Tabella 2 Fabbisogno quotidiano di calcio

La supplementazione di calcio è indicata inoltre in gravidanza e durante l'allattamento, tramite l'integrazione dell'apporto calcico con integratori assunti principalmente per via orale, dimostrandosi da sola 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*.

Interventi nutrizionali: vitamina D

La vitamina D è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre trascurabile è la quota presente nei grassi vegetali; circa il 20% della sua forma circolante nel plasma deriva dall'alimentazione, mentre in gran parte essa è prodotta dalla sintesi endogena a livello cutaneo che consegue all'esposizione solare ai raggi UVB,

peraltro sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età ed in alcune particolari realtà territoriali [78].

Nella popolazione anziana italiana, la carenza di vitamina D è talmente comune che può essere considerata di regola presente, anche in assenza di un dosaggio plasmatico di 25(OH)D, specie nei soggetti a rischio di frattura da fragilità [78, 79].

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. L'approccio più fisiologico della supplementazione è la supplementazione giornaliera di D3 per bocca, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento; al fine di migliorare l'aderenza al trattamento si può ricorrere a dosi equivalenti settimanali o mensili approvate farmacologicamente [80, 81].

Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradosso delle fratture e delle cadute [82].

L'obiettivo da raggiungere è una concentrazione di 25(OH)D circolante tra i 30 e i 50 ng/ml (75-125 nmol/l) , stabilmente e nel più breve tempo possibile L'obiettivo da raggiungere è una concentrazione di 25(OH)D circolante tra i 30 ed i 50 ng/ml (75-125 nmol/l), nel più breve tempo possibile e stabile nel tempo mediante una iniziale dose cumulativa da somministrare nel giro di poche settimane seguita da una dose di mantenimento più ridotta somministrata settimanalmente o mensilmente [80, 81].

Gli effetti della supplementazione con vitamina D sulla BMD sono 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 ma non per quelle vertebrali. Come detto in precedenza, in ogni caso un adeguato apporto di calcio e di vitamina D rappresenta la premessa per qualsiasi trattamento farmacologico specifico in quanto la carenza di calcio e/o vitamina D è una delle cause più comuni di mancata o ridotta risposta alla terapia farmacologica dell'osteoporosi.

I metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) trovano una indicazione razionale in presenza di specifiche condizioni. In particolare: a) il calcifediolo [25(OH)D3], che induce un più rapido incremento dei livelli di 25(OH)D, per la diversa farmacocinetica ed 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; b) 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 colecalciferolo 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 colecalciferolo utile al raggiungimento delle concentrazioni circolanti raccomandate di 25(OH)D3. Da ricordare che ad oggi su tali metaboliti mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle per la vitamina D non attiva [83-86].

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

Tabella 3 Interpretazione dei livelli di 25(OH)D

Altri nutrienti

Un adeguato apporto proteico è necessario per mantenere la funzione del sistema muscolo-scheletrico, riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi ed il rischio di complicanze dopo una frattura osteoporotica. Infatti, un adeguato intake proteico (1.0-1.2 gr/Kg/ die con almeno 20-25 gr di proteine nobili per pasto) associato ad esercizi fisici contro resistenza (esercizi di rinforzo muscolare) è in grado di aumentare la massa e la forza muscolare. Anche altri micronutrienti quali zinco, silicio, vitamina K, Vitamina E, vitamina B6, vitamina B12, magnesio sembrerebbero avere un secondario ruolo protettivo sull'osso e sul muscolo [18-20].

Attività fisica

Al pari di una corretta alimentazione un'attività fisica bilanciata e "cucita" sul paziente è fondamentale per mantenere l'osso sano. Infatti è ormai noto che sia periodi di immobilizzazione che attività agonistiche esasperate possano comportare, alterazioni ormonali e nutrizionali, nonché un severo danno osseo, in particolare in giovani donne [32].

Gli studi, per lo più caso-controllo e non randomizzati, che hanno valutato gli effetti positivi 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. Al momento, però, non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria né secondaria. In donne in post-menopausa 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 [87].

Una anche modesta attività fisica nella popolazione anziana può contribuire a ridurre il rischio di cadute e quindi di frattura. Pertanto la raccomandazione di svolgere un minimo di attività fisica (camminare più di 30 minuti al giorno, magari all'aria aperta in modo da sfruttare anche i vantaggi di una aumentata produzione di vitamina D relativi all'esposizione solare) appare consigliabile [32].

L'attività fisica, in particolare composta da esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, ha mostrato negli anziani la capacità di ridurre sia il rischio di cadute che di fratture ad esse correlate. Indirettamente anche un minor uso di psicofarmaci si è associato ad una diminuzione del rischio di cadute [18-20].

1.7.2 Trattamenti farmacologici

Soglia di intervento

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura nei soggetti a rischio elevato. Ma come già riportato in questo elaborato, è ormai ampiamente dimostrato che la soglia di intervento farmacologico non coincide con la soglia diagnostica basata sui valori del T-score DXA utilizzati dall' OMS. Infatti, il rischio di frattura va sempre

ricavato dall'integrazione del dato densitometrico con altri importanti fattori clinici che concorrono a determinarlo. Tale rischio può essere calcolato in maniera semplice e veloce mediante algoritmi matematici pre-impostati, tra cui il FRAX® e il DeFRA (vedi paragrafo 1.6.4) [31, 32, 77].

Pertanto l'appropriatezza di un intervento farmacologico (soglia terapeutica) va stabilito sulla base del rischio di frattura, quindi sullo studio combinato di BMD e fattori indipendenti e non basato semplicemente sulla presenza di una riduzione significativa della massa ossea (osteoporosi: soglia diagnostica) [28, 30, 31].

Terapia anti-fratturativa

Le terapie disponibili in Italia per la cura dell'osteoporosi possono essere distinte in due categorie: le molecole ad effetto anti-riassorbitivo e quelle con effetto anabolico. Tutti i farmaci appartenenti a queste due 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) e per alcuni di essi (Denosumab e Teriparatide) è necessario il Piano Terapeutico rilasciato da medici specialisti autorizzati [18-19].

In Italia, secondo la NOTA 9, il trattamento farmacologico dell'osteoporosi da glucocorticoidi in prevenzione primaria è da raccomandare in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni in caso di trattamento in atto o anche solo previsto con dosi di prednisone equivalenti a ≥ 5 mg/die per una durata >3 mesi. In prevenzione secondaria, il trattamento è raccomandato nei pazienti in trattamento per più di 12 mesi con prednisone o equivalenti equivalenti a ≥ 5 mg/die che presentano una o più fratture da fragilità (vertebre e/o femore) [88].

Terapie antiriassorbitiva: bifosfonati

I bisfosfonati agiscono riducendo l'attività degli osteoclasti causando una riduzione della responsività ai fattori che stimolano l'attività litica e promuovendo l'apoptosi degli osteoclasti stessi. L'acido alendronico è stato il primo farmaco di questa categoria ad essere approvato dalla FDA nel lontano 1995 per il trattamento dell'osteoporosi; è stato successivamente seguito dal risendronato e zalendronato nel 2000 e dall'ibandronato nel 2005.

L'alendronato e il risedronato hanno una 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 (70 mg/settimana per alendronato e 35 mg/settimana o 75 mg per 2 gg/mese per risedronato). Di recente si sono rese disponibili in Italia anche formulazioni di alendronato in forma liquida.

In uno studio che è andato a valutare l'efficacia e l'effetto che produce l'acido zalendronico nei pazienti osteoporotici è stato visto che nei pazienti sottoposti a trattamento da 6 anni c'era una numero marcatamente ridotto di fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo che aveva ricevuto il placebo, suggerendo chiaramente che i pazienti con elevato rischio di frattura potessero sicuramente giovare di trattamento a lungo termine con tale molecola [28]. Alendronato, risedronato e zoledronato sono stati registrati anche per il trattamento dell'osteoporosi maschile e da corticosteroidi.

Per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine di queste sostanze è opportuno soffermarsi sue due rari ma importanti effetti avversi, correlati ad una terapia a lungo termine: l'osteneocrosi dell'osso mascellare (osteonecrosis of the jaw: ONJ) e le fratture atipiche del femore. La ONJ viene definita dalla presenza di un osso mascellare esposto e necrotico in pazienti che non abbiano effettuato trattamenti irradianti a livello cranio-encefalico. Questa evenienza è stata descritta in pazienti in trattamento cronico con bisfosfonati per osteoporosi ma appare molto

più comune in pazienti con anamnesi positiva per neoplasia che ricevono un trattamento con bisfosfonati a dosaggio molto più elevati, anche 10-12 volte il corrispettivo usato per una trattmento osteoporotico [33].

Le fratture atipiche del femore sono delle fratture da stress associate a traumi di scarsissima entità o addirittura sine trauma. Sono tipicamente bilaterali e caratterizzate dad una forte aura dolorifica nella zona di frattura [33, 34].

Parallelamente a questi effetti a lungo termine in alcuni rari casi possono verificarsi reazioni di fase acuta associate ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi, più frequenti e severi dopo la prima somministrazione del farmaco [89]. I BF sono assorbiti solo per lo 0.5–5% dal tratto gastro-intestinale e sono controindicati nei pazienti con ipocalcemia, malattie gastrointestinali, insufficienza renale (CCr<30 ml/min), gravidanza e allattamento [90, 91].

Durata della terapia con bisfosfonati

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 risedronato 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 trattamento con zoledronato che risultino ad alto rischio è indicato continuare terapia con zoledronato per ulteriori 3 anni [84, 85].

Terapie antiriassorbitiva: denosumab

Denosumab è un anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il recettore RANK posto sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi. 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. Negli studi clinici il denusumab è risultato sempre ben tollerato garantendo una marcata riduzione dell'attività del turn-over osseo ed aumentando la densità dell'osso stesso, mosytrando una minore incidenza di fratture ed un migliore rappprto rischio beneficio. Le uniche problematiche emerse nei trials clinici legate all'uso di questo principio sono le aumentate incidenze di infezioni e processi neopalsiici verosimilmente dovuti alla ubiquitarietà tissutale del recettore RANK. 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. A differenza dei BF l'interruzione del trattamento con denosumab è seguito da un brusco incremento del turnover osseo e da una rapida perdita della BMD. Pertanto, se si valuta la sospensione del denosumab, è generalmente consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con BF e di potenza adeguata.

Il beneficio di tali trattamenti è conseguito con la canonica efficacia e sicurezza che caratterizza la popolazione con normale funzione renale anche nei soggetti portatori di CKD in stadio 1-3 mediante l'impiego di alendronato, risedronato, denosumab e teriparatide. Per il denosumab esistono dati di efficacia su un piccolo 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 [39, 40].

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 [41-44].

Terapia anabolica: teriparatide

Contrariamente a tutte le altre terapie impiegate per il trattamento dell'osteoporosi, che riducono il riassorbimento osseo o ne rallentano il turnover, questa molecola ha invece un effetto anabolizzante che stimola il rimdellamento osseo, favorendo la deposizione ossea rispetto al riassorbimento. La somministrazione di ormone paratiroideo ed in particolare del suo frammento attivo 1-34 (teriparatide) rappresenta una valida risorsa terapeutica in quei pazienti che non possono tollerare una terapia con bisfosfoanti [92]. Una terapia combinata tra teriparatide ed adenosumab risulta aumentare il BMD in maniera nettamente superiore all'impiego dei rispettivi principi singolarmente [93]. Alla sospensione del trattamento si assiste ad 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 ad elevato rischio di frattura oppure "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi. 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 [94, 95].

Terapie antiriassorbitiva: terapia ormonale sostitutiva (TOS)

L'efficacia anti-fratturativa degli estrogeni è stata confermata da alcuni trial randomizzati e da importanti studi osservazionali (in particolare lo studio WHI). Ovviamente la natura intrinseca di questi ormone ne limita l'impiego alle sole donne ed in particolare quelle in età menopausale. I trattamenti con estrogeni, da soli o in combinazione con progestinici e/o tibolone sono limitati a donne sofferenti di sindrome climaterica, soprattutto se ancora entro i 50-55 anni di età, in cui la somministrazione temporanea 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 [96]. Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge una riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, questi farmaci comportano un aumento del rischio di carcinoma della mammella, di ictus e di eventi tromboembolici. Pertanto la TOS non trova più indicazione per la terapia o la prevenzione dell'osteoporosi a causa della scaduta condizione del rapporto rischio beneficio.

Terapie antiriassorbitiva: 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 ed apparato genito-urinario. I SERMs attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene ed 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 antiestrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali. I SERMs, al pari

della TOS, 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 [97-100]

Terapia a doppia azione: 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. Il farmaco incrementa modestamente i marker di neoformazione ossea e riduce nel contempo quelli di riassorbimento. 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 ad un aumento del rischio di infarto del miocardio e di eventi tromboembolici, esso è controindicato in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, accertata, in atto o pregressa, o ipertensione arteriosa non controllata. Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali quali la DRESS (Drug Rash with Eosinophilia 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 i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile [101].

