

Sommario

Capitolo 1 : Metabolismo osseo	3
1.Fisiologia del rimodellamento osseo	3
1.1 Istologia del tessuto osseo	3
1.2 Rimodellamento osseo.....	4
2. Fisiopatologia dell'osteoporosi	6
Capitolo 2 : Osteoporosi	7
1.Epidemiologia	7
2.Fattori di rischio	7
3.Definizione	9
3.1 Osteoporosi primarie	10
3.2 Osteoporosi secondarie	12
4.Diagnosi	16
4.1 Densitometria ossea (DXA)	16
4.2 Indagini di laboratorio.....	17
4.3 Marker specifici del turnover osseo.....	18
4.4 Tomografia computerizzata quantitativa (QTC)	19
4.5 REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry).....	19
4.6 Fratture vertebrali e morfometria	20
4.7 Risonanza magnetica spinale.....	21
5. Stile di vita	21
5.1 Alimentazione	21
5.2 Attività fisica.....	23
6. Trattamento farmacologico	24
6.1 Bifosfonati	24
6.2 Denosumab.....	25
6.3 Teriparatide.....	26
6.4 Romosozumab.....	27
Capitolo 3 : carcinoma prostatico e terapia ormonale adiuvante	28
1. Epidemiologia e diagnosi	28
2. Cenni di terapia	28
3. Terapia di deprivazione androgenica (ADT)	28
3.1 Introduzione.....	28
3.2 Modalità d'azione dei trattamenti ormonali.....	29
3.3 Farmaci attualmente utilizzati	30

4. Effetti della deprivazione androgenica sull'osso	32
Capitolo 4 : PARTE SPERIMENTALE	33
1. MATERIALI E METODI.....	33
2.STUDIO TRASVERSALE.....	35
3.STUDIO LONGITUDINALE	39
4. DISCUSSIONE.....	42
5. CONCLUSIONI	45
Bibliografia	46

Capitolo 1 : Metabolismo osseo

1.Fisiologia del rimodellamento osseo

1.1 Istologia del tessuto osseo

Il tessuto osseo è un tessuto connettivo specializzato caratterizzato dalla mineralizzazione della matrice extracellulare, fenomeno che conferisce notevole durezza e resistenza. L'osso non è un tessuto statico, ma risulta invece soggetto ad un processo di rimodellamento dinamico e continuo caratterizzato da un fine equilibrio tra riassorbimento e neoformazione.¹

La matrice extracellulare è costituita da una componente organica, l'osteoido (principalmente collagene di tipo I), e da una componente minerale (65%).²

Il tessuto osseo è formato da 4 tipologie cellulari: i preosteoblasti, gli osteoblasti, gli osteociti e gli osteoclasti. I **preosteoblasti** derivano dalle cellule mesenchimali e costituiscono una popolazione di elementi relativamente indifferenziati e proliferanti. Essi si differenziano in osteoblasti durante l'accrescimento osseo nel contesto dello sviluppo puberale e nell'adulto in corso di rimodellamento osseo principalmente secondario a fratture. La popolazione di preosteoblasti costituisce le lining cells che ricoprono con uno strato molto sottile del loro citoplasma tutta la superficie delle trabecole impedendone l'accesso agli osteoclasti. Gli **osteoblasti** sono elementi di forma cuboidale o cilindrica deputati alla sintesi della sostanza intercellulare organica, composta da collagene di tipo I e da complessi glicoproteici, che concorrono al processo di calcificazione tramite la sintesi dell'osteocalcina. Gli **osteociti** rappresentano uno stadio di quiescenza osteoformativa degli osteoblasti che, dopo aver elaborato la sostanza ossea, rimangono imprigionati nella matrice calcificata delle lacune. Gli osteociti si differenziano dagli osteoblasti per la presenza di numerosi prolungamenti che si fanno strada tra i canalicoli ossei, per un corpo cellulare appiattito e per la ridotta capacità di sintesi proteica. Infine gli **osteoclasti**, cellule responsabili del riassorbimento osseo, sono elementi giganti multinucleati che discendono dalla cellula staminale emopoietica. Al polo apicale dell'osteoclasta è presente una membrana fenestrata dotata di microvilli, orientata verso la matrice ossea. La secrezione di protoni crea un microambiente a pH acido in cui vengono riversati potenti enzimi, quali fosfatasi acida, metalloproteine (MMP) e glucuronidasi che determinano la comparsa di una zona di erosione ossea definita lacuna di riassorbimento.¹

1.2 Rimodellamento osseo

Circa il 10% dello scheletro viene sostituito ogni anno; questo processo consente di riparare microlesioni o modificare la forma delle ossa in risposta alle esigenze strutturali e/o meccaniche. Il rimodellamento avviene in un locus microscopico noto come unità multicellulare ossea (BMU), che consiste di un'unità di osteoblasti e osteoclasti giustapposti, attivi sulla superficie ossea. A livello della BMU si assiste, in una sequenza ordinata, all'attacco degli osteoclasti, al riassorbimento, all'attacco degli osteoblasti, alla proliferazione e, infine, alla sintesi della matrice.

Gli eventi che avvengono nella BMU sono regolati da interazioni cellula-cellula e dalle citochine. Una di queste interazioni coinvolge tre fattori: il recettore transmembrana **RANK**, espresso sui precursori degli osteoclasti; il ligando di RANK (**RANKL**), espresso dagli osteoblasti e dalle cellule stromali del midollo; l'**osteoprotegerina (OPG)**, un recettore "esca" secreto, prodotto dagli osteoblasti, che può legare RANKL e prevenire così la sua interazione con RANK. Ne consegue che OPG impedisce il riassorbimento osseo, inibendo la differenziazione degli osteoclasti. Invece, quando la via del segnale di RANK viene stimolata da RANKL, viene attivato il fattore di trascrizione NF- κ B, essenziale per la generazione e la sopravvivenza degli osteoclasti.

Un'altra importante via di trasduzione del segnale coinvolge il fattore stimolante la crescita di colonie macrofagiche (**M-CSF**), prodotto dagli osteoblasti. L'attivazione del recettore M-CSF sui precursori degli osteoclasti, stimola una cascata di tirosin-chinasi cruciale per la generazione degli osteoclasti stessi.

La via che regola la produzione di OPG, è la via di **WNT/ β -cateinina**; le proteine WNT prodotte dalle cellule osteoprogenitrici legano i recettori LRP5 e LRP6 sugli osteoblasti e innescano quindi l'attivazione della β -cateinina e la produzione di OPG. Al contrario, la sclerostina, prodotta dagli osteociti, inibisce la via di WNT/ β -cateinina.

L'equilibrio tra la formazione dell'osso e il suo riassorbimento è quindi regolato dai segnali che interagiscono con le vie di RANK e WNT. Sia il riassorbimento, sia la formazione ossea possono essere favoriti dal ribaltamento del rapporto tra RANK e OPG. Numerosi fattori sistemici influenzano questo equilibrio, come ormoni (paratormone, estrogeni, testosterone, glucocorticoidi), vitamina D, citochine infiammatorie (IL-1), fattori di crescita. Il paratormone, IL-1, i glucocorticoidi promuovono il differenziamento degli osteoclasti e il

turnover osseo; al contrario, gli ormoni sessuali bloccano il differenziamento e l'attività degli osteoclasti, favorendo l'espressione di OPG.

Un altro livello di controllo implica la comunicazione paracrina tra osteoblasti e osteoclasti. La degradazione della matrice da parte degli osteoclasti libera e attiva le proteine della matrice, i fattori di crescita, le citochine e gli enzimi (ad esempio la collagenasi), tra cui alcuni che stimolano gli osteoblasti. Così, non appena un osso è degradato nelle sue unità elementari, le sostanze vengono rilasciate nel microambiente per avviare il suo rinnovo.

Il picco di massa ossea viene raggiunto all'inizio dell'età adulta, al termine della crescita scheletrica. Esso è determinato da una serie di fattori, tra cui: alimentazione, attività fisica, stato ormonale, polimorfismi nei recettori per la vitamina D e LPR5/6. A partire dai 40 anni, il riassorbimento supera la formazione, perciò vi è un declino della massa scheletrica.²

1.3 Ormoni che agiscono sull'osso

ORMONE	EFFETTO SUL TURN-OVER OSSEO	CELLULE REGOLATE	MECCANISMO DELL'EFFETTO
Paratormone (PTH)	Aumentato	Progenitori, osteoblasti	Alti livelli stimolano gli osteoblasti che causano aumentata attività osteoclastica, elevato rimodellamento ed accelerata perdita ossea
Ormone tiroideo (T3)	Aumentato	Osteoblasti	Alte concentrazioni aumentano il riassorbimento con differenti effetti sull'osso corticale e spugnoso; maggior coinvolgimento dell'osso corticale
Estrogeno (E2)	Ridotto	Osteoblasti	Nel deficit, gli osteoblasti sono stimolati causando aumentata attività osteoclastica, elevato rimodellamento ed accelerata perdita ossea
Testosterone	Ridotto	Osteoblasti	Nel deficit, gli osteoblasti sono stimolati causando aumentata attività osteoclastica, elevato rimodellamento ed accelerata perdita ossea
Vitamina D	Ridotto	Osteoblasti	Il deficit causa aumentata frequenza di attivazione ma inibisce anche la mineralizzazione della neo-formata matrice osteoide
Cortisolo	Aumentato	Progenitori, osteoblasti, osteoclasti	Aumentate concentrazioni determinano profondi effetti; si ha accelerata perdita ossea per l'aumento del riassorbimento osseo e riduzione della neoformazione ossea
Calcitonina	Ridotto	?	Inibisce il riassorbimento osseo
Insulina	Ridotto	Osteoblasti	Determina aumento della sintesi di IGF-1 nel fegato
Ormone della crescita (GH)	Aumentato	Osteoblasti	Azione mediata dall'IGF-1 che determina aumentata sintesi di collagene da parte degli osteoblasti ed ad una sua minore degradazione

2. Fisiopatologia dell'osteoporosi

Il picco di massa ossea è raggiunto all'inizio dell'età adulta e la sua entità è determinata in gran parte da fattori ereditari, ma anche da fattori esogeni, come: attività fisica, massa muscolare, dieta, stato ormonale. Una volta raggiunto il suddetto picco, a ogni ciclo di rimodellamento osseo si verifica un piccolo deficit della formazione ossea in ogni osteone. Di conseguenza, la perdita ossea legata all'età, che può raggiungere in media lo 0,7% annuo, è un fenomeno biologico normale e prevedibile, che colpisce in egual misura i due sessi e i bianchi maggiormente rispetto ai neri.