1.7.3 Trattamento dell fratture vertebrali

Cifoplastica e vertebroplastica

Il trattamento delle fratture vertebrale in acuto prevede misure conservative quali riposo, utilizzo di busti o corsetti, analgesici minori e maggiori. L'iniezione di materiale sintetico, simile al cemento, all'interno del corpo vertebrale fratturato per via trans peduncolare può

accompagnarsi ad immediata risoluzione della sintomatologia dolorosa. Le metodiche attualmente proponibili per stabilizzare o ridurre- 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, previa l'introduzione di un palloncino che viene successivamente gonfiato all'interno del corpo vertebrale, in modo da avere una pronta riduzione della deformitàstessa, il tutto con un rischio di fuoriuscita di cemento nettamente minore. La vertebroplastica o la cifoplastica possono essere raccomandate solo a pazienti con un dolore intrattabile da settimane, effettuando un attento bilancio dei possibili rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nel lungo termine. Il ricorso a tali procedure non è pertanto indicato nei pazienti pauci o asintomatici. parallelamente a tutto ciò risulta indispensabile che a tutti i pazienti con fratture vertebrali da fragilità trattate con vertebro e/o cifoplastica venga programmata una adeguata terapia antaligca di supporto al fine di evitare che la presenza di cemento all'interno del corpo vertebrale esponga le vertebre adiacenti ad un maggior rischio di frattura [18,19].

2. IL TRABECULAR BONE SCORE E LA SUA FUNZIONE

2.1 VALUTAZIONE DELLA MICROARCHITETTURA OSSEA

Sebbene la massa ossea (bone mineral density, BMD) sia il maggior determinante della resistenza ossea (60-80%) e del rischio di fratture nonché il parametro usato per la diagnosi di osteoporosi, è stato dimostrato che molti soggetti con una frattura da fragilità presentano valori di BMD indicativi di normale mineralizzazione ossea o osteopenia [102].

Tale osservazione sta a indicare che elementi diversi e indipendenti dalla BMD influiscono sul rischio di frattura. Oltre ai noti fattori scheletrici ampiamente definiti nel capitolo di riferimento (1.4.2), un ruolo fondamentale nel definire il rischio di frattura è rivestito dal deterioramento microarchitetturale del tessuto osseo, cosa peraltro contenuta nella definizione stessa di osteoporosi [103, 104].

La densitometria ossea, nonostante sia un eccellente strumento per quantificare la massa ossea, non ci fornisce informazioni sulla qualità e sulla alterazione della microarchitettura ossea [105].

La valutazione della microarchitettura scheletrica può essere effettuata mediante biopsia ossea della cresta iliaca che, seppur risulti una tecnica moltoinformativa, è gravata da una importante invasività. Pertanto viene utilizzata solo come strumento di ricerca. Per risolvere questo problema sono state poi sviluppate tecniche imaging non invasive in grado di esplorare in maniera diretta la microarchittettura ossea [106-108]. Nella pratica clinica però anche l'utilizzo di tali metodiche trova dei limiti nell'alto costo di utilizzo, nella conseguente poca diffusione all'interno delle strutture sanitarie e nella scarsa quantità di informazioni che vengono

effettivamente aggiunte rispetto alla “classica” BMD nella valutazione del rischio di fratture [106-108].

Un altro approccio, che consente in maniera indiretta e non invasiva lo studio della microarchittetura ossea a partire da immagini DXA 2D è il Trabecular Bone Score (TBS) [109].

2.2 L'INTERPRETAZIONE DEL TBS

Il valore del TBS è ottenuto da una misurazione della variazione delle “texture” della corticale ossea riportata in scala di grigi. Il TBS dunque non rappresenta una diretta misurazione della microarchitettura ossea ma è influenzata alle caratteristiche tridimensionali dell'osso quali la componente connettivale, il numero e la forma delle trabecole. Eleavti valori di TBS corrispondo ad un tessuto osseo più omogeneo, ovvero con una “texture” uniforme sulla sua corticale che corrisponde ad ossa con un basso rischio di frattura; al contrario ossa che hanno una superficiale corticale più disomogenea sono riportate avere valori di TBS più bassi e di conseguenza un più alto rischio di frattura. Nello specifico il TBS va a misurare le variazioni pixel dei livelli di grigio dell'immagine 2D della colonna vertebrale ottenuta alla DXA, fornendo un indice indiretto della microarchitettura trabecolare. Una microarchitettura trabecolare densa (elevata connettività, elevato numero di trabecole e ridotto spazio tra queste) proiettata in un piano genera un'immagine contenente un elevato numero di variazioni di pixel di piccola ampiezza e di conseguenza un elevato valore del TBS; mentre una proiezione in 2D di una struttura porosa (ridotta connettività, ridotto numero di trabecole, ed ampio spazio tra queste) produce un basso valore del TBS [110].

Nella “daily clinical practice” l'indice TBS viene calcolato in pochi secondi tramite dei software inseriti direttamente nella strumentazione della DXA che rielaborano real time o

volendo retrospettivamente le immagini acquisite e ne saggiano le caratteristiche texturali e densitometriche [10, 109, 111].

Il TBS viene routinariamente misurato sulle vertebre lombari, sulla stessa regione di interesse della misura della BMD in modo da eliminare ogni possibile forma di distorsione dei valori dovute a processi litici (fratture, infezioni, rimaneggiamenti), esattamente come avviene per la stessa DXA [112].

Ovviamente tutti quei fattori di rischio che vanno ad alterare la microstruttura ossea portando alla patologia osteoporotica sono fattori che possono influenzare negativamente anche i valori di TBS [49, 111, 112]. Un gruppo di studio sul TBS coinvolgente più centri ha proposto sulla base di evidenze scientifiche i seguenti range per l'interpretazione del TBS, validi però solo per le donne in post-menopausa ma non per gli uomini. Un TBS > 1,350 è considerato normale; un TBS tra 1,200 e 1,350 indica un parziale degrado della microarchitettura; un TBS < 1,200 è considerato degrado della microarchittetura [109-112].

Le variabili che sono imprescindibili da calcolare per effettuare un corretto "setting" del software in modo che si limitino il più possibili le possibili fonti di errore sono:

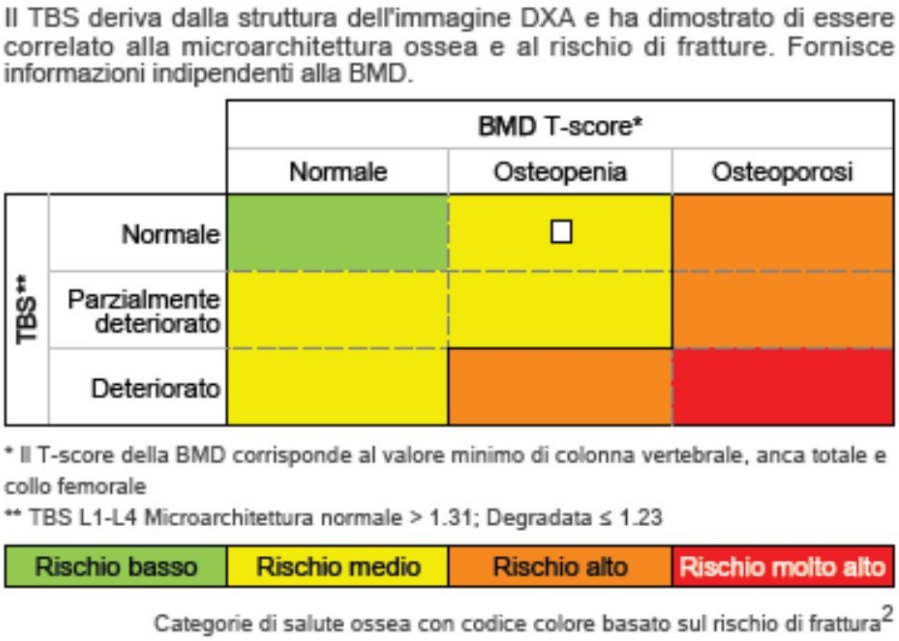
1. ETA': il TBS correla in maniera negativa con l'età. Dufor et al hanno riportato in una coorte di 5945 donne francesi un lineare decremento del 14,5% dei valori della TBS nella fascia di età compresa tra i 45 e gli 85 anni [113]. Una evidenza simile è stata mostrata in uno studio di 619 donne US caucasiche [114] e confermata anche in gruppi multinazionali composti da coorti canadesi, africane, americane, libanesi, Thai e giapponesi [115].

2. SESSO e PESO: dati in letteratura hanno dimostrato che l'aumentato spessore dei tessuti molli, come il tessuto adiposo, può artificialmente ridurre i valori del TBS, a causa della degradazione della qualità delle immagini DXA, cosa che potrebbe pertanto determinare una differenza nella valutazione nel sesso femminile e maschile proprio per la loro diversa distribuzione del tessuto adiposo, in particolare quello addominale più sviluppato di solito nel

sesso maschile [116]. La nuova versione dell'algoritmo TBS (version 2.x) è stata modificata proprio alla luce di queste differenze , tanto che la metodica può oggi essere usata in maniera indifferente negli uomini e nelle donne [117]; solo i soggetti con BMI <15 o > 37 kg/m^2 non possono essere sottoposti all'esame [118].

3. ARTROSI-PATOLOGIE OSSEE DEGENERATIVE: il dato TBS sembrerebbe essere non influenzato dalle degenerazioni sclerotiche quali artrosi e/o osteoartriti, condizioni si può dire endemiche nelle donne in età più avanzata. In un recente studio sono state valutate 1254 donne in post-menopausa nelle quali si confermava che il dato densitometrico era superiore in presenza di modifiche ossee degenerative mentre non vi erano correlazioni con il TBS [119].

4. SCOLIOSI: non esistono valori di TBS attendibili per chi soffre di scoliosi, pertanto l'utilizzo di questa metodica in questa categoria di pazienti non è raccomandata, anche se non viene precisato se anche i gradi più lievi di suddetta malformazione ossea possano inficiare i risultati [120].



Categorie di salute ossea con codice colore basato sul rischio di frattura[2]

2.3 IL PROCESSO DI VALUTAZIONE E VALIDAIZONE DEL TBS

In studi in vivo, nonostante si sia evidenziata una correlazione tra i parametri microarchitetturali ossei evidenziati alla TBS e alle metodiche di imaging ad alta risoluzione, la relazione è risultata debole. Amstrup et all ha esaminato 125 donne in post menopausa e ha trovato solo una debole correlazione tra gli indici della microarchitettura ossea ottenuti con la TBS e on HRpQTC [121]. La debolezza delle correlazioni trovate è giustificata in primis dalle grandi variabilità somatiche e cliniche dei pazienti che, come visto nel precedente paragrafo, possonodare vita ad ampie variazioni del TBS; successivamente dal fatto che la TBS non riesce a rilevare in maniera diretta la microarchitettura dell'osso; la DXA infatti ha un potere di risoluzione di mezzo millimetro, insufficiente per poter rilevare in maniera diretta la microarchitettura ossea; pertanto il Trabecolar Bone Score può essere considerato solo un buon indice qualitativo indiretto della microarchitettura ossea, in quanto rilevando la compromissione macroscopica della struttura ossea indirettamente ci dà informazioni sulla degradazione microscopica della stessa [112, 122].