Di seguito sono riportati i principali fattori patogenetici dell'osteoporosi:

-Modificazioni correlate all'età: gli osteoblasti di individui più anziani hanno un potenziale replicativo e biosintetico ridotto. Inoltre, la risposta cellulare ai fattori di crescita presenti nella matrice extracellulare è attenuata. Ne consegue una minor capacità di produrre tessuto osseo.

-Riduzione dell'attività fisica: viene a mancare il fisiologico stimolo al rimodellamento osseo prodotto dalle forze meccaniche. Anche il tipo di esercizio è importante, infatti la contrazione muscolare costituisce la fonte principale di carico scheletrico. Pertanto, il sollevamento pesi fornisce uno stimolo più efficace all'aumento di massa ossea.

-Fattori genetici: i principali geni associati comprendono RANKL, OPG e RANK, ma è stato associato anche il gene del recettore per gli estrogeni.

-Apporto nutrizionale di calcio: le donne in età adolescenziale, frequentemente tendono ad avere un insufficiente apporto alimentare di calcio; un deficit di tale tipo con insorgenza durante un periodo di rapido accrescimento osseo (spurt puberale) può portare al raggiungimento di un minor picco di massa ossea.

-Influenze ormonali: l'osteoporosi postmenopausale è caratterizzata da un'accelerazione nella perdita di tessuto osseo ed il calo dei livelli di estrogeni svolge un ruolo fondamentale in tale processo. L'ipoestrogenismo sembra stimolare la secrezione di citochine infiammatorie da parte dei monociti e delle cellule del midollo osseo. Tali citochine stimolano il reclutamento e l'attività degli osteoclasti, aumentando i livelli di RANKL, riducendo l'espressione di OPG e prevenendone l'apoptosi.²

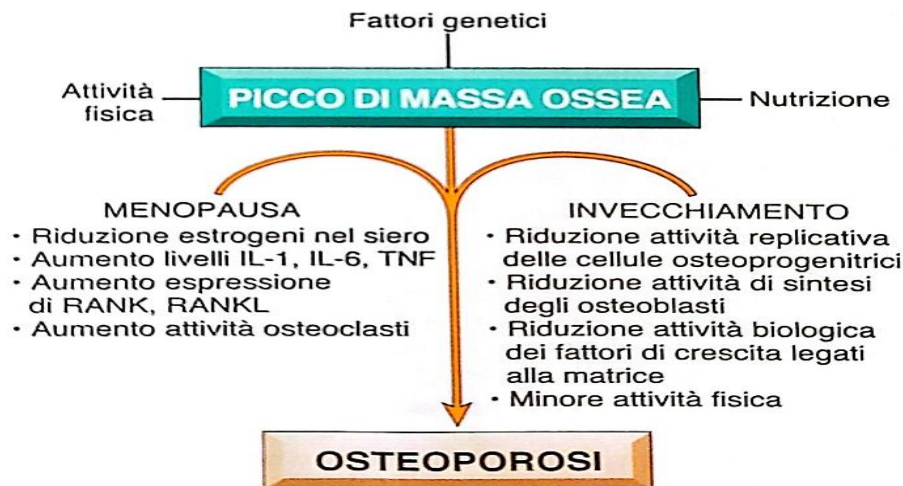


Figura 26.9 Fisiopatologia dell'osteoporosi postmenopausale e senile (si veda il testo).

Capitolo 2 : Osteoporosi

1.Epidemiologia

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi.⁴ Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti con oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, la cui incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.⁵

2.Fattori di rischio

La rilevanza clinica dell'osteoporosi è legata alla riduzione della resistenza ossea con conseguente aumento del rischio di frattura da fragilità per traumi considerati a bassa energia. La resistenza ossea ai traumi dipende da fattori quantitativi, come la densità

minerale ossea (BMD), e da fattori qualitativi, come geometria, microstruttura, turnover, composizione cristallina e organica della matrice. I traumi a bassa energia sono generalmente rappresentati da cadute accidentali dalla posizione eretta o nel contesto di semplici attività della vita quotidiana.

La valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica) ma l'identificazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico (soglia terapeutica) richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio indipendenti.

I principali fattori di rischio sono:

- **Densità minerale ossea:** La BMD dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo e dalla perdita ossea correlata a menopausa e invecchiamento ed è influenzata da fattori genetici e nutrizionali, abitudini di vita, malattie coesistenti e varie terapie farmacologiche. Ogni riduzione di una deviazione standard della BMD aumenta il rischio di frattura di 1,5-3 volte. La sua importanza diventa ancora maggiore soprattutto quando integrata con gli altri fattori di rischio indipendenti.⁵
- **TBS (*trabecular bone score*):** Il TBS è un parametro di texture che valuta le variazioni del livello di grigio dei pixel nelle immagini DXA, generalmente a livello della colonna lombare.⁶ Non è una misura diretta della microarchitettura ossea, ma è correlata a caratteristiche ossee tridimensionali come il numero di trabecole, la separazione trabecolare e la densità di connettività. Un TBS elevato sembra rappresentare una microarchitettura forte e resistente alla frattura, mentre un TBS basso riflette una microarchitettura debole e soggetta a frattura. Pertanto, è dimostrato che il TBS può differenziare due microarchitetture tridimensionali che presentano la stessa densità ossea, ma caratteristiche trabecolari diverse.⁷
- **Età:** L'incidenza di fratture osteoporotiche aumenta esponenzialmente con l'età. Il rischio di frattura correlato all'avanzare dell'età è solo parzialmente mediato dalla riduzione della BMD, ma dipende in gran parte da altri fattori, quali alterazioni qualitative della struttura ossea, aumento della frequenza di cadute e rallentamento delle risposte protettive. A parità di BMD, il rischio di frattura è maggiore negli anziani rispetto ai giovani.⁵
- **Pregresse fratture:** Una pregressa frattura da fragilità è un importante fattore di rischio per ulteriori fratture. Anche se una pregressa frattura è spesso correlata a

ridotta BMD, il rischio di nuove fratture è in gran parte indipendente da questa.⁵ Particolare rilevanza prognostica va data alle fratture di vertebre, polso, femore e omero.^{8 9 10} Il rischio dipende inoltre dal numero di pregresse fratture. Soggetti con 3 o più fratture hanno un rischio di nuove fratture circa 10 volte superiore a chi non ha avuto fratture e 2-3 volte superiore a chi ha avuto una sola frattura.^{8 11}

- **Familiarità:** La familiarità per fratture influenza il rischio di frattura in modo indipendente dalla BMD. In particolare la familiarità per fratture di femore nei genitori aumenta significativamente soprattutto il rischio di fratture del femore e, anche se in misura minore, di tutte le fratture osteoporotiche.^{12 13}
- **Comorbidità:** artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, condizioni associate a grave disabilità motoria, insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo, per citarne alcune. In particolare, i soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 tendono a fratturarsi a livelli di BMD superiori a quelli dei soggetti non diabetici e il rischio di frattura è quindi parzialmente indipendente dalla BMD.^{13 14 15 16 17 18 19 20 21}
- **Terapie farmacologiche:** glucocorticoidi, inibitori delle aromatasi, analoghi del GnRH, antiepilettici, dicumarolici.⁵
- **Sesso femminile**
- **Basso indice di massa corporea**
- **Fumo**
- **Alcool (3 o più unità/die)**
- **Carenza di vitamina D**
- **Menopausa prima dei 45 anni**
- **Ridotta attività fisica**
- **Immobilizzazione protratta**
- **Ridotto introito di calcio**
- **Ipo/ipernatriemia**⁵

3. Definizione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative dell'osteostruttura (macro e microarchitettura, proprietà materiali) che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura.

Vengono definite **primitive** le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (postmenopausale) o comunque con l'avanzare dell'età (senile), o forme dovute a mutazioni genetiche che si manifestano nell'infanzia o adolescenza (osteoporosi giovanile). Le osteoporosi **secondarie** sono invece quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.

L'indagine densitometrica consente oggi di misurare la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale (**bone mineral density** o **BMD**) in g/cm² di superficie ossea proiettata. La BMD è responsabile della resistenza meccanica dell'osso per il 60-80%. Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica **dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)** della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani (Picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal **picco medio di massa ossea (T-score)**. È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T-score < -2.5 deviazione standard (DS) che, secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi.