2.4 APPLICAZIONE CLINICA DEL TBS

2.4.1 Il valore predittivo del TBS

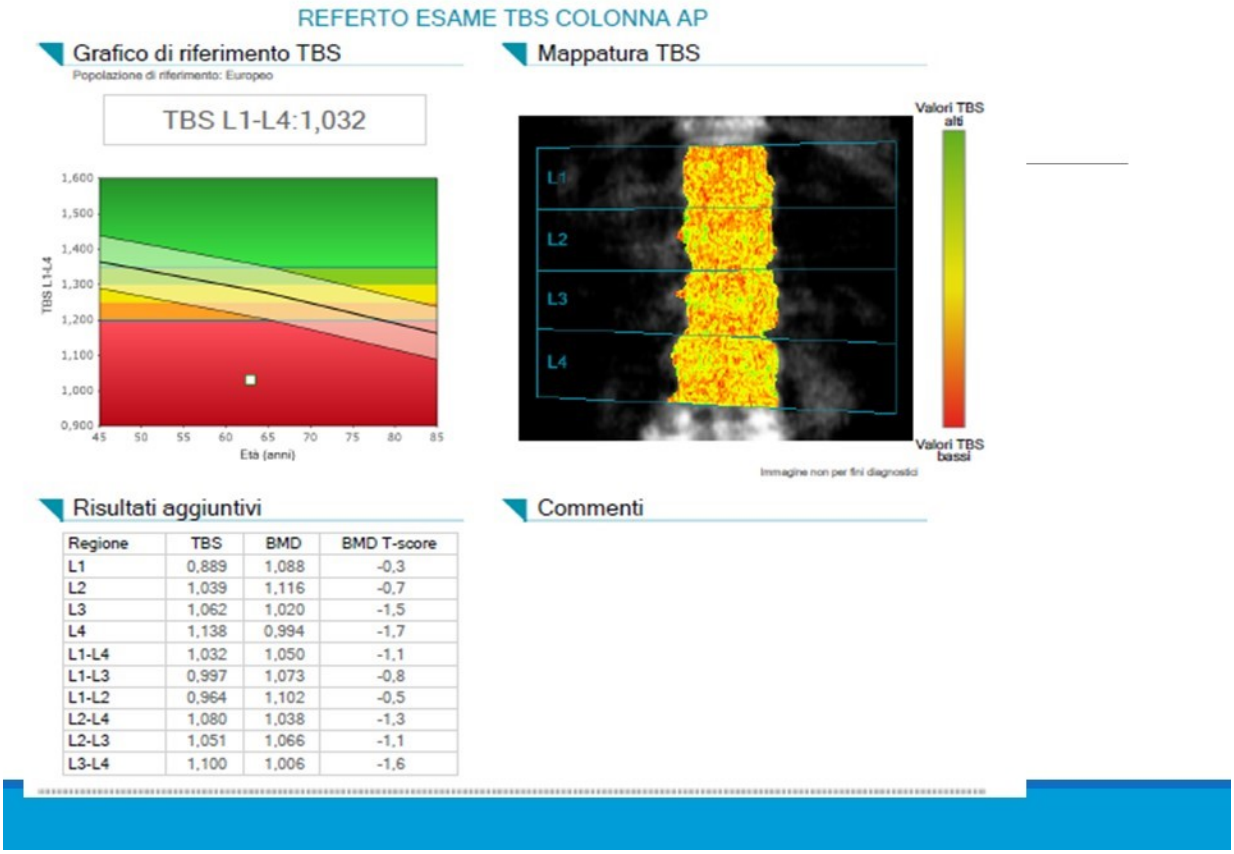
La diretta relazione tra TBS e fratture da fragilità è stata indagata, in donne in post-menopausa, in altrettanti studi trasversali e prospettici [111, 112].

Studi caso controllo retrospettici, effettuati in donne in post-menopausa con fratture vertebrali e non e con pregresse di femore, hanno mostrato come il TBS sia significativamente più basso

nei casi di pazienti con queste caratteristiche piuttosto che nei controlli. È stato inoltre dimostrato che sia il TBS che la BMD sono correlati con un maggiore rischio di fratture. Per di più la combinazione del dato densitometrico e del TBS risulta essere un miglior predittore delle fratture di vertebre piuttosto che la BMD vertebrale da sola [144].

Una recente meta-analisi ha esaminato il rapporto tra TBS e rischio fratturativo in 14 coorti internazionali di 17,809 soggetti (59% donne) e ha dimostrato, dopo aggiustamento per età, una significativa associazione tra TBS e fratture osteoporotiche in uomini e donne [145].L'associazione tra TBS e fratture rimane dunque salda dopo i dovuti aggiustamenti dei dati per età, composizione corporea e fratture prevalenti [146].

Tali dati supportano l'evidenza che la TBS in congiunzione con la BMD assicura una migliore stima del rischio di frattura, ma non solo [144]. Infatti dati preliminari mostrerebbero come lo studio del TBS se usato in combinazione con il FRAX (vedi paragrafo 1.6.4) ottimizza ulteriormente la stima del rischio di frattura al fine di effettuare la miglior decisione terapeutica in particolare nei soggetti con osteoporosi secondarie o osteopenia [147].



Regione	TBS	BMD	BMD T-score
L1	0,889	1,088	-0,3
L2	1,039	1,116	-0,7
L3	1,062	1,020	-1,5
L4	1,138	0,994	-1,7
L1-L4	1,032	1,050	-1,1
L1-L3	0,997	1,073	-0,8
L1-L2	0,964	1,102	-0,5
L2-L4	1,080	1,038	-1,3
L2-L3	1,051	1,066	-1,1
L3-L4	1,100	1,006	-1,6

Figura 2 Il TBS fornisce informazioni sula qualità dell'osso e qundi complementari rispetto alla densità ossea e può essere utilizzato come fattore di rischio clinico aggiuntivo per valutare la fragilità scheletrica in condizioni patologiche come diabete, artriti, spondiloartriti, iperparatiroidismo, ipogonadismo, insufficienza renale, uso prolungato di cortisonici.

2.4.2 Il ruolo del TBS per la valutazione della risposta terapeutica

Molteplici studi hanno indagato il ruolo della TBS nel monitorare la risposta dei pazienti ai trattamenti farmacologici.

Krieg et al ha confrontato i dati TBS e BMD di due gruppi di donne, il primo trattato con bifosfonati orali (534) e uno con placebo. Nel gruppo delle donne trattate si è osservato un aumento annuale della BMD del 1,86% ($p<0,02$) e del 0,2% della TBS ($p <0,001$). La correlazione tra BMD e TBS, anche se ridotta, è significativa sia nei soggetti trattati ($r=0.11$, $p < 0,001$) che nei non trattati ($r=0,18$, $p <0,001$) [148].

I risultati di un altro studio ha mostrato che donne in post menopausa dopo un anno dall'infusione di acido zoledronico presentavano un miglioramento della BMD del 2,71% ($p<0,001$) e del TBS del 2.41% ($p < 0,006$) , mentre il gruppo che assumeva placebo mostrava mostrava una riduzione sia della BMD che della TBS rispettivamente del 5,02% ($p<0,001$) e dello 0,52% ($p=0,298$) con una debole correlazione tra BMD e TBS [149].

Senn et al, hanno dimostrato invece un miglioramento della BMD del 7,6% e della TBS del 4,3% dopo due anni di terapia con teriparatide e della BMD del 4,3% e del TBS dello 0,3% dopo 2 anni di trattamento con ibandronato ($p < 0.0001$) [150].

Da questi emerge che il miglioramento della TBS dopo trattamento con farmaci anti-riassorbitivi è modesto e inferiore rispetto alla modifica della BMD anche se c'è da considerare il basso numero dei campioni esaminati se rapportato all'enorme numero di pazienti potenzialmente affetti da questa patologia [151].

Le modifiche della TBS sono dunque molto più modeste rispetto le corrispondenti modifiche della BMD e di conseguenza, allo stato attuale, l'utilità del TBS per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti rimane non del tutto chiara. La ISCD (International Society for Clinical Densitometry) si è addirittura pronunciata contro il suo uso nel monitoraggio l'efficacia della terapia con bisfosfonati.

2.4.3 TBS nell'osteoporosi secondarie

Il TBS è stato studiato in alcuni tipi di osteoporosi secondarie:

Diabete Mellito: Manitoba et al., tra le 29.407 donne oltre i 50 anni incluse nella sua vasta popolazione di studio, 2356 (8,1%) risultavano affette da diabete mellito. Sebbene nei soggetti diabetici la BMD sia risultata più alta in tutti i siti, il TBS è stato significativamente più basso sia nei soggetti obesi che non obesi. Dopo un periodo di follow up medio di 4.7 anni e dopo

aggiustamento per le covariate, il rischio di fratture osteoporotiche maggiori è stato del 49% più alto in donne con diabete che in quelle senza diabete. Mentre la BMD non è predittiva di fratture nella coorte diabetiche, il TBS si è rilevato un predittore di fratture indipendente dalla BMD e predice le fratture sia in donne con diabete che in quelle senza diabete [152].

Iperparatiroidismo primitivo: in uno studio di 73 donne in post menopausa con iperparatiroidismo primitivo e 74 donne sane di età comparabile, mentre la BMD vertebrale e del collo del femore risultavano simili tra i due gruppi, nei soggetti con iperparatirodismo primitivo è emerso un TBS significativamente più basso rispetto ai controlli. Nel gruppo con iperparatiroidismo primitivo, il TBS è stato significativamente più basso nei soggetti con fratture vertebrali alla radiografia, rispetto a quelli senza fratture vertebrali (rispettivamente 1,14 vs 1,22 $p<0,01$). Ad ulteriore conferma, soggetti con fratture non vertebrali hanno mostrato valori di TBS simili a quelli senza fratture non vertebrali [153].

Incidentaloma surrenalico e ipercortisolismo subclinico: uno studio su 102 pazienti con incidentaloma surrenalico (63 donne; 34 soggetti con ipercortisolismo subclinico) e 70 controlli (nei pazienti le fratture vertebrali sono state valutate con raggi x) riporta che: il TBS è più basso in soggetti con ipercortisolismo subclinico rispetto a quelli senza ipercortisolismo subclinico e rispetto ai controlli, come pure la BMD vertebrale lombare e femorale totale. Un sottogruppo di 40 pazienti è stato seguito per 24 mesi e il TBS si è mostrato capace di predire lo sviluppo di una nuova frattura anche dopo aggiustamento per BMD vertebrale lombare, BMI ed età [154].

Ipercortisolismo endogeno/esogeno: in 136 donne di età compresa tra 45 e 80 anni, trattate con glucocorticoidi per oltre un anno, rispetto ai soggetti normali di età confrontabile è stato

riscontrato un TBS inferiore del 4% p<0,0001, tuttavia la BMD tra i due gruppi è risultata confrontabile.

Insufficienza renale cronica e trapianto renale: preliminari studi longitudinali hanno messo in luce che la TBS in entrambe le popolazioni è associata a un aumento del rischio di frattura in maniera indipendente anche dopo aggiustamento per FRAX score e BMD [155, 156].

3. IL METABOLISMO OSSEO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN BLOCCO ORMONALE ADIUVANTE

3.1 CANCER TREATMENT INDUCED BONE LOSS (CTBIL)

Il delicato equilibrio metabolico osseo dei pazienti oncologici vede le terapie farmacologiche a cui il paziente deve sottoporsi, oltre ai problemi derivanti dalla patologia di base, allo stato infiammatorio generalizzato e alla conseguente immobilità che ne deriva, come i principali fattori determinanti una corretta omeostasi dell'apparato muscoleìo-scheletrico. È ormai noto che questi trattamenti siano così comunemente oggetto di rimaneggiamento osseo che è stata coniata una nuova "figura" eziopatogenetica del danno osseo relato a questo genere di trattamenti, definita "cancer treatment induced bone loss (CTIBL)" [https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.003]. Il blocco ormonale adiuvante rappresetna, come vedremo nei successivi paragrafi, il principale responsabile di questi processi patologici iatrogeni, ma non il solo [157].

Chemioterapia:

Tra i meccanismi osteopenizzanti dei principali agenti chemioterapici, spesso identificati in studi su animali, segnaliamo:

-COMPOSTI DERIVATI DAL PLATINO (in particolare il cisplatino): dopo aver agito a livello cellulare, si deposita sulla corteccia renale e provoca una tubulopatia che detetmina alterazioni elettrolitiche che determina una discreta riduzione- dell'attività osteoblastica

promossa dal PDGF. Sono inoltre riportate alterazioni con il metabolismo del PTH e dell'1-alfa idrossilasi [158].

-IPRITE O MOSTARDE AZOTATE: nefrotossicità con tubulopatia e conseguente alterazione elettrolitica che determina alterazioni del riassorbimento e secrezione di caclio e fosfati. Inoltre blocca la differenziazione degli osteoblasti e osteoclasti inibendo sia la neoformazione che il riassorbimento osseo [159, 160].

-DOXORUBICINA: comporta uno sbilanciamente del turnover osseo con aumento del riassorbimento osseo rispetto alla neoformazione [161].

-METHOTREXATE: va ad agire sugli osteoblasti determinandone ina riduzione della loro attività oltre che della loro proliferazione, sbilanciando l'equilibrio del turnover osseo a favore degli aventi di natura riassorbitiva [162].

Radioterapia

Contrariamente a quanto si possa pensare ha un effetto dannoso determinando una risposta distruttiva sull'osso causata da un'alterazione del rapporto deposizione-riassorbimento. Inoltre nei casi di irradiazione per concomitante complicazioni a livello ipofiario può determinare ipogonadismo e riduzione del GH associati ad alterazioni elettrolitiche [163].

Glucocorticoidi: come spiegato in precedenza, sono ormai fermamente noti gli effetti potenzialmente demolitivi esercitati da una terapia steroidea ad alte dosi sul metabolismo osseo [35, 36]

Targeted therapy (anticorpi diretti contro recettori tirosinchinasici)

Alcuni farmaci quali sorafenib, sunitinib, vandetanib, cabozantinib e gli inibitori di mTor gli studi sono ancora molto preliminari, ma tali terapie sembrerebbero avere un effetto positivo

sull’osso riducendo il riassorbimento osseo [164] a differenza di alcune molecole come l’Imatinib che sembrerebbe, secondo alcuni autori, avere un effetto ipocalciemizzante con conseguente stimolazione al rilascio di PTH che determina a sua volta un aumento del riassorbimento osseo.

3.2 METABOLISMO OSSEO IN DONNE CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN BLOCCO ORMONALE ADIUVANTE

Le pazienti con neoplasia mammaria presentano una condizione di particolare rischio fratturativo rispetto alle coetanee sane [165]. Circa il 60% delle donne che incorrono in una neoplasia mammaria hanno più di 60 anni ed una elevata percentuale sopravvive a lungo termine. La velocità di perdita di massa ossea è significativamente maggiore rispetto alle donne in menopausa fisiologica per l'effetto di una combinazione di molteplici fattori, spesso iatrogeni (menopausa indotta da chemioterapia, GnRH, inibitori dell'aromatasi) [166]. Inoltre andranno considerati altri fattori aggiuntivi indipendenti dalla neoplasia e dal suo trattamento come ad esempio l'ipovitaminosi D o patologie /terapie concomitanti che interferiscano sul metabolismo osseo (ad esempio i corticosteroidi).

3.2.1 La terapia nella fase premenopausale

L'approccio terapeutico corrente alla donna con carcinoma della mammella in premenopausa prevede chemioterapia, terapia ormonale adiuvante o entrambi (eventualmente associata a target therapy se indicata). Alcune di queste terapie possono indurre menopausa o specificatamente essere deputate a indurre un profondo stabile ipogonadismo tissutale. Ciò induce un'importante e accelerata perdita di massa ossea e rischio di frattura. La velocità di perdita, qualunque sia la modalità con cui viene indotto l'ipogonadismo, è molto superiore a quella provocata da inibitori dell'aromatasi nelle donne già in post-menopausale [167].

Come anticipato, è da segnalare che alte dosi di steroidi vengono associate ai cicli di chemioterpia aggiungendo un altro fattore osteopenizzante.

La soppressione ovarica con LHRH agonisti come il goserelin viene utilizzato in associazione con tamoxifene, ed oggi anche con inibitori dell'aromatasi in donne in premenopausa con carcinoma della mammella e recettori per estrogeni positivi. L'effetto comunque di una menopausa precoce si riflette sul rischio fratturativo sia a breve che a lungo termine [168]. La menopausa precoce costituisce uno dei principali determinanti non solo di frattura ma anche di mortalità [169, 170]. I fattori di rischio per frattura, indipendenti dalla BMD (terapia steroidea, familiarità per fratture di fragilità, fratture prevalenti, fumo, alcol etc) sono validati per le donne in post-menopausa, anche se ragionevolmente possono costituire un ovvio fattore di rischio aggiuntivo anche in questa popolazione. Lo stesso algoritmo FRAX per il calcolo del rischio assoluto a 10 anni per frattura, oltre a non prevedere tra i fattori di rischio la terapia adiuvante ormonale o la menopausa precoce, non è applicabile in questa specifica popolazione. La BMD (oltre a non essere in genere eseguita in queste donne) presenta dei limiti interpretativi. Innanzitutto sembra che sia la velocità di perdita, tra le più elevate in questo setting di pazienti, più che il valore assoluto di BMD, che si correli indipendentemente al rischio fratturavo [171, 172], anche se l'associazione non è ancora ben definita [173]. A supporto del fatto che sia l'elevata velocità di perdita che induca il rischio fratturativo vi è l'associazione tra gli elevati livelli di turnover osseo, che è il determinante della velocità di perdita, e le fratture e come sia la soppressione del turnover osseo che spiega buona parte dell'effetto anti-fratturativo dei bifosfonati e denosumab [174]. Il FRAX o altri algoritmi non prevedono nè la velocità di perdita di BMD nè il parametro di turnover osseo per la stima del rischio. Infine va considerato che poiché si tratta di donne di età media inferiore a 50 anni, non va utilizzato il T-score ma lo Z-score, ovvero il numero di SD rispetto ai soggetti sani di pari età [175]. La stessa associazione tra T-score o Z-score e frattura in questa popolazione di donne non è ben definita.

3.2.2 La terapia nella fase postmenopausale

Numerosi studi hanno dimostrato che entrambe l'impiego di farmaci inibitori dell'aromatasi aumenta la perdita di massa ossea e il rischio di fratture atraumatiche. Lo studio ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) [176] ha comparato 5 anni di terapia con una combinazione di farmaci inibitori dell'aromatasi con 5 anni di solo tamoxifene. L'incidenza fratturativa è risultata significativamente aumentata nel primo gruppo (11% contro 7,7%; P<0,0001). Lo studio BIG 1-98 (Breast International Group 1-98) [177] ha comparato letrozolo e tamoxifene, rilevando dopo 26 mesi di follow up, un'incidenza fratturativa significativamente superiore nelle pazienti trattate con letrozolo (5,7% verso 4%; P<0,0001). Non a caso, la percentuale risultante di fratture nei pazienti che assumevano anastrozolo nello studio ATAC è quasi due volte superiore a quella registrata nel gruppo di controllo costituito da donne sane in postmenopausa correlabili per età affette da osteopenia. Alla sospensione del trattamento con anastrazolo vi è un trend in diminuzione della frequenza di fratture [178]. Nello studio IES (Intergroup Exemestane Study) [179] le pazienti venivano randomizzate in due gruppi. Nel primo gruppo le pazienti venivano messe in terapia con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia con tamoxifene, nel secondo gruppo proseguivano il trattamento con tamoxifene. Dopo 56 mesi di osservazione l'incidenza fratturativa del primo gruppo era significativamente superiore a quella del secondo gruppo (7% verso 4,9%; P=0,003).

Da questi studi si desume chiaramente che, come ampiamente dimostrato, gli inibitori dell'aromatasi, sia steroidei che non steroidei espongono le pazienti ad una significativa perdita di massa ossea e aumentano il rischio fratturativo, motivi per cui può giustificarsi il ricorso ad un intervento per limitare il riassorbimento della matrice ossea. Va infine segnalato che la valutazione delle fratture in tutti gli studi sopra citati è relativa alle fratture cliniche, soprattutto

non-vertebrali, non riportate come endpoint ma rilevate come avventi avversi;è dunque probabile che la reale incidenza fratturativa sia sottostimata.

3.3 IL TRATTAMENTO DELLA CTIBL NELLA DONNA SOTTOPOSTA A TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Nella CTIBL è possibile attuare due strategie terapeutiche:

1) un intervento "primario - preventivo" nel quale si vada a contenere quanto più possibile il rischio di una prima frattura in pazienti a rischio per tali eventi traumatici e che sono in procinto di essere sottoposti a terapia con farmaci appartenenti alla categoria degli inibitori dell'aromatasi

2) un intervento che, a differenza del precedente, agisce in maniera secondaria ovvero limitando la possibile insorgenza di una successiva frattura in pazienti francamente osteoporotici, che siano già in terapia con inibitori dell'aromatasi o GnRH e che abbiano già riportato eventi fratturative legati alla CTIBL [180].

I farmaci impiegati per questo tipo di trattamenti non differiscono da quelli utilizzati per il trattamento delle forme più comuni di osteoporosi come quella di tipo I o II. I principali protagonisti della risposta terapeutica offribile ai pazienti possono essere raggruppati in due grandi categorie: gli inibitori del riassorbimento osseo, che agiscono prevalentemente inibendo l'attività osteoclastica (amino-bisfosfonati, estrogeni, SERM e denosumba) e i cosiddetti anabolici, che stimolano la neoformazione agendo sugli osteoblasti (teriparatide e PTH 1-84).

In alcuni casi, determinati principi attivi, come per esempio il ranelato di stronzio agiscono con un meccanismo d'azione "duplice" che in parte stimola gli osteoblasti ed in parte va ad inibire gli osteoclasti. Per tutti questi farmaci l'indicazione all'utilizzo in questo setting di pazienti si deve basare sulla dimostrata sicurezza e efficacia nel ridurre il rischio fratturativo. I bisfosfonati se utilizzati con l'indicazione della prevenzione primaria delle fratture sono rimborsabili dal SSN secondo i criteri della Nota AIFA 79 (revisione 2015) [180].

A proposito del ranelato di stronzio tuttora non risultano esperienze significative che ne testimonino il beneficio terapuetico in pazienti con neoplasia della mammella o oltre forme di neoplasia; anche in virtù del fatto che il meccanismo d'azione non risulta ancora del tutto chiaro non ne viene ancora indicato l'impiego in questo campo. I farmaci anabolizzanti come il PTH ed il teriparatide, stimolando il turnover osseo sono controindicati in corso di neoplasia.

Gli amino-bisfosfonati sin dal momento della loro entrata sul mercato hanno sempre rappresentato un punto fermo nel trattamento dell'osteoporosi e più in generale delle malattie con elevata attività riassorbitiva. Statisticamente risultano essere i farmaci che riducono maggiormente il rischio fratturativo in pazienti affetti da osteoporosi e risultano i farmaci di prima scelta in quasi tutti i pazienti soggetti a perdita di massa ossea di natura iatrogena (CTIBL) [181]. Dal punto di vista del meccanismo d'azione, essi rallentano il turnover osseo andando a limitare soprattutto le funzioni di riassorbimento ed arginando la perdita di massa ossea. Sono pertanto in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture, che rappresenta l'unico evento clinicamente rilevante dell'osteoporosi [180, 182, 183].

Il Denosumab è un farmaco di recente introduzione ed impiego nel trattamento dell'osteoporosi. Si tratta di un anticorpo monoclonale umano che è diretto contro RANKL, limitanto dunque l'azione di questa citochina con il suo recettore posto sulla membrana degli osteoclasti e dunque inibendone l'attivazione. Da un punto di vista clinico-terapuetico questa molecola agisce sul

turnover osseo molto più velocemente e rapidamente dei bisfosfonati. Di contro, l'effetto sull'osso risulta essere molto meno duraturo alla sospensione del trattamento.

Anche nella recente revisione delle linee guida ESMO gli aminobisfosfonati ed il denosumab rappresentano la strategia d'attacco nella prevenzione e trattamento della perdita di massa ossea e risultano inoltre raccomandati sia nelle donne con menopausa prematura secondaria a chemioterapia sia in donne in postmenopausa trattate con inibitori dell'aromatasi [182-187].

3.3.1 I farmaci con meccanismo antiriassorbitivo

Gli aminobisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) sono efficaci nel ridurre il rischio di fratture vertebrali (riduzione del 50% circa) e non vertebrali (riduzione del 25-30%) nelle donne con osteoporosi postmenopausale. Essi rappresentano le migliori risorse oggi disponibili per questo obiettivo e non vi sono motivi fondati per ritenere, da un punto di vista biologico, che vi siano differenze tra l'osteoporosi postmenopausale e quella delle donne con carcinoma della mammella, e che dunque queste molecole possano rivelarsi inefficace nel trattamento della stessa patologia in questo subset di popolazione. A conferma di ciò le sostanze efficaci nel ridurre il rischio fratturativo nell'osteoporosi postmenopausale, come il risedronato, alendronato ed ibandronato, hanno ampiamente dimostrato una pari efficacia sul mantenimento della BMD in donne sottoposte a trattamento con inibitori dell'aromatasi. Il riferimento alla BMD nasce dal fatto che rappresenti il dato più "oggettivabile" riconosciuto dalle agenzie regolatorie (EMEA, FDA) per essere utilizzata nelle case series in modo da paragonare l'efficacia dei trattamenti [188-191]

Il farmaco studiato in maniera più esaustiva è l'acido zoledronico. Nei tre studi Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trials (Z-Fast/ZO-Fast/E-ZOFast) circa 1700 donne in post-menopausa e contemporaneamente in terapia con letrozolo, con BMD normale o > -2 Tscore, sono state

randomizzate per ricevere un trattamento con zalendronato 4 mg ogni 6 mesi fin dall'inizio o dopo che il T-score fosse sceso sotto -2, o dopo una frattura [192]. Le donne trattate up-front con acido zoledronico hanno dimostrato un significativo incremento della BMD sia a livello vertebrale che femorale, mentre quelle trattate solo dopo il riscontro o di una frattura o di una significativa perdita di BMD mostravano una ridotta BMD solamente a livello dei siti di frattura. Analogamente a quanto detto per i bisfosfonati, il denosumab è stato registrato da EMA e FDA per la riduzione del rischio fratturativo nell'osteoprosi post-menopausale in quanto in grado di ridurre significativamente le fratture vertebrali. In tutte le serie in cui l'impiego del denosumab è stato valutato in pazienti con osteoporosi, ha sempre dimostrato una efficace attività anti-fratturativa rispetto al placebo. Il denosumab è inoltre stato studiato non solo nella prevenzione della CTIBL ma anche delle fratture cliniche e vertebrale nelle donne che assumevano trattamento con inibitori dell'aromatasi. Attualmente è l'unico farmaco anti-riassorbitivo ad avere dati diretti di attività anti-fratturativa in questo specifico setting di pazienti dimostrando in diversi studi un solido incrememto della BMD rispetto ai gruppi di controllo con placebo, anche nei casi di terapia a lingo termine.