La BMD normale è definita da un T-score compreso fra +2,5 e -1,0 DS; l'**osteopenia** è definita da un T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS; l'**osteoporosi** è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS; l'**osteoporosi severa** è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Va precisato che si tratta solo di una diagnosi densitometrica che può essere tradotta in diagnosi clinica solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale. La soglia diagnostica in T-score, inoltre, non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico.⁵

3.1 Osteoporosi primarie

Fanno parte di questa categoria: l'osteoporosi giovanile e postmenopausale.

Osteoporosi giovanile: una forma di osteoporosi che si riscontra nell'infanzia e nell'adolescenza, ed è dovuta a mutazioni genetiche che possono portare ad alterazioni quantitative o qualitative del tessuto connettivo osseo (come nel caso dell'osteogenesi imperfetta), oppure a una alterata attività osteoblastica con il particolare coinvolgimento dell'osso trabecolare. Tale condizione può anche essere secondaria a: leucemie, immobilizzazione prolungata, malattie infiammatorie croniche, somministrazione cronica di

antiepilettici o glucocorticoidi. Quando non è possibile identificare una causa, si parla di osteoporosi idiopatica giovanile.

La diagnosi viene fatta sulla base di un'anamnesi di una o più fratture vertebrali da fragilità o di una storia di almeno due fratture delle ossa lunghe prima dei 10 anni, o di tre o più fratture delle ossa lunghe prima dell'età di 19 anni in assenza di patologie locali, traumi ad alta energia e densità minerale ossea (BMD) Z-score $\leq 2,0$ deviazioni standard (DS) alla colonna vertebrale lombare o alla TBLH.²²

Osteoporosi postmenopausale: è la forma più frequente di osteoporosi primaria ed è dovuta all'ipoestrogenismo secondario all'insorgenza della menopausa. Si caratterizza per una rapida perdita di massa ossea trabecolare con perforazione dell'osso trabecolare, mentre l'osso corticale viene parzialmente risparmiato. Questa perdita è responsabile delle fratture da fragilità dovute al carico, soprattutto a livello delle vertebre e del radio distale. È inoltre generalmente caratterizzata da un elevato tasso di turnover osseo, con espansione del midollo osseo e dall'inibizione della formazione ossea periostale.

La BMD determinata con la DXA è il più importante predittore di fratture osteoporotiche e la sua valutazione è indicata nelle donne di qualsiasi età, in presenza di almeno un fattore di rischio importante (precedenti fratture da fragilità, storia materna di frattura osteoporotiche a meno di 75 anni, menopausa prima dei 45 anni, BMI < 19 kg/m² e terapia prolungata con glucocorticoidi), e nelle donne in postmenopausa in presenza di almeno tre dei seguenti fattori di rischio minori:

- Età superiore a 65 anni
- Storia familiare di osteoporosi grave
- Amenorrea in premenopausa per un periodo superiore a 6 mesi
- Assunzione inadeguata di calcio (<1200 mg/giorno)
- Fumo > 20 sigarette/giorno
- Alcolismo (>60 g/giorno)²²

3.2 Osteoporosi secondarie

Numerose sono le condizioni potenzialmente coinvolte nell'insorgenza dell'osteoporosi:

Tabella VII - Elenco delle malattie associate ad osteoporosi.

Malattie endocrine	Malattie renali
Ipogonadismo Ipercortisolismo Iperparatiroidismo Iperteroidismo Iperprolattinemia Diabete mellito tipo 1 e 2 Acromegalia Deficit GH	Ipercalciuria idiopatica renale Acidosi tubulare renale Insufficienza renale cronica
Malattie ematologiche	Malattie neurologiche
Malattie mielo- e linfoproliferative Mieloma multiplo Mastocitosi sistemica Talassemia Gammopatie monoclonali Anemia falciforme Emofilia	Parkinson Sclerosi multipla Paraplegia Esiti di ictus Distrofie muscolari
Malattie apparato gastro-enterico	Malattie genetiche
Epatopatie croniche Cirrosi biliare primitiva Morbo celiaco Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali Resezione gastro-intestinale Bypass gastrico Intolleranza al lattosio Malassorbimento intestinale Insufficienza pancreatica	Osteogenesi imperfetta Ehlers-Danlos Sindrome di Gaucher Glicogenosi Ipofosfatasia Emocromatosi Omocistinuria Fibrosi cistica Sindrome di Marfan Sindrome di Menkes Porfira Sindrome di Riley-Day
Malattie reumatiche	Altre malattie
Artrite reumatoide Lupus eritematoso sistemico Spondilite anchilosante Artrite psoriasica Sclerodermia Altre connettiviti	Broncopneumopatia cronica ostruttiva Anoressia nervosa AIDS/HIV Amiloidosi Sarcoidosi Depressione

5

Di seguito sono riportate le forme più tipiche o frequenti di osteoporosi secondaria.

-Iperparatiroidismo primario: è un disordine del metabolismo calcio-fosforo causato dalla secrezione autonoma e relativamente incontrollata di ormone paratiroideo (PTH) da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti, con conseguente ipercalcemia. Nella maggior parte dei casi l'IPTP è causato da un adenoma paratiroideo singolo (75-85%), mentre nel 15- 20% dei casi si tratta di iperplasia diffusa di più ghiandole. Più raramente si riscontrano adenomi multipli, mentre risultano rari i casi di carcinoma paratiroideo.²³ In circa il 10% dei casi si può trattare di forme familiari nel contesto di neoplasie endocrine multiple (MEN1, MEN2A); talvolta gli adenomi possono originare da ghiandole paratiroidee ectopiche. La diagnosi è essenzialmente biochimica e si basa sul riscontro di ipercalcemia in presenza di livelli di PTH anch'essi elevati o comunque inappropriatamente normali per i livelli di

calcemia. I pazienti presentano un aumento del rischio di frattura determinato da una riduzione della massa ossea con prevalente interessamento dell'osso corticale, ma anche di quello trabecolare. Un'altra manifestazione clinica è la litiasi renale. La terapia di prima scelta è quella chirurgica e consiste nell'asportazione della/e paratiroidi di aspetto adenomatoso o iperplastico;⁵ nei pazienti in cui l'approccio chirurgico non risulta percorribile, può essere effettuata terapia medica con calciomimetico (Cinacalcet)²⁴ seppur tale approccio apporti minori benefici sulla massa minerale ossea.

-Osteoporosi da glucocorticoidi: i glucocorticoidi stimolano il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, riducono la neoformazione ossea inibendo proliferazione e differenziazione degli osteoblasti e favorendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti, alterano il metabolismo del calcio riducendone l'assorbimento intestinale e aumentandone l'escrezione renale e riducono la secrezione di androgeni ed estrogeni, soprattutto inibendo la secrezione ipofisaria di gonadotropine.²⁵ La perdita di massa ossea causata dai glucocorticoidi inizia precocemente (prime settimane di trattamento) ed è più pronunciata nei primi 6-12 mesi, soprattutto a livello trabecolare (le fratture vertebrali, in particolare, avvengono precocemente dopo l'inizio della terapia cortisonica). In seguito si riduce lo stimolo al riassorbimento mediato dagli osteoclasti ma permane l'inibizione della neoformazione: la perdita di massa ossea rallenta ma permane costante e coinvolge anche l'osso corticale.^{25 26} L'incidenza di fratture è correlata alla dose e alla durata della terapia con glucocorticoidi ed è anche influenzata dalla patologia di base per la quale quest'ultima è prescritta (es. artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali). È importante ricordare che il rischio fratturativo nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi è molto più elevato rispetto a quello atteso in base ai valori densitometrici del paziente.^{27 28} Per questo la prevenzione deve essere iniziata il più precocemente possibile, indipendentemente dal dato densitometrico e prima che avvengano alterazioni irreversibili della microarchitettura ossea.⁵

-Osteoporosi da altri farmaci: i farmaci che impattano negativamente sul trofismo osseo sono molteplici:

Tabella VIII - Farmaci osteopenizzanti.

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

5

Di particolare rilievo risultano i farmaci utilizzati per il blocco ormonale adiuvante in pazienti affette da carcinoma mammario (inibitori dell'aromatasi o tamoxifene in associazione con analoghi dell'LHRH) e nell'uomo con carcinoma della prostata (agonisti del GnRH e/o antiandrogeni). Questi farmaci inducono un marcato ipoestrogenismo e/o ipoandrogenismo tissutale, responsabile di una importante accelerazione della perdita di massa ossea e conseguente aumento del rischio fratturativo.^{29 30 31 32} Le categorie a maggior rischio di osteoporosi e di frattura da fragilità, sono in ordine decrescente: donne in premenopausa con menopausa indotta da chemioterapia e/o terapia con GnRH agonisti, maschi in blocco androgenico, donne che effettuano switch terapeutico da tamoxifene ad inibitori dell'aromatasi, donne in terapia con inibitori dell'aromatasi, soprattutto se di età minore di 70 anni.^{31 33 34}

-Osteoporosi nell'insufficienza renale cronica: Le fratture da fragilità sono tra le più frequenti complicanze dell'insufficienza renale cronica (CKD). I soggetti sottoposti ad emodialisi dimostrano una incidenza di fratture di femore almeno 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale.^{35 36} È, inoltre, noto che la mortalità per fratture di femore in questi soggetti è almeno doppia rispetto alla popolazione generale già nel primo anno dopo l'evento fratturativo. Le fratture vertebrali, poi, hanno una prevalenza di circa il 50% fra i soggetti in emodialisi periodica. L'impiego della densitometria ossea nella valutazione del rischio di frattura dei pazienti portatori di CKD o in dialisi non è oggi ben standardizzato. La valutazione densitometrica, basata sull'impiego della DXA, può fornire risultati interpretabili in modo analogo a quelli ottenibili nella popolazione con normale funzione

renale solo in soggetti con CKD stadio 1-3 e cioè, fino a velocità di filtrazione glomerulare (GFR) almeno pari a 30 mL/min. La ragione di tale rilievo va ricercata nel fatto che in questi soggetti il tipo di malattia ossea è prevalentemente consistente in una forma di osteoporosi assai simile a quella riscontrabile in soggetti con normale funzione renale. In questi pazienti, quindi, nel sospetto di una condizione di fragilità ossea, una misurazione DXA andrebbe sempre eseguita. Nei soggetti affetti da CKD stadi 4-5 e 5D (e cioè con funzione renale residua non superiore a 29 mL/min o in Dialisi), la misurazione della densità ossea non sembra predire in modo adeguato il rischio di frattura.⁵

-Osteoporosi nel trapianto d'organo: le fratture da fragilità hanno una prevalenza stimata che si aggira intorno al 10-15% dei soggetti in attesa di trapianto d'organo solido (rene, cuore, fegato e polmone), a causa degli effetti negativi che la malattia di base esercita sul tessuto osseo.^{37 38 39} Dopo il trapianto, la percentuale dei pazienti affetti da osteoporosi aumenta in modo drammatico. La perdita di massa ossea è massima nel primo anno dall'intervento, ma può persistere, sebbene ad un ritmo più lento, anche nei periodi successivi.²² Dopo il trapianto, le fratture da fragilità dello scheletro appendicolare interessano oltre il 10% dei soggetti nefropatici, nei quali la prevalenza delle fratture vertebrali si attesta intorno al 50%. Nei portatori di trapianto di fegato, cuore e polmone, l'incidenza di fratture vertebrali da fragilità è massima nei primi tre anni dopo la sostituzione d'organo ed interessa circa il 30-40% dei pazienti.⁵ Il principale fattore di rischio per frattura è costituito dalla terapia immunosoppressiva e cortisonica in particolare, che viene somministrata inizialmente a dosi molto elevate e, nella maggioranza dei pazienti, per una durata indefinita. Altri rilevanti fattori di rischio comuni a tutti i tipi di trapianto sono l'età, il sesso femminile (almeno nel lungo termine). Fattori intrinseci alla malattia d'organo possono essere determinanti nello sviluppo della fragilità ossea. L'esempio più rappresentativo di tale condizione è rappresentato dalla persistenza, anche a lunghissimo termine, di forme a volte severe di iperparatiroidismo secondario nei soggetti trapiantati di rene.⁵ Una densitometria ossea DXA andrebbe sempre eseguita in tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo nell'immediato postoperatorio e, successivamente, ogni 18 mesi per i primi tre anni.³⁹ 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.⁵

4. Diagnosi

4.1 Densitometria ossea (DXA)

Questa tecnica di diagnostica strumentale ci permette di valutare la massa ossea in termini di densità scheletrica (BMD) e rappresenta il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche. La refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di giovani adulte sane al picco di massa ossea (T-score).^{40 41 42} Il valore di BMD può anche essere espresso in confronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). I criteri dell'OMS per la diagnosi di osteoporosi (T-score <-2.5 DS), non sono applicabili a donne prima della menopausa e in uomini prima dei 50 anni.⁵

La DXA è una tecnica assorbimetrica a raggi X a doppia energia che consente di valutare, virtualmente per ogni segmento scheletrico, il contenuto minerale osseo (BMC, g/cm di segmento osseo) proiettato su di una superficie ottenendo un parametro denominato BMD (g/cm² di segmento osseo). La BMD è correlata con il rischio di frattura: per ogni riduzione di una DS di BMD (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte.⁵

I siti più frequentemente misurati sono la **colonna lombare** ed il **femore prossimale**, essendo le sedi più colpite da fratture osteoporotiche. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione densitometrica femorale può essere preferibile dopo questa età.⁵

Raccomandazioni sui siti di misurazione della BMD con DXA:

-Rachide lombare: escludere dall'analisi le vertebre anatomicamente alterate per fratture, lesioni focali, anomalie; la vertebra va esclusa se il suo T-score differisce più di 1.0 dalle vertebre adiacenti; almeno 2 vertebre lombari devono essere valutabili perché il risultato densitometrico sia ritenuto sufficientemente accurato.⁵

-Femore prossimale: bisogna valutare la BMD sia del collo del femore che quella femorale totale e considerare il valore più basso.⁵

La misurazione periferica, ad esempio a livello dell'avambraccio, è riservata a queste circostanze: paziente nel quale la valutazione lombare e/o femorale non è praticabile o non accurata; paziente gravemente obeso; iperparatiroidismo.

Indicazioni per l'indagine densitometrica:

-donne oltre i 65 anni e nei maschi oltre i 70 anni di età;

- a qualsiasi età in presenza di pregresse fratture da fragilità, di riscontro radiologico di osteoporosi o in presenza di di fattori di rischio maggiori per osteoporosi (uso di farmaci osteopenizzanti o malattie associate ad osteoporosi);

- nella donna in postmenopausa o nell'uomo di oltre 60 anni in presenza di fattori di rischio (menopausa prima dei 45 anni o periodi di amenorrea premenopausale >6 mesi, inadeguato introito di calcio o condizioni di rischio per ipovitaminosi D, periodi prolungati di immobilizzazione, fumo, abuso di alcool, magrezza, familiarità).⁵

4.2 Indagini di laboratorio

Il laboratorio è indispensabile per il completamento della diagnosi dell'osteoporosi in quanto ci consente di: fare la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro; individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico; scegliere la corretta terapia farmacologica e valutarne l'aderenza.⁵

Distinguiamo esami di primo e di secondo livello, riservando questi ultimi a casi in cui sussistono sospetti clinici mirati.

Esami di primo livello

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

Esami di secondo livello

- Calcio ionizzato
- TSH
- Paratormone sierico

- 25-OH-vitamina D sierica
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Testosterone totale (maschi)
- Immunofissazione sierica e/o urinaria
- Anticorpi anti-transglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate⁵

4.3 Marker specifici del turnover osseo

Sono dosabili nelle urine e/o nel siero e si dividono in: marker di neoformazione e marker di riassorbimento osseo.

Marker di neoformazione:

- Isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP)
- Osteocalcina
- Propeptide del procollagene di tipo I (PINP e PICP)²²

Marker di riassorbimento osseo:

- Piridinolina urinaria (PYR)
- Desossipiridinolina urinaria (DPYR)
- Telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I²²

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). In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in postmenopausa, i marker di turnover osseo possono essere utili per stimare il rischio di frattura, anche indipendentemente dalla BMD. I marker possono inoltre rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia.⁵

Tuttavia, l'utilizzazione dei marker è condizionata dall'ampia variabilità di dosaggio e biologica, e ciò limita il loro impiego nei singoli pazienti. Pertanto, al momento attuale, i marker di turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria.⁵

4.4 Tomografia computerizzata quantitativa (QTC)

Rappresenta un'ulteriore tecnica diagnostica che permette di misurare sia a livello delle vertebre che a livello femorale la BMD volumetrica (g/cm^3) sia totale, che compartimentale, essendo in grado di separare la BMD trabecolare dalla BMD corticale. Può essere utilizzata per predire il rischio di fratture vertebrali, ma non femorali, in donne in post menopausa, ma non negli uomini. Inoltre è gravata da un'elevata dose di radiazioni a cui è esposta la paziente. La tecnica DXA è a tutt'oggi preferita alla QTC vertebrale per precisione, tempi di scansioni più brevi, calibrazione più stabile, minore dose di radiazioni e minori costi.⁵ Esiste anche una strumentazione QTC dedicata allo studio di segmenti ossei periferici (p-QTC). La p-QTC è una metodica che consente di misurare a livello del radio e della tibia oltre alla BMD volumetrica, totale e compartimentale, anche alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso (spessore corticale, area di sezione, momento di inerzia). La dose di esposizione per ogni misurazione è bassa, tuttavia la p-QTC non ha ancora un ruolo nell'iter diagnostico dell'osteoporosi.⁵

4.5 REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry)

È una tecnica innovativa, che consente una valutazione della densità ossea rapida, non invasiva, senza raggi X, ma operatore dipendente. Si vanno ad integrare le immagini ecografiche con i segnali ecografici nativi non filtrati (detti segnali ultrasonici a radiofrequenza RF) acquisiti durante una scansione ecografica delle vertebre lombari e/o del collo del femore. L'analisi di questi segnali RF permette di ottenere moltissime informazioni sulle caratteristiche del tessuto studiato (informazioni che solitamente sono eliminate durante il processo di ricostruzione d'immagine B-mode durante le comuni ecografie). La metodica REMS, quindi, è in grado di elaborare e identificare automaticamente le regioni di interesse (ROI) sfruttando sia i dettagli morfologici delle immagini che le caratteristiche spettrali dei segnali RF. Inoltre, vengono automaticamente esclusi i segnali che presentano caratteristiche spettrali incongrue, ovvero gli artefatti (ad esempio calcificazioni, osteofiti) e quindi la diagnosi di osteoporosi non è condizionata dalla presenza di artrosi, scoliosi o altre patologie, superando le principali limitazioni della DXA.