3.3.2 I farmaci antiriassorbitivi in donne in fase premenopausale

Analogamente a quanto visto in donne in fase postmenopausale, i bisfosfnati hanno dimostrato una ottima efficacia nel trattamento antiriassorbitivo in diversi gruppi di studio composti da donne in premenopausa. In uno dei più affermati studi relativo a questo subset di pazienti, nelle donne non trattate con acido zoledronico vi era una sostanziale perdita di massa ossea con una riduzione a 3 anni del 16% con anastrozolo e del 8% con tamoxifene. Il trattamento preventivo con ac zoledronico ha determinato in entrambi i gruppi una prevenzione della perdita. Lo studio non aveva come end point l'incidenza fratturativa [193]. Inoltre, nelle pazienti randomizzate a

ricevere ac zoledronico si osservava (end point primario dello studio) un aumento della sopravvivenza [193]. Questi dati, analogamente a quelli riportati nello studio CALGB indicano come un trattamento con un inibitore del riassorbimento osseo sia significativamente più utile se iniziato in concomitanza con la chemioterapia e/o la terapia ormonale adiuvante piuttosto che dopo aver documentato una frattura o una significativa riduzione della BMD.

È bene tutta via ricordare come alcuni studi abbiano messo in luce il fatto che i vari principi attivi appartenenti alla classe dei bisfosfonati non siano tutti parimenti efficaci. È stata infatti dimostrata la maggiore efficacia a parità di dosaggio di alcune molecole rispetto ad altre, come dimostrato in un recente studio dove il risedronato veniva somministrato alle pazienti con dosaggio di 35 mg/settimana (dose efficace nell'osteoporosi post-menopausale). A questo dosaggio non venivano evidenziate sostanziali differenze nella perdita di massa ossea rispetto al placebo, indicando che alcune tipologie di bifosfonati richiedano dosaggi superiori a quelli risultati utili nelle donne in post-menopausa [194].

3.3.3 Come decidere l'inizo del trattamento antiriassorbitivo

Prima di iniziare un trattamento antiriassorbitivo andranno indagati tutti i fattori di rischio che concorrono alla realizzazione del rischio fratturativo. In tutti i pazienti viene eseguito un bilancio dell'intake alimentare di calcio e della vitamina. Verrà effettuata successivamente una valuitazione "basale" riguardo la possibile presenza di fratture (asintomatiche) nei più comuni distretti oggetto di queste alterazioni.

Per evitare che le pazienti in menopausa precoce si trovino di fronte ad una "CTIBL" secondaria al trattamento chemioterapico o a seguito del trattamento con GnRH è un'indicazione all'esecuzione della densitometria DXA e rappresenta un fattore di rischio indipendente per frattura [180, 182]. Questo concetto è sottolineato anche nelle recenti linee guida ESMO [187].

Non va dimentica inoltre che un'elevata percentuale di donne in post-menopausa sottoposte a tererapia con inibitori dell'aromatasi presentano già fattori di rischio per frattura che esulano totalmente dalla patologia neoplastica ed in alcuni casi possono già presentare osteoporosi e fratture.

Il momento per iniziare il trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture ad essa correlate non è univocamente definito a livello internazionale. In considerazione dei benefici e dell'importanza del trattamento con AI, la decisione di instaurare un trattamento di questo genere non deve esser condizionata dalla situazione scheletrica.

Nel tempo si è arravati ad un livello sempre più conservativo di BMD, fino a considerare livelli molto vicini alla norma, soprattutto se sono presenti altri fattori di rischio indipendenti.

Le linee guida ESMO pongono un cut-of di massa ossea pari a T score >-2 o della presenza i due fattori di rischio o di un fattore di rischio e T-score >-1.5. (23,25,28). Per le donne in premenopausa il T-score non è utilizzabile ed è più appropriato lo Z-score. Uno Z-score > -1 o una velocità di perdita > 5% viene considerato un criterio per iniziare il trattamento con inibitori del riassorbimento osseo [195].

In Italia, si è soliti avviare un trattamento con gli anti-riassorbitivi con inibitori dell'aromatasi nel momento in cui comincia la terapia ormonale o ci si avvia verso la menopausa successiva alla stessa. Le linee guida SIOMMMS e AIOM mettono in luce l'assenza di una soglia di T-score che sia validata ed univoca in questo setting di pazienti. La terapia ormonale con tamoxifene, soprattutto nelle donne giovani (in pre-menopausa alla diagnosi del K della mammella) non va considerata sicura per la bone health e si consiglia un atteggiamento terapeutico come per gli altri inibitori dell'aromatasi.

3.3.4 La giusta durata del trattamento antiriassorbitivo

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nell'osteoporosi di donne con carcinoma della mammella non può essere definita in maniera univoca, soprattutto se si pensa che queste terapie siano "tailorizzate" sulle specifiche di ogni paziente. Quello che è certo è che l'efficacia anti-fratturativa con amino-bisfosfonati si ottiene entro un anno di trattamento ed ancora più velocemente con l'impeigo di denosumab mantenendosi per tutta la durata della terapia [196].

In quasi tutti i casi, specie, nelle donne con carcinoma dalla mammella, si ritiene opportuno affiancare la terapia con farmaci antiriassorbitivi alla terapia ormonale almeno per tutta la durata di quest'ultima. Questa condotta scaturisce dal fatto che in diversi studi è stato dimostrato che nei pazienti in trattamento con queste categorie di farmaci il numero delle fratture apparentemente si riduce e che la massa ossea sembra possa essere recuperata, grazie agli effetti positivi sul turnover osseo. Va considerato che la durata dell'effetto anti-fratturativo dei bisfosfonati si estende oltre il periodo di reale assunzione del farmaco ma nonostante ciò esistono dati a favore del fatto che nel decennio successivo all'arresto della terapia ormonale adiuvante il rischio fratturativo si mantenga elevato e superiore al corrispettivo delle coetanee sane. Come esposto in precedenza, la persistenza dell'effetto antiriassorbitivo varia in base al farmaco: è consistente per alendronato e zoledronato, piuttosto breve per risedronato e ibandronato, e sostanzialmente assente per denosumab [197].

A proprosito di questa molecola va sottlineato il fatto che al termine della terapia si registra un effetto rebound del turn over osseo che aumenta in maniera significativa e comporta una rapida perdita quota di massa ossea che era stata "acquisita" grazie al trattamento stesso. In alcuni casi è opportuno effettuare una sorta di "shift" verso altri farmaci (ad esempio bisfosfonati) affinchè il guadagno di massa ossea non vada pressochè completamente dissipato [198].

Si ritiene che le pazienti con multipli fattori di rischio e, conseguentemente, un elevato rischio fratturativo rappresentino la popolazione che possa maggiormente far tesoro di questo “shift” terapeutico. Di sicuro la terapia suppletiva a base di calcio e Vitamina D, così comeun monitoraggio laboratoristico, andranno accompagnate alla storia clinica delle pazienti durante e dopo il trattamento con farmaci antiriassorbitivi.

3.3.5 La situazione legislativa in italia

Contrariamente a quanto provato, tuttora nessun farmaco anti-riassorbitivo è stato ancora registrato con l’indicazione specifica della prevenzione dell’osteoporosi indotta da inibitori dell’aromatasi o da soppressione ovarica e quindi sostanzialmente con una indicazione per CTIBL. Su questo dibattuto tema, relativamente al denosumab, l’EMA si è espressa equiparando la situazione delle donne in trattamento con terapia ormonale adiuvante ai quadri postmenopausali, decretando che non sia necessaria un’apposita indicazione. Per l’osteoporosi è stato invece registrato il denosumab, con posologia di 60 mg s.c. ogni 6 mesi. La rimborsabilità risulta legata alla nota AIFA 79, recentemente rivisitata, che regola appunto la rimborsabilità dei farmaci per la prevenzione delle fratture da osteoporosi. La rimborsabilità dei suddetti farmaci è ovviamente prevista per tutta la durata del trattamento con terapia ormonale adiuvante (Nota 79 gazzetta ufficiale 20.5. 2015 n.115), ma non oltre [88].

Tuttavia esistono ancora dei buchi legislativi in cui è necessario operare con maggiore attenzione negli anni avvenire. Giovani donne che vanno in menopausa per effetto della chemioterapia, ma che non necessitano di terapia ormonale adiuvante, non rientrano in una specifica categoria di rimborsabilità pur potendo chiaramente necessitare di trattamento antiriassorbitivo. Ad oggi, per ottenere l’accesso alla rimborsabilità attraverso la revisionata

nota 79 dovranno comunque rientrare nei medesimi criteri d'inclusione validi anche per l'osteoporosi postmenopausale.

4 PARTE SPERIMENTALE

4.1 Background

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente nella popolazione femminile, e presenta come importante fattore di rischio l'esposizione dei recettori degli estrogeni. Circa 2/3 delle neoplasie mammarie presenta positività per i recettori ormonali per estrogeni, estrone ed estradiolo.

Data la sua elevata incidenza, è importante l'identificazione di un'adeguata terapia e l'inquadramento di eventuali effetti collaterali della stessa.

In caso di positivà ai recettori ormonali, secondo le attuali linee guida, c'è indicazione all'ormonoterapia, una terapia di deprivazione estrogenica, che ha il fine di inibire l'azione di questi ormoni, stimolanti la sopravvivenza e la crescita delle cellule neoplastiche.

Questi ormoni, tuttavia, assumono un ruolo chiave nel metabolismo del tessuto osseo e un loro diminuito livello, correlato come nel caso della terapia con inibitori della aromatasi, a situazioni iatrogene, comporta un'accellerazione della perdita di massa ossea.

La deprivazione estrogenica comporta un'aumentata fragilità e di conseguenza un aumentato rischio di frattura.

Per la cura delle donne con carcinoma mammario, oggi è indicato l'utilizzo degi inibitori della aromatasi, in quanto successivamente alla menopausa (che può essere spontanea o indotta) la produzione di estrogeni è correlata all'enzima aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni.

L’osteoporosi si configura come l’effetto collaterale più importante di questi farmaci, occorre perciò monitorare lo stato di salute dell’osso con la MOC per valutare la necessita di intraprendere una terapia con bifosfonati e denosumab.

Nonostante sia noto l’effetto negativo a livello del tessuto osseo in seguito al loro utilizzo, non è stata definita l’entità del rischio che ne deriva, ciò impedisce di definire una terapia universalmente riconosciuta come valida, di delineare il tipo di dosaggio nonché i tempi di somministrazione.

Le strategie per contrastare l’osteoporosi prevedono di adottare delle misure quotidiane, quindi una terapia non farmacologica: cessazione dell’abitudine tabagica, il ridotto consumo di alcool, una costante attività fisica ed eventuali supplementazioni di calcio e fosforo, tuttavia spesso è necessaria anche la terapia farmacologica antiriassorbitiva.

Il supplemento famracologico in queste pazienti, può prescidere dai dati densitometrici rilevati dalla moc, bisogna infatti valutare ulteriori fattori di rischio quali:la familiarità per fratture maggiori, una terapia steroidea cronica, il consumo di alcol, il tabagismo, pregresse fratture di femore o vertebrali.

4.2 Scopo del Lavoro

1 Valutare l’impatto della terapia anti-riassorbitiva a livello del metabolismo osseo, sui paramentri densitometrici, TBS e rischio di frattura, su pazienti affette da carcinoma mammario ed in terapia con inibitori dell’aromatasi rispetto a chi non effettua terapia**.**

2. Confrontare l’effetto della terapia con bifosfonati o denosumab sui parametri del metabolismo osseo, della massa e del TBS nelle pazienti affette da carcinoma mammario e trattate sia con inibitori dell’aromatasi che con terapia anti-riassorbitiva

4.3 Materiali e metodi

Lo studio presentato è uno studio di tipo retrospettivo, trasversale, caso-controllo condotto dalla Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Umberto I di Ancona. Coinvolge 721 donne di etnia caucasica, valutate nell'ambulatorio dell'osteoporosi nel periodo 2014-2019, in terapia con inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo ed exemestane, tamoxifene) per carcinoma della mammella primitivo positivo ai recettori degli estrogeni e/o progesterone osservate per un tempo medio 3,1 ± 2,2 anni presso la nostra clinica.

Sono state escluse, nella valutazione tutte le pazienti che avevano utilizzato il ranelato di stronzio ed acido zoledronico e le pazienti la cui storia clinica non era nota.

Dalla corte iniziale di 721 donne, il dato della densitometria ossea è stato ottenuto in 581 pazienti di queste, dato che le restanti avevano gia effettuato esami di densitometria ossea Moc) presso altre sedi.

Le valutazioni effettuate nello studio hanno coinvolto la massa ossea con densitometria DXA, la microarchitettura ossea mediante trabecular bone score (TBS) e la valutazione ematica di calcio, fosforo, creatinina, PTH, CTX, creatinin, fosfatasi alcalina osse (ALP) e la vitamina D all'inizio e al termine del periodo di osservazione

4.3.1 Parametri antropometrici

È stato calcolato il Body Mass Index utilizzando la formula peso (kg)/altezza (cm2) e valutando il peso corporeo senza scarpe e con vestiario leggero. L'interpretazione del BMI è stata fatta seguendo le indicazioni dell'OMS.~~ta~~

I fattori di rischio sono stati individuati attraverso l'analisi dei referti presenti nel database della clinica.