I dati misurati selezionati ed elaborati vengono infine confrontati con un ampio database di dati relativi a soggetti sani e su questa base viene indicato un valore di BMD che espresso in DS (T-score) permette di classificare il paziente come sano, osteopenico o osteoporotico, come indicato dall'OMS.

Infine la REMS, oltre alle informazioni quantitative della BMD, può fornire anche informazioni qualitative. Infatti, con un software aggiuntivo è possibile calcolare il **Fragility score**, un indicatore indipendente di qualità ossea (tra 0 e 100) che fornisce una stima del rischio di frattura indipendentemente dalla BMD.

Grazie al suo approccio privo di radiazioni, REMS può essere impiegata per screening di massa sulla popolazione, programmi di prevenzione anche in donne in gravidanza, diagnosi precoce e follow-up. Attualmente può essere effettuata solo dai venti anni in su.^{43 44 45 46}

4.6 Fratture vertebrali e morfometria

La presenza di una frattura vertebrale non traumatica indica una condizione di fragilità scheletrica, indipendentemente dalla BMD, e, se attribuibile ad osteoporosi, è una forte indicazione al trattamento farmacologico. Poiché la maggior parte delle fratture vertebrali sono di grado lieve ed asintomatiche il ricorso alla diagnostica per immagini è il solo modo per diagnosticarle. La frattura vertebrale viene definita secondo il metodo semiquantitativo come una riduzione del 20% di una delle altezze del corpo vertebrale. Il metodo semiquantitativo si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave secondo i criteri di Genant.⁵

La **morfometria** vertebrale è un metodo quantitativo per la diagnosi di fratture vertebrali basato sulla misurazione delle altezze vertebrali e viene effettuata sulle immagini di proiezioni laterali della colonna toraco-lombare eseguite con la radiologia tradizionale o con DXA. Si utilizza il software per la *vertebral fracture assessment* (VFA), che consente, con una bassa dose di esposizione a radiazioni, l'acquisizione in una singola immagine dell'intero rachide dorsale e lombare su cui è possibile eseguire, dopo la valutazione semiquantitativa, anche la morfometria vertebrale.²²

Indicazioni alla diagnostica di fratture vertebrali:

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

Anche in assenza di sintomatologia:

-in tutte le donne >70 anni e uomini >80 anni

-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:

- Pregresse fratture da fragilità
- Riduzione dell'altezza >4 cm rispetto alla giovane età o >2 cm rispetto all'ultimo controllo
- Marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score <-3)
- Terapia con cortisonici equivalente a >5 mg di prednisone al giorno per >3mesi
- Patologie concomitanti associate di per sé ad un aumentato rischio di fratture vertebrali⁵

4.7 Risonanza magnetica spinale

Il ricorso alla RM nella diagnosi strumentale delle fratture vertebrali da fragilità trova indicazione quando le fratture interessano più vertebre in quanto consente di distinguere, attraverso la presenza di alterazioni del segnale in T2 e STIR dovuto all'edema osseo, le fratture recenti da quelle vecchie ed individuare quelle vertebre, ancora non deformate, ma nelle quali può essere imminente il cedimento strutturale.⁵

5. Stile di vita

La prevenzione nell'osteoporosi è fondamentale e consiste in misure tese ad impedire o rallentare la comparsa della patologia. Essa si effettua innanzitutto andando a correggere i fattori di rischio, ma anche adottando uno stile di vita adeguato: dieta bilanciata, con giusto apporto di calcio, vitamina D, proteine, carboidrati e lipidi, attività fisica, eliminazione del fumo e dell'abuso di alcool.⁵

5.1 Alimentazione

Apporto di calcio: L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Questa carenza alimentare può contribuire alla negativizzazione del bilancio calcico e a una deleteria condizione di iperparatiroidismo secondario. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni: ⁴²

Fabbisogno di calcio	Mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50	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

È preferibile, dove possibile, correggere il ridotto introito di calcio con un approccio alimentare adeguato. Le eventuali dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno modulate in base al grado della carenza alimentare (in genere comunque non sono opportune dosi superiori ai 500- 600 mg/die). La sola supplementazione di calcio si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente ed in menopausa da oltre 5 anni. Tuttavia, la maggiore efficacia anti-fratturativa si ottiene in associazione con la supplementazione di vitamina D.⁵

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio mentre si riduce con una dieta ricca di calcio. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un possibile incremento del rischio cardio-vascolare. Si raccomanda pertanto di tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la dieta ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero.⁵

Apporto di vitamina D: solo il 20% del fabbisogno di vitamina D deriva dall'alimentazione; infatti, la componente principale deriva dalla sintesi endogena a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare ai raggi UVB, peraltro spesso insufficiente con l'avanzare dell'età. Ne consegue la frequente necessità di una supplementazione, specie in età senile. La supplementazione con vitamina D (colecalfiferolo o ergocalciferolo ovvero D3 o D2), se associata ad un corretto introito di calcio, negli anziani si è rivelata utile persino in prevenzione primaria.^{47 48} Gli effetti densitometrici della supplementazione con vitamina D sono comunque mediamente modesti, e l'effetto anti-fratturativo è documentato solo per il femore e per le fratture non vertebrali, ma non per quelle vertebrali.⁵

Detto ciò, un adeguato apporto di calcio e vitamina D rimane la premessa fondamentale per qualsiasi trattamento farmacologico specifico, e la loro carenza è la causa più comune di mancata risposta alla terapia farmacologica.⁴⁹

Apporto proteico: l'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi, inoltre un'adeguata assunzione giornaliera proteica è necessaria per mantenere il trofismo del sistema muscolo-scheletrico, ma anche per ridurre il rischio di complicanze successive ad una frattura osteoporotica.⁵

5.2 Attività fisica

È noto che periodi anche brevi di immobilizzazione sono assai deleteri per la massa ossea ed è quindi importante prevenire tale condizione. Più incerto appare il ruolo dell'esercizio fisico sulla prevenzione dell'osteoporosi.

Un'attività fisica agonistica esasperata in giovani donne può comportare alterazioni ormonali e nutrizionali che possono essere deleterie per l'osso.

I tipi di attività fisica sono classificabili fondamentalmente in due categorie: 1) attività aerobica o d'impatto o comportanti carico (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica); 2) attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

In ragazzi prepuberi o in giovani adulti solo gli esercizi che comportano carico scheletrico risultano impattanti sul trofismo osseo. Al momento non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria né secondaria. In donne in postmenopausa l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto.

Incoraggiare una moderata attività fisica tra gli anziani può anche contribuire a ridurre il rischio di cadute e quindi di frattura. La raccomandazione di svolgere un minimo di attività fisica (camminare più di 30 minuti al giorno, magari all'aria aperta), malgrado l'inadeguatezza della documentazione di efficacia sulla massa ossea, appare condivisibile per l'effetto diretto sul rischio di caduta e per quello indiretto sui livelli di vitamina D.⁵

6. Trattamento farmacologico

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, stile di vita) dovrebbero essere sempre raccomandati.⁵

L'introduzione di un trattamento farmacologico va valutata attentamente e non può basarsi esclusivamente sui valori di T-score della BMD, in quanto ci sono altri fattori di rischio di frattura indipendenti da essi. Tra questi, una storia di precedenti fratture osteoporotiche o la presenza di terapia cortisonica cronica a dosi >5 mg/die di prednisone equivalenti, sono associati ad un rischio di frattura tale da giustificare l'introduzione di una terapia farmacologica a prescindere dai valori densitometrici. Oggi sono inoltre disponibili algoritmi matematici per effettuare una valutazione integrata dei fattori di rischio per frattura, fra i più utilizzati ricordiamo il FRAX® e il DeFRA®.⁵

I principali farmaci attualmente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi sono: **Bifosfonati, Denosumab, Teriparatide, Romosozumab.**

6.1 Bifosfonati

I bifosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi selettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi agiscono bloccando l'attività osteoclastica, riducendo il turnover osseo e incrementando pertanto la densità ossea. In caso di durata eccessiva di terapia si corre il rischio di ipemineralizzare l'osso senza aumentarne la resistenza, determinando fratture atipiche a livello subtrocanterico femorale.⁵⁰ Ci sono inoltre segnalazioni di osteonecrosi dei mascellari/mandibola; tali complicanze si verificano soprattutto in pazienti in trattamento con bifosfonati per malattie maligne (ad esempio metastasi osee) a dosi decine di volte superiori a quelle usate per l'osteoporosi e sono particolarmente rare.⁵

I bifosfonati registrati attualmente in Europa per il trattamento dell'osteoporosi sono: **etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato.**⁴¹

L'**etidronato** ed il **clodronato** sono bifosfonati privi di gruppo aminico e nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale. Il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. Il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia è di 100 mg/settimana

per via intramuscolare. Questi due farmaci sono farmaci di seconda scelta, che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.⁵

L'**alendronato** e il **risedronato** sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni di trattamento rispettivamente del 10% e 6%. Entrambi hanno documentato un'ampia efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) che vengono ridotte di circa il 40-50% in 3 anni.⁵ Dati recenti indicano che l'utilizzo di inibitori di pompa protonica in associazione a bifosfonati orali possono ridurne l'efficacia anti-fratturativa.⁵¹

L' **ibandronato** è stato registrato utilizzando un dosaggio di 2,5 mg/die. A questo dosaggio il farmaco è efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. Tuttavia è stato successivamente commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg i.v./3 mesi, rivelandosi in grado di ridurre il rischio di fratture non vertebrali.⁵

Lo **zoledronato** (5 mg/i.v./anno) si è dimostrato efficace nella riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore dopo tre anni di trattamento. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di BMD, marcatori del turnover e incidenza di nuove fratture, tra pazienti in terapia per nove anni in confronto con pazienti che hanno sospeso il trattamento dopo sei anni.⁵² Inoltre il farmaco si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di nuove fratture cliniche quando somministrato 2 settimane dopo una frattura di femore. Con zoledronato è stata anche dimostrata, per la prima volta, una riduzione della mortalità globale.⁵

Per quanto riguarda la durata ottimale della terapia, non è ancora stata stabilita. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti che hanno effettuato terapia con bifosfonati da più di 5 anni e presentanti basso rischio di frattura. È consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score al femore <-2,5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.⁵

6.2 Denosumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legare e bloccare l'azione di RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione sottocute comporta l'abbattimento quasi completo prima del riassorbimento osseo osteoclastico e poi dell'attività neoformativa. Si tratta quindi di un anti-

riassorbitivo come i bifosfonati. Le differenze più rilevanti rispetto a questi ultimi sono: l'effetto che cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco; l'azione è uniforme su tutte le strutture scheletriche a prescindere dal turnover osseo, che si traduce in una maggior attività farmacologica a carico dell'osso corticale. Per questo gli incrementi densitometrici sono superiori a quelli osservati con i più potenti bifosfonati, specie a carico delle strutture ossee corticali. Inoltre la terapia cronica si associa ad un continuo incremento densitometrico, a differenza di quanto avviene con altri anti-riassorbitivi con i quali dopo 3-4 anni di terapia si assiste ad un plateau, in particolare a livello delle strutture corticali.⁵

Studi registrativi hanno dimostrato che 60 mg di Denosumab sottocute ogni 6 mesi garantiscono una soppressione quasi totale del turnover osseo, anche se dopo 2-4 anni di terapia esso tende a rinormalizzarsi in prossimità del sesto mese dalla somministrazione.^{42 41}

In donne in post-menopausa l'efficacia anti-fratturativa è stata documentata per vertebre (-68% dopo 3 anni di terapia), femore (-40% dopo 3 anni di terapia) e per siti non-vertebrali (-20% dopo 3 anni di terapia). Denosumab è inoltre il farmaco con maggiori evidenze di efficacia nel trattamento di maschi ad elevato rischio di frattura, di donne con cancro della mammella in terapia con inibitori dell'aromatasi ed in maschi in blocco androgenico per carcinoma della prostata. Nelle forme più severe di osteoporosi è stato documentato un ulteriore beneficio densitometrico in caso di associazione del denosumab con teriparatide o di sequenzialità denosumab-teriparatide e non viceversa.⁵

6.3 Teriparatide

Rappresenta il frammento attivo 1-34 dell'ormone paratiroideo e viene somministrato sottocute quotidianamente. Stimola sia la neoformazione, sia il riassorbimento osseo, con effetto prevalente sulla neoformazione, che è evidente soprattutto nei primi 12 mesi di terapia. Gli incrementi osservati sui valori di BMD sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i bifosfonati solo sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%. Tuttavia il trattamento con teriparatide determina anche un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche dell'osso corticale correlate alla resistenza alle fratture.⁵

La teriparatide si è dimostrata in grado di ridurre (dopo un trattamento di 21 mesi) le fratture vertebrali del 65% e le non vertebrali del 53%^{41 42}, ma alla sospensione del trattamento si assiste ad un rapido calo densitometrico che rende pertanto consigliabile l'avvio al più presto di una terapia alternativa (antiriassorbitiva).

I maggiori effetti densitometrici sono stati ottenuti associando alla Teriparatide lo Zoledronato o Denosumab.⁵

Per l'elevato costo, il trattamento è riservato alla prevenzione secondaria in pazienti affetti da severa osteoporosi ad elevato rischio di frattura o non-responsivi ai farmaci anti-riassorbitivi.⁵

Secondo scheda tecnica il trattamento non deve superare i 24 mesi e non può essere ripetuto nell'arco della vita.⁵

6.4 Romosozumab

Romosozumab è un anticorpo monoclonale che blocca gli effetti della sclerostina, una proteina prodotta dagli osteociti, attivando il pathway della Wnt/beta catenina ed incrementando pertanto la neoformazione ossea e riducendo il riassorbimento. In tal modo riduce il rischio di frattura.⁵³

Una dose di romosozumab consiste in due iniezioni sottocutanee, una immediatamente successiva all'altra, somministrate una volta al mese. L'effetto di formazione ossea diminuisce dopo 12 dosi, che è il limite massimo consentito. Una volta completata la terapia con romosozumab si dovrebbe considerare la possibilità di proseguire la terapia con un agente antiriassorbitivo.⁵³

È indicato per il trattamento dell'osteoporosi severa in donne in postmenopausa che sono risultate intolleranti ad altre terapie per l'osteoporosi, o dove queste risultano controindicate.
53

Romosozumab risulta controindicato in paziente con profilo di rischio cardiovascolare elevato.

Capitolo 3 : carcinoma prostatico e terapia ormonale adiuvante

1. Epidemiologia e diagnosi

In Italia il carcinoma della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati in soggetti di età superiore ai 50 anni.

⁵⁴ In Italia il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, occupa il terzo posto nella scala della mortalità, che risulta inoltre in costante diminuzione. Non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati su 30-35 decessi ogni 100.000 abitanti/anno. La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata all' 81,4% a 5 anni dalla diagnosi ⁵⁵, in costante e sensibile crescita grazie allo screening con PSA e quindi diagnosi precoce. ⁵⁶

La diagnosi di carcinoma prostatico parte dall'esame obiettivo con l'**esplorazione digitale rettale**, e dalle valutazioni biochimiche mediante analisi del **PSA** (antigene prostatico specifico) e trova poi conferma con la **biopsia prostatica**. ⁵⁷

2. Cenni di terapia

I pazienti affetti da carcinoma prostatico possono presentare una malattia localizzata o avanzata. Il trattamento per la malattia localizzata prevede: **sorveglianza attiva**, **brachiterapia**, **crioterapia** o **prostatectomia radicale**. In caso di recidiva o malattia metastatica, le opzioni terapeutiche sono: **terapia di deprivazione androgenica (ADT)**, **radioterapia** di salvataggio e **chemioterapia**. Attualmente, le opzioni terapeutiche disponibili sono più efficaci se utilizzate in combinazione. Sono inoltre in corso studi atti ad identificare altri approcci terapeutici, come l'applicazione di nanotecnologie e la terapia genica, nei casi non responsivi agli attuali approcci terapeutici. ⁵⁷

3. Terapia di deprivazione androgenica (ADT)

3.1 Introduzione

Il carcinoma prostatico è un tumore ormono-dipendente. ⁵⁸ Negli uomini sani, il testosterone (T) e il suo derivato, il diidrotestosterone (DHT), sono essenziali per la sopravvivenza cellulare e la funzione prostatica. ⁵⁹ In condizioni tumorali si ha invece un'iperattivazione del signaling degli androgeni, con conseguente proliferazione incontrollata delle cellule

tumorali.⁶⁰ **La ADT rappresenta il principale trattamento del carcinoma prostatico avanzato**, con l'obiettivo primario di ridurre e sopprimere i livelli circolanti di androgeni.⁶¹ In principio, la principale opzione terapeutica era rappresentata dall'orchietomia bilaterale, che però era gravata da un importante trauma psicologico per il paziente e risultava inoltre irreversibile. Oggi il cardine dell'approccio terapeutico è rappresentato dal trattamento farmacologico.⁶²

Storicamente la castrazione era definita come soppressione dei livelli di testosterone a valori inferiori a 50 ng/dL, ottenuti sulla base di test radioimmunologici sviluppati negli anni '60, che erano meno accurati in caso di misurazioni di livelli più bassi di testosterone.⁶¹ Ad oggi, si preferisce portare i livelli di testosterone inferiori a 20 ng/dL; si è visto che in tal modo si incrementa la sopravvivenza ritardando la progressione di malattia.^{63 64} Infatti, inizialmente, la quasi totalità delle cellule tumorali risponde alla ADT, ma nel lungo termine, alcune popolazioni cellulari diventano refrattarie, e l'abbattimento della produzione di testosterone dai testicoli, non risulta più sufficiente per sopprimere adeguatamente la crescita delle cellule tumorali.⁶⁵ Si parla di carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC), quando si osserva un aumento dei livelli di PSA nonostante valori di testosterone inferiori a 50 ng/dL (castrazione).⁶⁶ Nel CRPC, si verifica una riattivazione delle vie del recettore degli androgeni (AR) dovuta a molteplici meccanismi, tra cui la produzione di androgeni da parte delle ghiandole surrenali e delle stesse cellule del carcinoma, l'attivazione dell'AR indipendente dagli androgeni, l'amplificazione o la sovraespressione del gene AR, le varianti dell'AR costitutivamente attive e indipendenti dal ligando.⁶⁷ Nonostante ciò, bisogna mantenere il testosterone ai livelli di castrazione continuando la terapia antiandrogenica, anche nei CRPC. Infatti, le cellule tumorali, esprimono vari gradi di sensibilità agli androgeni, e la crescita delle cellule sensibili rimarrà soppressa in un ambiente povero di testosterone, nonostante le linee cellulari insensibili continuino a crescere. Infine, esiste anche un terzo gruppo di cellule parzialmente resistenti, che vanno in apoptosi solo in presenza di livelli molto bassi di testosterone.⁶²