Sono state prese in considerazione anche l'età del paziente nel momento del primo contatto con la clinica, età della menopausa (iatrogena o spontanea), la familiarità per fratture di femore, pregresse fratture femorali o vertebrali, l'abitudine tabagica, il consumo di alcol nella misura di più di tre unità al giorno, l'utilizzo di cortisonici in modo cronico (5mg/die di prednisone per 3 mesi.

4.3.2 Parametri biochimici

Sono stati presi in considerazione dati di laboratorio relativi ad esami ematici eseguiti all'interno del laboratorio centrale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Umberto I di Ancona ai quali sono stati poi aggiunti i dati relativi ad altri esami effettuati invece presso altri nosocomi o laboratori della Regione Marche.

Si è data particolare importanza ai valori relativi a: calcio sierico, fosforo sierico, PTH, fosfatasi alcalina ossea, 25-OH-vitamina D, creatinina e telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 (CTX).

In particolare il valore della fosfatasi alcalina ossea è stato considerato come un marker indicante apposizione ossea, il CTX come marker di turnover osseo e quindi di riassorbimento. Entrambi sono stati dosati mediante un prelievo mattutino analizzato con immunodosaggio in elettrochemiluminescenza. I restanti paramentri sono invece stati determinati mediante procedure standard.

4.3.3 Parametri strutturali

Lo studio della massa ossea è stato effettuato a livello del rachide lombare, di L1-L4 prendendo in considerazione tutte le vertebre sane ed intatte, escludendo quelle fratturate e deformate ed a

livello del femore sinistro mediante Dual Energy X-ray Absorbpiometry (DXA) utilizzando il densitometro Lunar Prodigy (GE Healthcare, Madison, WI, USA). Il software utilizzato è stato il Lunar Prodigy Encore 2007 versione 11.4.

Il BMD è stato espresso come gr/cm2, il T-score come deviazioni standard (DS).

Per la valutazione della massa ossea sono stati considerati i criteri WHO: T-score maggiore di -1 DS per la normale mineralizzazione ossea, T-score tra -1 e -2,5 DS per l'osteopenia e valori T-score inferiori a -2,5 DS per osteoporosi franca.

La microstruttura ossea è stata studiata nei medesimi siti scheletrici della BMD vertebrale mediante il TBS iNsight (v. 2.1.0.0, Med-Imaps, Pessac). I valori di trabecular bone score sono stati valutati secondo due terzili: valori di TBS>1,350 indicano un osso trabecolare qualitativamente normale, valori di TBS tra 1,200 e 1,350 indicano un osso parzialmente degradato e valori inferiori a 1,200 appartengono ad un osso fortemente degradato.

4.3.4 Analisi Statistica

L'analisi è stata effettuata utilizzando la versione Starview 4.1 Software di Windows (Abacus Concepts Inc., Berkley, CA, USA). Nell'analisi descrittiva delle variabili non continue in studio sono state espresse come numero percentuale a differenza di quelle continue che sono invece state presentate come medie (DS) quando distribuite normalmente e come mediane quando non distribuite normalmente. Per verificare la distribuzione delle variabili continue è stato utilizzato il test di Saphiro-Wilk. Le differenze tra i due gruppi sono state valutate con il test t di student per tutti i campioni non appaiati o con il test di Wilcoxon per confrontare i datri assoluti delle variabili distribuite non normalmente. Per studiare la correlazione tra i vari parametri è stata eseguita una regressione lineare semplice e multipla. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato usato per analizzare le correlazioni tra le variazioni della BMD vertebrale e il TBS: una $p<0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

4.4 Risultati

Caratteristiche basali

Le caratteristiche cliniche e i fattori di rischio delle donne in terapia con inibitori delle aromatasi sono riportati in tabella 1. Nella tabella 2 invece è stata stratificata la popolazione in base ai valori di TBS e al T score al basale.

Le pazienti con carcinoma della mammella considerate nello studio, avevano un'età media di 60 anni, la menopausa è avvenuta in media a 48 anni, spontaneamente nel 61% dei casi

Le donne presentano in media un BMI medio di 25.

Per quanto i fattori di rischio: un'abitudine tabagica è presente nell'8 % della popolazione analizzata, mentre solo il 2% fa uso di alcolici.

L'8% di queste donne presenta familiarità per fratture maggiori, e il 2% è in trattamento con terapia steroidea cronica.

Al basale le pazienti presentavano nell'1,2% pregresse fratture di femore, nel 12% pregresse fratture vertebrali.

Le 548 pazienti in cui è stata effettuata la valutazione densitometrica presso il nostro centro effettuavano la seguente terapia antiriassorbitiva: 243 pazienti hanno assunto bifosfonati, 135 pazienti hanno fatto uso di denosumab, mentre 160 pazienti non hanno assunto alcun farmaco.

Nella popolazione analizzata, il TBS, risulta degradato nel 59% dei casi, mentre nel 30 % risulta parzialmente degradato e normale solo nel 10,8% dei casi.

Se consideriamo il Tscore, valutato con la densitometria DXA, risulta nella norma nel 26,9% dei casi, nel 52% dei casi i pazienti risultano osteopenici, circa il 22% dei pazienti risulta oltre la soglia di osteoporosi.

Analisi all'interno dei gruppi

1 Donne con carcinoma della mammella in terapia con soli inibitori delle aromatasi

Sulla base della tabella 3 è possibile evidenziare che, le donne in sola terapia con inibitori delle aromatasi, presentavano un TBS normale solo nel 18,3% dei casi, parzialmente degradato nel 31% dei casi e degradato nel 50,6% dei casi.

Nelle stesse pazienti è possibile osservare un T score nella norma solo nel 39,4% dei casi, un'osteopenia nel 51,9 % dei casi e una vera e propria osteoporosi solo nell'8,7% dei casi

Si è inoltre osservato che, la terapia con inibitori delle aromatasi, in assenza di terapia antiriassorbitiva, è stata causa di un peggioramento della BMD con un p value significativo,

in aggiunta, anche il parametro TBS, che riflette la qualità della microarchitettura trabecolare ossea, è risultato, significativamente degradato nelle donne in terapia con antiestrogeni, con una variazione significativa ($p<0,05$), rispetto al dato basale.

Il T SCORE e quindi la densità ossea di questi pazienti risulta ridotto con un p value $<0,05$.

.

2 Donne con carcinoma della mammella in terapia con inibitori delle aromatasi e terapia antiriassorbitiva

Confronto delle terapie antiriassorbitive

Al termine dell'osservazione, (tabella 4) nelle donne che assumevano terapia antiriassorbitiva (bifosfonati o denosumab), in associazione agli inibitori delle aromatasi si è rilevato che la BMD L1L4 e il T-score risultavano inalterati rispetto al basale.

Sempre in (tabella 4,) è possibile evidenziare che sia in assenza di terapia, sia in caso di terapia con bifosfonati, queste donne hanno riportato una riduzione significativa del TBS, che invece è risultato non ridotto in caso di terapia con denosumab.

Per quanto riguarda i **markers biochimici** (Tabella 5), i livelli di vitamina D risultano nella norma in tutti soggetti analizzati con valori di vitamina D al follow-up aumentati in modo significativo; il CTX sierico, un marker di riassorbimento osseo, è risultato significativamente ridotto al follow-up in tutte le pazienti che effettuavano terapia anti-rissorbitiva, indipendentemente dal tipo di farmaco.

Nessuna variazione per gli altri parametri biochimici considerati.

Inoltre si è evidenziato che la terapia con bisfosfonati riduce il valore del CTX sierico, rispetto al basale ma in misura minore rispetto al denosumab, che possiede un'attività anti-riassorbitiva più potente, determinando nella maggior parte dei pazienti una soppressione del CTX sierico molto marcata (< 0,100 ng/ml). I valori del PTH e calcio non variano al follow-up rispetto al basale e in rapporto alla terapia antiriassorbitiva o assenza di terapia (Tabella 6).

La valutazione dell'efficacia farmacologica anti-riassorbitiva valutata tramite CTX, stratificando i valori del CTX ≤300 pg/ml o > 300 pg/ml ottenuti al follow-up, ha mostrato una differenza significativa per i CTX tra i due gruppi (Tabella 7 e figura 1).

I pazienti appartenenti al gruppo CTX ≤300 pg/ml presentano in media un CTX di 183±137 pg /ml mentre i pazienti che hanno valori di CTX > 300 pg/ml possiedono in media un CTX di 532±224 pg /ml.

Nella tabella 8 sono riportati i valori dei CTX suddivisi nei due gruppi, CTX ≤300 pg/ml o >300 pg/ml stratificati per la terapia anti-riassorbitiva o assenza di terapia al basale e follow-up.

Come di può vedere dalla tabella solo il 49% delle pazienti in terapia con bifosfonati hanno valori medi di CTX ≤300 pg/ml, pari a 194±76,3 pg/ml, mentre il 51% delle pazienti hanno valori medi di CTX pari a 541±184,5 pg/ml.

La differenza tra i due gruppi appare significativa.

Nel gruppo denosumab al contrario, il 70% delle pazienti hanno valori di CTX pari a 112±74,1 pg/ml, mentre solo il 30% delle pazienti ha valori di CTX > di 300 pg/ml, con valore medio poco al di sopra di tale parametro 329,6±213,7 pg/ml.

Le pazienti che non effettuano terapia antiriassorbitiva hanno per il 97% dei casi valori di CTX molto elevati e al di sopra dei 300 pg/ml.

Nella figura 2 sono rappresentati i valori dei CTX in rapporto alla terapia e suddivivi in ≤300 pg/ml o >300 pg/ml.

Tabella 1 Caratteristiche cliniche e fattori di rischio delle pazienti con carcinoma della mammella in terapia con inibitori dell'aromatasi

	CARCINOMA MAMMELLA
NUMERO	721
ETA' (anni)	60 ± 11,9
BMI kg/m^2	24,9 ± 4,7
ETA' MENOPAUSA (anni)	48,4 ± 5,3
MENOPAUSA FISIOLOGICA (si/no)	61% / 39,2%
DURATA FOLLOW-UP (anni)	3,1 ± 2,2
FUMO (si/no)	8% / 92%
FAMILIARITA' FRATTURE MAGGIORI (si/no)	8% / 92%
ALCOOL (si/no)	2% / 98%
TERAPIA STEROIDEA CRONICA (si/no)	2% / 98%
PREGRESSA FRATTURE DI FEMORE (si/no)	1,2% / 98,8%
PREGRESSA FRATTURE VERTEBRALI (si/no)	12% / 88%

Tabella 2 Stratificazione in base ai valori di TBS e T score al basale per la popolazione analizzata

Popolazione totale (n° 581)	TBS	T SCORE	
Normale	10,8% (n°63)	**Normale**	26,9% (n°193)
Parzialmente degradato	30,2% (n°176)	**Osteopenia**	51,0% (n°366)
Degradato	59,0% (n°343)	**Osteoporosi**	22.1% (n°159)

Tabella 3 Stratificato in base alla terapia

	Nessuna terapia (n°158)	**Bifosfonati (n°220)**	**Denosumab (n°101)**
TBS			
Normale	18,3% (n°29)	7,2% (n°16)	10,8% (n°11)
Parzialmente degradato	31% (n°49)	33,6% (n°74)	19,8% (n°20)
Degradato	50,6% (n°80)	59% (n°130)	69,3% (n°70)
TSCORE			
Normale	39,4% (n°63)	22,8% (n°55)	17,8% (n°24)
Osteopenia	51,9% (n°83)	50,2% (n°121)	53,3% (n°72)
Osteoporosi	8,7% (n°14)	27% (n°65)	28.9% (n°39)

Tabella 4 Caratteristiche strumentali basali e al termine del follow-up del carcinoma della mammella in terapia con inibitori dell'aromatasi in base all'assunzione o meno di terapia antiriassortiva ossea.

	BMD L1 – L4	**TBS**	**T SCORE**
Bifosfonati basali (n°243)	0,97 ± 0,15	1,15 ± 0,14	1,6 ± 1,3
Bifosfonati post (n115°)	0,95 ± 0,13	1,13 ± 0,12	1,9 ± 1,09
P value BIFOSFONATI(n°)	*NS*	< 0,05	*NS*

Denosumab basale (n°935)	0,96 ± 0,15	1,11 ± 0,16	1,8 ± 1,25
Denosumab post (n°45)	0,93 ± 0,13	1,14 ± 0,15	2,09 ± 1,10
P value DENOSUMAB (n°)	*NS*	*NS*	*NS*

No terapia basale (n°160)	1,05 ± 0,15	1,19 ± 0,15	1,02 ± 1,2
No terapia post (n°84)	1,03 ± 0,13	1,17 ± 0,15	1,2 ± 1,14
P value NO TERAPIA (n°)	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Tabella 5 Caratteristiche biochimiche e strumentali basali e al termine del follow-up delle pazienti con carcinoma della mammella in terapia con inibitori dell'aromatasi e con farmaci anti-riassorbitivi, in base all'assunzione di bifosfonati e denosumab.