3.2 Modalità d'azione dei trattamenti ormonali

La sintesi di testosterone inizia a livello ipotalamico con la secrezione pulsatile di LHRH, che va ad agire sui suoi recettori a livello dell'ipofisi anteriore. Tale legame induce il rilascio di LH che stimola le cellule di Leydig a produrre testosterone. La soppressione di questo asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, è il meccanismo d'azione dei farmaci **LHRH agonisti e antagonisti**.⁶⁸

Un ulteriore target terapeutico è rappresentato dall'inibizione degli enzimi coinvolti nella sintesi di testosterone, come il CYP17. Questi farmaci appartengono alla classe degli **inibitori della sintesi androgenica**.⁶⁹

Infine, c'è la classe degli **antiandrogeni**, farmaci che impediscono il legame degli androgeni al loro recettore (AR), legandosi a tale recettore a livello citoplasmatico e impedendo pertanto la trascrizione di geni che regolano la crescita e la sopravvivenza cellulare.⁷⁰

3.3 Farmaci attualmente utilizzati

Antiandrogeni

- Bicalutamide
- Flutamide
- Nilutamide
- Ciproterone acetato
- Enzalutamide
- Apalutamide

Come già detto, impediscono il legame del DHT con il recettore degli androgeni (AR), ma non riducono i livelli sierici di testosterone e sono meno efficaci della castrazione chirurgica o mediata da LHRH agonisti, in pazienti con carcinoma metastatico.⁷¹ Generalmente sono somministrati in associazione con LHRH agonisti per ridurre il transitorio aumento di testosterone legato alla prima dose di questi ultimi, oppure in combinazione a LHRH agonisti o antagonisti per ottenere il “blocco androgenico totale” (BAT) in pazienti con carcinoma metastatico.⁷²

Enzalutamide è un farmaco non steroideo a somministrazione orale, indicato per il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico (mCRPC), in associazione alla ADT in corso. È stato dimostrato efficace nell'aumentare la sopravvivenza globale mediana in pazienti che avevano ricevuto precedente chemioterapia.⁷³

Apalutamide è un farmaco non steroideo a somministrazione orale, usato nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico.⁶²

LHRH agonisti

- Leuprolide acetato intramuscolo (IM-LA)
- Leuprolide acetato sottocutaneo (SC-LA)

- Triptorelina intramuscolo
- Goserelin acetato sottocutaneo

Il loro target è il recettore dell'LHRH a livello dell'ipofisi anteriore. Livelli continui di LHRH nel siero (fisiologicamente il rilascio ipotalamico è pulsatile), stimolano in un primo momento il recettore con un conseguente aumento di LH e testosterone ed in seguito portano ad una downregulation del recettore stesso nell'arco di 2-3 settimane.⁷⁴

I principali effetti collaterali sono: vampate di calore, affaticamento, disfunzioni sessuali, dolore generale, atrofia testicolare, disturbi articolari, **osteoporosi** e alterazioni metaboliche. Inoltre, è stato segnalato un aumento del rischio di diabete ed eventi cardiovascolari.^{75 76 77}

LHRH antagonisti

L'unico farmaco approvato per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato è Degarelix acetato sottocutaneo, da somministrare una volta al mese.⁷⁸ Non è associato ad un iniziale rialzo dei livelli di testosterone ed è in grado di ridurre rapidamente i livelli di testosterone al di sotto di 20 ng/dL in pazienti in precedente trattamento con LHRH agonisti e con livelli di testosterone maggiori di 20 ng/dL.⁷⁹

Gli effetti collaterali sono simili a quelli degli LHRH agonisti, con l'eccezione di un minor rischio di eventi cardiovascolari e disturbi muscoloscheletrici.^{80 81}

Inibitori della sintesi degli androgeni

L'unico farmaco utilizzato è l'Abiraterone acetato; è un inibitore della biosintesi degli androgeni a somministrazione orale, che va a inattivare l'enzima CYP17.⁸² È somministrato con il prednisone e con la ADT in corso, riducendo la produzione di androgeni da testicoli, surreni e cellule tumorali. Studi hanno dimostrato che l'Abiraterone in combinazione con LHRH agonisti, causa un calo dei livelli di testosterone maggiore rispetto al solo LHRH agonista.⁸³ Inoltre, l'Abiraterone si è dimostrato efficace nel trattamento del carcinoma metastatico e di quello resistente alla castrazione (CRPC), aumentando la sopravvivenza globale.⁸⁴

Gli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli degli altri farmaci, ma in aggiunta, sono possibili eventi associati a tossicità da mineralcorticoidi (ipertensione, ipokaliemia, ritenzione idrica) e tossicità epatica (epatite fulminante, insufficienza epatica acuta).⁶²

4. Effetti della deprivazione androgenica sull'osso

I principali fattori di rischio per fratture da fragilità nei soggetti affetti da cancro alla prostata sono: il processo di invecchiamento (essendo una neoplasia tipica dell'età avanzata) e il trattamento del cancro, con particolare attenzione alla ADT.

Normalmente, il picco di BMD si raggiunge intorno ai 20 anni; si mantiene fino a circa 40 anni di età e poi diminuisce per il resto della vita.^{85 86} Uno dei principali fattori che contribuiscono alla perdita di BMD con l'invecchiamento è la carenza di testosterone dovuta all'aumento della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che riduce i livelli di testosterone libero.⁸⁵ Il testosterone ha diversi effetti sulle cellule ossee (osteoblasti, osteoclasti e osteociti), che esprimono tutti recettori per gli androgeni. Il legame con il ligando del recettore degli androgeni stimola la proliferazione degli osteoblasti e sopprime l'apoptosi.⁸⁷ L'attivazione del recettore degli androgeni (AR) degli osteoclasti da parte del diidrotestosterone, inibisce il riassorbimento osseo in studi in vitro.⁸⁷ La diminuzione del testosterone porta anche a un aumento del RANKL secreto dagli osteoblasti, che stimola il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.⁸⁷

In aggiunta, la deprivazione androgenica e l'invecchiamento, inducono una riduzione della massa e della funzione muscolare, un aumento del grasso corporeo e una riduzione della mobilità.^{88 89} Il testosterone gioca un ruolo chiave nella preservazione della massa muscolare, e quindi la ADT inevitabilmente determina effetti negativi sul muscolo.⁸⁸

In uno studio effettuato su pazienti trattati con LHRH agonisti per un periodo di 48 settimane, si è riscontrato un decremento della massa magra del 2,7%, contro un aumento del BMI del 2,4%.⁹⁰ Il deperimento muscolare legato all'età può inoltre contribuire a cadute e fratture. Tra le persone di età ≥ 65 anni, il 5-13% ha una perdita di massa muscolare, e questa percentuale aumenta al 50% per le persone di età >80 anni.⁸⁹

Risulta quindi evidente la necessità di effettuare un'adeguata valutazione del profilo osseo nei pazienti affetti da carcinoma della prostata, specialmente se in ADT in considerazione dell'elevato rischio di sviluppare osteoporosi e fratture da fragilità.⁹¹

Capitolo 4 : PARTE SPERIMENTALE

1. MATERIALI E METODI

PAZIENTI

Sono stati raccolti i dati di pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico che siano stati sottoposti a prima visita ambulatoriale o a valutazione in regime di ricovero ospedaliero presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, nel periodo compreso tra gennaio 2017 e dicembre 2020. Sono state inoltre incluse tutte le eventuali rivalutazioni avvenute entro giugno 2023.

Dal punto di vista clinico, sono stati valutati: eventuali pregresse fratture da fragilità, la tipologia di terapia ormonale (blocco androgenico totale o parziale), un'eventuale pregressa terapia radiante, la durata di malattia e l'età.

OBIETTIVI

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche strumentali di una popolazione di pazienti a elevato rischio fratturativo. È stata inoltre condotta un'indagine longitudinale per valutare l'efficacia della terapia farmacologica in questa stessa popolazione.

DATI STRUMENTALI

Per la valutazione ossea sono stati utilizzati: il T-score, misurato a livello della colonna vertebrale (tratto L1-L4) e del femore (collo e intero), unitamente alla BMD e al TBS misurati nel tratto L1-L4. I valori di cut-off per la diagnosi di osteoporosi fanno riferimento alle linee guida SIOMMMS 2016.