	Basale	**Post**	**P value**
Calcemia (mg/dl)	9,6 ± 5,7	9,3 ± 0,7	*NS*
Fosforemia (mg/dl)	3,6 ± 0,6	3,7 ± 2,5	*NS*
Vit D (ng/ml)	30,8 ± 12,1	37,7 ± 10,9	< 0,05
PTH (pg/ml)	54,3 ± 22,9	60,2 ± 61,8	*NS*
Fosfatasi alcalina ossea (mcg/l)	15,8 ± 12,5	15,07 ± 14,7	*NS*
CTX (pg/ml)	557,6 ± 301,8	400,1 ± 269,1	< 0,05
Creatinemia (mg/dl)	0,854 ± 1,2	0,99 ± 2,8	*NS*

Tabella 6 Caratteristiche biochimiche al termine del follow-up nei pazienti con carcinoma alla mammella in terapia con farmaci antiriassorbitivi in base all'assunzione di bifosfonati e denosumab o in assenza di terapia antiriassorbitiva

	CTX basale	**CTX post**	**P value CTX**
Bifosfonati (n°74)	500,6 ± 258,2	350 ± 214,6	< 0,05
Denosumab (n° 47)	586,4 ± 356	279 ± 289	< 0,05
No terapia (n° 26)	557,1 ± 318,5	614,9 ± 237	*NS*

	Vit D basale	**Vit D post**	**P value Vit D**
Bifosfonati (n°78)	30,5 ± 12,6	36,5 ± 10,08	< 0,05
Denosumab (n°48)	32,7 ± 12,4	42,82 ± 13,2	< 0,05
No terapia (n°32)	28,5 ± 9,7	36,9 ± 9,1	< 0,05

	PTH basale	**PTH post**	**P value PTH**
Bifosfonati (n°45)	52,2 ± 22	56,9 ± 25	*NS*
Denosumab (n°38)	51,6 ± 17,9	48,7 ± 14,5	*NS*
No terapia (n°22)	56,4 ± 25,9	50,6 ± 24,9	*NS*

	Ca basale	**Ca post**	**P value Ca**
Bifosfonati (n°87)	10,2 ± 9	9,3 ± 0,6	*NS*
Denosumab(n°54)	9,2 ± 1,3	9,2 ± 0,3	*NS*
No terapia(n°42)	9,18 ± 0,5	9,3 ± 1	< 0,05

Tabella 7 Stratificazione dei pazienti in rapporto ai valori del CTX: ≤300 pg/ml o >300 pg/ml al follow-up.

CTX ≤300 pg/ml	CTX >300 pg/ml	P value
183± 137 (tot pz 52)	532±224(tot pz 67)	P<0,0001

Figura 1

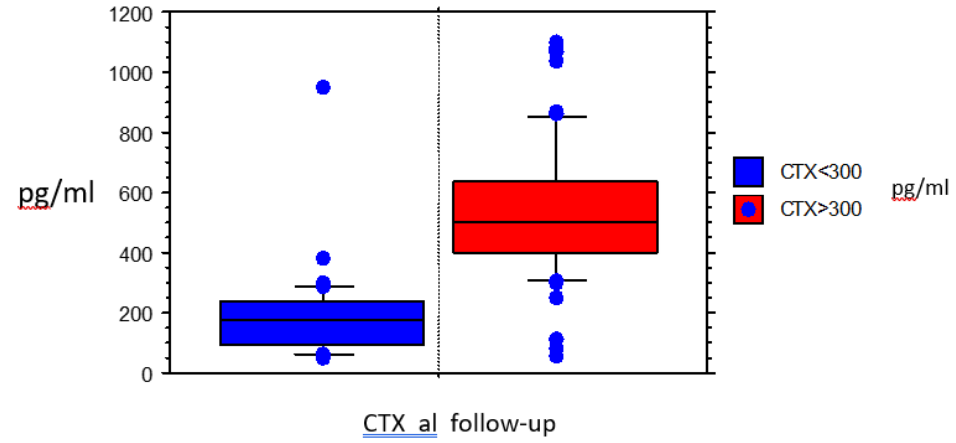
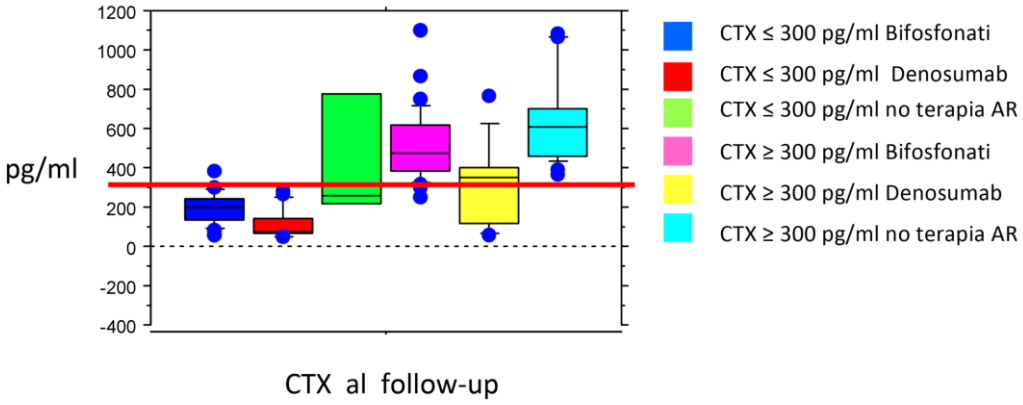


Tabella 8 Stratificazione dei pazienti in base ai valori del CTX ≤300 pg/ml op >300 pg/ml e in rapporto alla terapia antiriassorbitiva

	CTX ≤ 300 pg/ml	CTX > 300 pg/ml	P value
Bifosfonati (n pz 61)	194 ±76,3 (49%)	514 ±184,5 (51%)	P<0,0001
Denosumab (npz 30)	112±74,1 (70%)	329,6±213,7 (30%)	P<0,0005
No terapia(n pz 28)	272 ± 50 (7%)	633,6± 213,7 (93%)	P<0,0001

Figura 2



CTX al follow-up

4.4 Discussione

Il nostro studio è stato condotto per valutare l'effetto della terapia antiriassorbitiva o l'assenza di terapia, sui parametri densitometrici e biochimici del metaboliso osseo, in donne in terapia con antiestrogeni in quanto affette da carcinoma della mammella.

È stato dimostrato che un calo dei livelli di estrogeni, in assenza di terapia con bifosfonati e denosumab, comporta un'alterazione della mineralizzaione dell'osso, che viene evidenziata da parametri quali la BMD e il TBS che riflettono rispettivamente la densità minerale e la microarchitettura ossea.

In particolare, nelle donne che effettuano terapia con inibitori dell'aromatasi ma, in assenza di terapia anti-riassorbitiva, si dimostra una riduzione del TBS nell'82% dei casi, e una riduzione del T score nel 60% dei casi, tutto ciò é in linea con la letteratura.

Nella nostra popolazione infatti è stato possibile studiare l'effetto avverso degli inibitori dell'aromatasi sull'osso in assenza di terapia antiriassorbitiva poiché, fino al 2016, in queste donne la terapia antiriassorbitiva veniva iniziata solo quando le pazienti erano affette da osteoporosi.

Oggi invece, a causa del riscontro del deterioramento dell'osso, dovuto alla terapia anti-estrogenica, si usa associare sempre agli inibitori delle aromatasi, in via preventiva, una terapia anti-riassorbitiva, indipendentemente dalla mineralizzazione ossea e dalla qualità dell'osso.

È stato inoltre effettuata una comparazione tra i pazienti in terapia riassorbitiva con bifosfonati e con denosumab, attraverso l'analisi di parametri biochimici e strumentali.

Entrambe le terapie si sono rivelate efficaci nel mantenere una BMD adeguata, tanto che, anche in presenza di terapia con inibitori delle aromatasi, la densità minerale non peggiora.

Il TBS invece risulta ridotto anche in caso di terapia con bifosfonati, mentre il denosumab sembra essere in grado di proteggere anche la microarchitettura ossea.

Entrambe le terapie hanno favorito l'adesione dei pazienti nell'assunzione di vitamina D, evidenziabile attraverso gli esami biochimici, rilevando anche una sensibilizzazione di queste donne sull'importanza della vitamina D per la salute dell'osso.

Un importante parametro biochimico valutato é il CTX, indice di turnover osseo, che correla con il rischio di frattura.

Attraverso il CTX, possiamo valutare l'efficacia della terapia con bifosfonati e denosumab, in quanto più si riducono i livelli di CTX più la terapia si dimostra valida.

Lo studio ha dimostrato un maggiore decremento dei livelli del telopeptide C dopo l'assunzione di denosumab rispetto alla terapia con bifosfonati.

I limiti del lavoro derivano dal fatto che si tratta di uno studio retrospettiva e del periodo di osservazione limitato e occorre considerare la presenza o meno di fratture.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Elsevier Masson, 7° edizione, 2005.

2. Adamo S, Carinci P, Molinaro M, Siracusa G, Stefanini M, Ziparo E. Istologia di V. Monesi. Piccin Editore, 5° edizione. 2000

3. Young. B, Lowe S B, Stevens A, Heath W J. Wheater Istologia e anatomia miscroscopica. Elsevier-Masson, quinta edizione, 2011.

4. Campanacci M. Clinica Ortopedica. Patron editore, 2008.

5. Anastasi G, Capitani S, Carnazza M, Cinti S, Cremona O, De Caro R et al. Trattato di anatomia umana, vol 1-3. Edi-ermes, 2011.

6. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem 1999; 45(8);1353-8.

7. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. Immun Age 2005:2:14.

8. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med.2006; 12.17-25.

9. Matkovic V, Fontana D, Tomina C, et al. Factor that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. An J clin Nutr 1990; 52:878-884.

10. Holick Michael F, Neil C. Binkley, Heike A, Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7):1911–1930.

11. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikain JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Trends Endocrinolol. Metab 2006; 17:144-9.

12. Bing-You RG, Denis MC, Rosen CJ. Low bone mineral density in adults with previous hypothalamic-pituitary tumors: correlations with serum growth hormone response to GH-releasing hormone, insulin-like growth factor I, and IGF binding protein 3. Calcif Tissue Int 1993; 52:183-187.

13. Abraham G, Paing WW, Kaminski J, et all. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. Am J Psychiatry 2003; 160:1618-1620.

14. Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, Rabier B, Boyde A, Howell PG et all. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism.Mol. Endocrinol. 2007; 21:1095-107.

15. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004; 350:1655-1664.

16. Lau RY, Guo X. A review on current osteoporosis research: with special focus on disuse bon loss. J Osteoporosis 2011:6. article ID 293808.

17. 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.

18. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, et all. Guidelines for the diagnosis, prevention and managemente of osteoporosis. Reumatismo 2016; 68(1):1-42

19. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.

20. Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L. Harrison, principi di medicina interna. McGraw Hill, 2002.

21. Akdeniz N, Akpolat V, Kale A, Erdemoglu M, Kuyumcuoglu U, et al. Risk factors for postmenopausal osteoporosis: anthropometric measurements, age, age at menopause and the time elapsed after menopause onset. In Gynecol Endocrinol 2009; vol. 25 pp 125-9.

22. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North AM 1998; 27:325-348

23. Cai X, Yi X, Zhang Y, Zhang D, Zhi L, Liu H. Genetic susceptibility of postmenopausal osteoporosis on sulfide quinone reductase-like gene. Osteoporos Int. 2018 Sep;29(9):2041-2047

24. Smith DM, Nance WE, Kang KW, et al. Genetic factors in determing bone mass. J Clin Invest 1973; 52:2800-08

25. Hansen MA, Hassager C, Jenses SB, et al. Is heritability a risk factor for post-menopausal osteoporosis? J Bone Miner res 1992; 7:1037-43.

26. Thakkinstian A, d'Este C, Attia J. Haplotype analisys of VDR gene polymorphins: a meta-analysis. Osteoporos Int 2004; 15:9-34.

27. Grant SFA, Reid DM, Blake G, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with polymorphic SP1 site in the collagen tyoe I alpha 1 gene. NatGenet 1996; 14:203-05.

28. Hui Sl, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as a predictor of fracture in a prospective study. J Clin Invest 1998; 81:1804-1809.

29. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. BMJ 1997; 315:814-6

30. 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.

31. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a metaanalysis. Bone 2004; 35: 1029-37.

32. Aloia JF, Cohn SH, Ostuni JA, et all. Prevention of involutional bone loss by exercise. Ann Intern Med. 1978; 89 (3):356-66.

33. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amanda C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. Metabolism 1987; 36 (4):322-6.

34. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. Gut 2000; 46 Suppl

35. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002; 13: 777-87.

36. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int. 2007; 18: 1319-28.

37. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1: 59-70.

38. 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.

39. 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.

40. 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

41. Chauhan V, Ranganna KM, Chauhan N, et al. Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. Postgrad Med. 2012; 124: 80-90.

42. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J Jr, Custódio MR. Osteoporosis after transplantation. Curr Osteoporos Rep. 2012; 10: 48-55.

43. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Braga V, et al. Densitometric threshold and vertebral fractures in heart transplant patients. Transplantation. 2011; 92: 106-11.

44. 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.

45. Krol C, Dekkers M, Kroon M. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bonemodifying treatment. J Bone Miner Res. 2014; 29: 1763-9.

46. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Braga V, et al. Densitometric threshold and vertebral fractures in heart transplant patients. Transplantation. 2011; 92: 106-11.

47. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009; 374: 145-58.

48. 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.

49. Kwan ML, Lo JC, Tang L, et al. Bone health history in breast cancer patients on aromatase inhibitors. PLoS One. 2014; 9: e111477.

50. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. Bone. 2011; 48: 768-76.

51. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med. 2008; 168: 820-5.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25: 2359-81.

56. 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.

57. 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

58. Chauhan V, Ranganna KM, Chauhan N, et al. Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. Postgrad Med. 2012; 124: 80-90.

59. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J Jr, Custódio MR. Osteoporosis after transplantation. Curr Osteoporos Rep. 2012; 10: 48-55.

60. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Braga V, et al. Densitometric threshold and vertebral fractures in heart transplant patients. Transplantation. 2011; 92: 106-11.

61. 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.

62. Lang T, Li J, Harris S, Genant HK. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. J Comput Assist Tomogr 1999; 23:130-137.

63. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors-which best identifies women at risk of osteoporosis? Br J Radiol 2000; 73:165-71.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993; 8: 1137-48.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Buehring B, Krueger D, Checovich M, et al. Vertebral fracture assessment: impact of instrument and reader. Osteoporos Int. 2010; 21: 487-94.

72. 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.

73. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, et al. Systematic vertebral fracture assessment in asymptomatic postmenopausal women. Bone. 2013; 52: 176-80.

74. 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.

75. 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.

76. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int. 2011; 22: 2395-411.

77. 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. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. Wamoto J, Sato J, Takeda T, et all. Role of sport and exercise in the maintenance of female bone health. J Bone Miner Metab. 2009;27(5):530-7

88. NOTA 79. Aifa Agenzia Italiana del farmaco. Determinazione n°589/2015 del 14/05/2015 (www.agenziafarmaco.gov.it).

89. Rossini M, Adami G, Adami S, et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15: 321-32.

90. Russel RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. Pediatrics 2007; 199 (Suppl.2):s150-62.

91. 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.

92. Rossini M, Orsolini G, Viapiana O, et al. Bisphosphonates in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: pros. Endocrine. 2015; 49: 620-7.

93. 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.

94. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (134)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003; 18:9-17.

95. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et all. 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.

96. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effect of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. Jama 2004; 291:1701-1712.

97. 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.

98. Mirkin S, Ryan KA, Chandran AB, Komm BS. Bazedoxifene/conjugated estrogens for managing the burden of estrogen deficiency symptoms. Maturitas. 2014; 77: 24-31.

99. 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.

100. 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.

101. 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.

102. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et all. A reference standart for the description of osteoporosis. Bone 2008; 42:467-475

103. Miller PD, Siris ES, Connor-Barrett E, et all. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. J. Bone Miner. Res. 2002; 17: 2222-2320

104. Seeman E, Delmas PD, Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl. J. Med. 2006; 354: 2250-2261

105. Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. J. Bone Miner Res 2000; 15: 13-19

106. Link TM, Majumdar S. Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture. Curr Osteoporos Rep. 2004 Jun; 2 (2):47-52.

107. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, et al. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomograph. JCEM 2005 Dec; 90 (12):6508-15.

108. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjce S, et al. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. J Magn Reson Imaging. 2008; 27(4).854-9.

109. Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available Knowledge, clinical relevance, and future prospects. Osteoporos. Int. 2012; 23:1489-1501.

110. Pothuad L, Carveller P, Hans D, et al. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. Bone 2008; 42: 775-787.

111. Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone 2015; 78: 216-224.

112. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): method and applications. Bone 2017, Nov;104:66-72.

113. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, et al. Generation and validation of a normative , age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. Osteoporos. Int. 2013; 24:2837-2846.

114. Simonelli C, Leib E, Mossman N, et al. Creation of an age-adjusted, dual-energy x-ray absorptiometry-derived trabecular bone score curve for the lumbar spine in non-Hispanic US white women. J. Clin. Densitom 2015; 18:226-232.

115. Aloia JF, Mikhail M, Usera R, et al. Trabecular bone score (TBS) in postmenopausal African American women. Osteoporos Int 2015; 26:1155-1161.

116. Amnuaywattakorn S, Sritara C, Utamakul C, et al. Simulated increased soft tissue thickness artefactally decreases trabecular bone score: a phantom study. BMC Muscoloskelet. Disord. 2016; 17:17

117. Leslie WD, Winzenrieth R, Majumdar S, et al. Clinical performance of an updated version of trabecular bone score in men and women: the Manitoba BMD Cohort. J. Bone Miner Res 2014; 29: S97

118. Mazzetti G, Berger C, Leslie W, et al. Densitometer-specific differences in the correlation between body mass index and lumbar spine trabecular bone score. J Clin Densitom 2016 (in press).

119. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. Osteoporos Int 2014; 25: 1759-1764.

120. Winzenrieth R, Dufour R, Engineer YP. Spine osteo-arthrosis has no effect on TBS assessment: a site matched study with BMD. J Clin Densitom 2010; 13:130-131.

121. Amstrup AK, Jakobsen NFB, Moser E, et al. Association between bone indices assessed by DXA, HR-pQCT and QTC scans in post-menopausal women. J Bone Miner Metab 2015; 1-8.

143.Kasti S, Sommer T, Klein P, et al. Accurancy and precision of bone mineral content in excised rat humeri using fan beam dual-energy X ray absorptiometry. Bone 2002; 30: 243-246.

144. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women. The OPUS study. Bone 2013; 57(1):232-6

145. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relantionship to FRAX. J Bone Miner Res 2016; 31: 940-948.

146. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu, et al. Trabecular bone score improves fractures risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. Osteoporosos Int 2013; 24:77-85.

147. Leslie WD, Johansson H, Kanis Ja et al. Lumbar spine texture enhances 10-years fracture probability assessment. Osteoporos Int 2014; 25: 2271-2277.

148. Krieg MA, Rozier-Aubry B, Hans D, et al. Manitoba Bone Density Program. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. Osteoporos Int. 2013; 24:1073-1078.

149. Kaleder M, Kyvernitakis I, Albert M, et al. Effect of zoledronic acid versus placebo on bone mineral density and bone texture analysis assessed by the trabecular bone score in premenopausal women with breast cancer treatment-induced bone loss: result of the ProBONE II substudy. Osteoporos Int. 2015; 26:353-360.

150. Senn, Gunther B, Popp AW, et al. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study. Osteoporos Int 2014; 25: 1945-1951

151. Sheperd JA, Schousboe JT, Broy SB, et al. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QTC: fracture prediction beyond BMD. J Clin Densitom 2015; 18: 274-286.

152. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al. TBS (trabecular bone score) and Diabetes-Related Fracture Risk. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(2): 602-609.

153. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. Bone 2013; 53(1):154-159.

154. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. J Bone Miner Res 2012; 27(10):2223-30.

155. Naylor KL, Lix LM, Hans D, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. Osteoporos Int 2016; 27:1115-1121

156. Naylor KL, Prior J, Garg A.X, et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function. Clin J AM. Soc Nephrol 2016; 11: 2032-2040.

157. D'oronzo S, Stucci S, Tucci M, et al. Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): pathogenesis and clinical implications. Cancer Treatment Reviews 2015; 41:798-808.

158. Stavraka C, Maclaran K, Gabra H, et al. A study to evaluate the cause of bone demineralizaztion in gynecological cancer survivors. Oncologist 2013, 1:423-9.

159. Stava CJ, Jimenez C, Hu MI, et al. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. J Cancer Surviv 2009; 3:75-88.

160. Ponnapakkam T, Katikaneni R, Nichols T, et al. Prevention of chemiotherapy-induced osteoporosis by cyclophosphamide with a long-acting form of parathyroid hormone. J Endocrinol Invest 2011; 34 (11): 392-7.

161. Rana T, Chakrabarti A, freeman M, et al. Doxorubicin-mediated bone loss in breast cancer bone metastases is driven by an interplay between oxidative stress and induction of TGF-B. Plos One 2013; 8 (10): 1-10.

162.Georgouu KR, Scherer MA, Fan CM, et al. Methotrexate chemioterapy reduces osteogenesis but increase adipogenic potential in the bone marrow. J Cell Physiol 2012; 227: 909-18.

163. Kneissel M, Baptis M, Cortesi R, et al. PTH 1-34 alleviates radiotherapy-induced local bone loss by improving osteoblast and osteocyte survival. Bone 2014; 67:33-40

164. Wissing MD. Chemotherapy-and-irradiation-induced bone loss in adults with solid tumors. Curr Osteoporos Rep 2015; 13(3):140-5.

165. Chen Z, Maricic M, Bassford TL, et al. Fracture risk among breast cancer survivors. Arch Intern Med 2005; 165:552-558.

166. Hirbe A, Morgan EA. Skeletal Complication of Breast Cancer Therapies. Clin canc Res 2006; 12 (20 suppl): 6309-6314.

167. Brown SA, Guise TA. Cancer treatment-related bone disease. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2009;19(1):47-60.

168. Koopal C, Janssen-Heijnen ML, van de Wouw AJ, van den Bergh JP. Fracture incidence in pre- and postmenopausal women after completion of adjuvant hormonal therapy for breast cancer. Breast. 2015;24(2):153-8.

169. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. Menopause. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71.

170. Svejme O1, Ahlborg HG, Nilsson JÅ, Karlsson MK.Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. BJOG. 2012 Jun;119(7):810-6.

171. Sornay-Rendu E1, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: the OFELY study J Bone Miner Res. 2005 Nov; 20(11):1929-35. Epub 2005 Jul 11.

172. Nguyen TV1, Center JR, Eisman JA. Femoral neck bone loss predicts fracture risk independent of baseline BMD) J Bone Miner Res. 2005 Jul;20(7):1195-2010.

173. Leslie WD1, Majumdar SR, Morin SN, Lix LMJ Why does rate of bone density loss not predict fracture risk? J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):679-83. doi: 10.1210/jc.2014-3777. Epub 2015 Jan 22.

174. Vasikaran S1, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA. IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):391-420.

175. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, Downs RW Jr. International Society for Clinical Densitometry Official positions of the international society for clinical densitometry. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3651-5)

176. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60-62.

177. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 2747-2757.

178. The ATAC Tralist Group. Effect of anastrozole and tamixifene as adjuvant treatament for early–stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53.2.

179. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 365: 60-62.

180. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 ,19(4):399-428.

181. Russel RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from laboratory to the clinic and back again. Bone 1999; 25: 97-106.

182. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the managemet of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. Cancer Treat Review. Doi .11016/j.ctrv.2008.03.007

183. Coleman R, Body JJ, Gralow JR, et al Bone loss in patients with breast cabncer receiving aromatase inhibiors and associated treatment strategies Cancer Tret Rev 2008 doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.005

184. Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. Maturitas 2010; 66: 182-186

185. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.; FREEDOM Trial. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

186. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment induced bone loss in early breast and prostate cancer- a consensus paper of the Belgian Bone Club.Osteoporos Int .doi 10.1007/s00198-007-0439-4

187. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment..Ann Oncol. 2011 Dec;22(12):2546-55.

188. Van Proznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatse inhibitor induced bone loss using risedronate: The SABRE Trial . J Clin Oncol 2010 doi: 10.1200/JCO.2009. 24.5902

189. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky B, et al. Risedronate prevents bone loss i breast cancer survivors: a 2-year, randomized, dupoble blind, placebo controlled clinical trail J Clin Oncol 2008; 26: 1-9.

190. Lester JE, Gutcher SA, Ellis Sp, et al. Effect of montly oral ibandronate on anstrazolo-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: one –year results from the ARIBON study J Clin Oncol 2007; 25 :16s)

191. Yamada K, Khoo N, Rndoh K, et al. The role of bisphospohonates and bone helath issue in japanese breast cancer patients: efficacy of alendronate with aromatasse inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24:590 s)

192. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, Jin L, Warsi GM, Ericson SG, Perez EA. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. Clin Breast Cancer. 2009 May;9(2):77-85.

193. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol. 2008 Sep;9(9):840-9.

194. Hines SL1, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, Carlson MD, Atherton PJ, Salim M, Perez EA. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Mar 1;27(7):1047-53.

195. Hadji P, Gnant M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Guise TA, Lipton A, Aapro MS Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):798-806.

196. Miller PD. Non vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. Curr Med Res Opin 2008; 24: 107-19

197. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006 Dec 27; 296(24):2927-38.

198. Bone H, et al. J Bone Miner Res. 2009; 24(Suppl 1).