È stata effettuata un'analisi di assorbimento a raggi X a doppia energia (DEXA) sulla colonna vertebrale lombare e sul femore prossimale, con raccolta della densità minerale ossea (BMD), dei punteggi Z e dei punteggi T (espressi rispettivamente come g/cm² e deviazioni standard). Per l'analisi densitometrica è stato utilizzato un densitometro Lunar Prodigy© (GE Healthcare©, Madison, WI, USA). La microarchitettura ossea è stata analizzata attraverso le stesse scansioni DEXA della colonna lombare utilizzando il software TBS (Trabecular Bone Score) iNsite© (versione 2.1.0.0, Med-Imaps©, Pessac). I valori di TBS > 1,35, tra

1,2 e 1,35 e $< 1,2$ erano indicativi rispettivamente di microarchitettura ossea normale, parzialmente degradata e degradata.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata con il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili continue sono state sottoposte, qualora non risultasse evidente dalla rappresentazione grafica mediante istogramma e/o grafico di normalità, a test di normalità di Shapiro-Wilk. In caso di normalità, le distribuzioni sono state descritte in termini di media e di deviazione standard; altrimenti, sono state utilizzate la mediana e lo scarto interquartile. Il confronto tra gruppi è stato effettuato, in caso di normalità, mediante t-test per campioni indipendenti o il test U di Mann-Whitney. I dati al follow-up sono stati confrontati con i dati al baseline utilizzando il t-test per campioni dipendenti o il test di Wilcoxon. Il confronto tra variabili dicotomiche è stato effettuato mediante test Chi-quadrato. Infine, le correlazioni bivariate sono state indagate mediante test di Pearson o test di Spearman (scelti sulla base della normalità o meno della distribuzione). Valori di $p < 0,05$ sono considerati statisticamente significativi.

2.STUDIO TRASVERSALE

ANALISI DESCRITTIVA

Sono stati analizzati i dati di 46 soggetti di età compresa tra 55 e 90 anni (media $74,9 \pm 7,7$). I pazienti presentavano una storia mediana di malattia corrispondente a 3,5 (1,0-8,0) anni.

Caratteristiche della terapia ormonale

Per quanto riguarda il trattamento ormonale adiuvante, 39 soggetti (84,8%) assumevano almeno un antiandrogeno ad azione centrale (GnRH antagonista/agonista), 13 (28,3%) almeno un bloccante periferico (bloccante del recettore degli androgeni) e 10 (21,7%) entrambi (blocco androgenico totale). 31 soggetti (67,4%), inoltre, erano stati sottoposti a radioterapia adiuvante.

CARATTERISTICHE DENSITOMETRICHE

I valori di T-score misurati a livello della colonna vertebrale (tratto L1-L4) e del femore (collo e intero), unitamente a BMD e TBS misurati nel tratto L1-L4, sono presentati nella tabella 1.

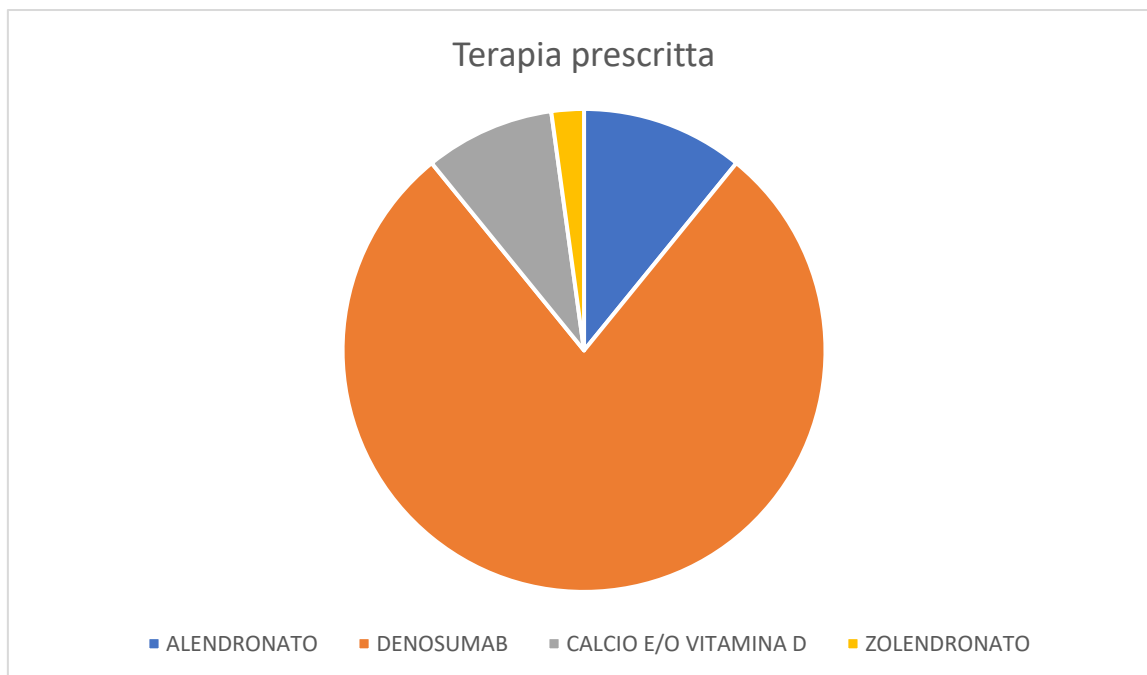
Tabella 1

	Media \pm DS, mediana (IQR)
T-score L1-L4	$-0,6 \pm 1,9$, -0,8 (-2,2 ; 0,7)
T-score collo femorale	$-1,3 \pm 1,1$, -1,5 (-2,1 ; -0,7)
T-score femore intero	$-1,1 \pm 1,1$, -1,0 (-2,1 ; -0,1)
TBS (L1-L4)	$1,114 \pm 0,134$, 1,112 (1,034 ; 1,206)
BMD (L1-L4)	$1,200 \pm 0,219$, 1,219 (1,064 ; 1,356)
BMD = bone mineral density, TBS = trabecular bone score	

Nonostante valori mediani di T-score e BMD compatibili con normale mineralizzazione ossea, i valori mediani di TBS apparivano compatibili con osso trabecolare di qualità fortemente degradata.

Tra i soggetti esaminati, 12/46 (26.1%) presentavano pregresse fratture da fragilità.

Al termine della prima visita, è stata prescritta una terapia con denosumab a 36 pazienti (78,3%), con alendronato a 5 pazienti (10,9%) e con zoledronato a un paziente (2,2%). Solo 4 pazienti (8,7%), per intolleranza o controindicazioni alla terapia farmacologica, hanno continuato ad assumere unicamente supplementi orali di calcio e/o colecalciferolo (Grafico 1).



Al fine di evidenziare i fattori predisponenti e di caratterizzare i soggetti ad aumentato rischio di fratture da fragilità, abbiamo confrontato i dati densitometrici tra soggetti con storia di precedente frattura e soggetti senza rilievo di pregresse fratture, ma non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabella 2).

Tabella 2

	Mediana (IQR)		Significatività
	Pregressa Frattura (n=36)	Non fratture pregresse (n=10)	
T-score L1-L4	-0,8 (-2,5 ; 1,7)	-0,8 (-2,0 ; 0,6)	P=0,790
T-score collo femorale	-1,1 (-1,8 ; -0,8)	-1,7 (-2,1 ; -0,5)	P=0,475
T-score femore intero	-0,8 (-1,1 ; -0,5)	-1,0 (-2,1 ; 0,0)	P=0,716
TBS (L1-L4)	1,156 (0,927 ; 1,231)	1,112 (1,040 ; 1,203)	P=0,862
BMD (L1-L4)	1,121 (0,921 ; 1,530)	1,223 (1,080 ; 1,339)	P=0,667

BMD = bone mineral density, TBS = trabecular bone score

Analogamente, sono stati confrontati i dati densitometrici dei soggetti in blocco androgenico totale con quelli in blocco androgenico parziale (centrale o periferico), che hanno evidenziato valori di BMD superiori nei soggetti sottoposti a blocco totale (Tabella 3).

Tabella 3

	Mediana (IQR)		Significatività
	Blocco androgenico parziale (n=35)	Blocco androgenico totale (n=11)	
T-score L1-L4	-1,0 (-2,2 ; 0,5)	-0,0 (-2,1 ; 0,9)	P=0,321
T-score collo femorale	-1,6 (-2,0 ; -0,7)	-1,1 (-2,1 ; -0,4)	P=0,822
T-score femore intero	-1,0 (-2,1 ; -0,1)	-1,0 (-1,7 ; -0,7)	P=0,665
TBS (L1-L4)	1,094 (1,033 ; 1,203)	1,137 (0,993 ; 1,203)	P=0,648
BMD (L1-L4)	1,131 (1,025 ; 1,285)	1,353 (1,244 ; 1,709)	P=0,042
BMD = bone mineral density, TBS = trabecular bone score			

Infine, abbiamo confrontato i dati densitometrici dei pazienti sottoposti a terapia radiante e non, rilevando indici di mineralizzazione sensibilmente migliori nei soggetti sottoposti a radioterapia (Tabella 4).

Tabella 4

	Mediana (IQR)		Significatività
	Non progressa radioterapia (n=15)	Progressa radioterapia (n=31)	
T-score L1-L4	-0,6 (-2,3 ; 0,7)	-0,9 (-2,2 ; 0,7)	P=0,887
T-score collo femorale	-2,0 (-2,5 ; -1,7)	-0,9 (-1,8 ; -0,5)	P=0,002
T-score femore intero	-1,4 (-2,5 ; -0,8)	-0,5 (-1,3 ; 0,0)	P=0,019
TBS (L1-L4)	1,039 (0,953 ; 1,104)	1,156 (1,076 ; 1,225)	P=0,005
BMD (L1-L4)	1,221 (1,106 ; 1,355)	1,169 (1,014 ; 1,374)	P=0,614
BMD = bone mineral density, TBS = trabecular bone score			

Abbiamo quindi condotto un'analisi bivariata che ha confermato la stretta concordanza tra indici densitometrici misurati in siti diversi, che tuttavia non ha mostrato una significativa correlazione con il TBS (Tabella 5).

Tabella 5

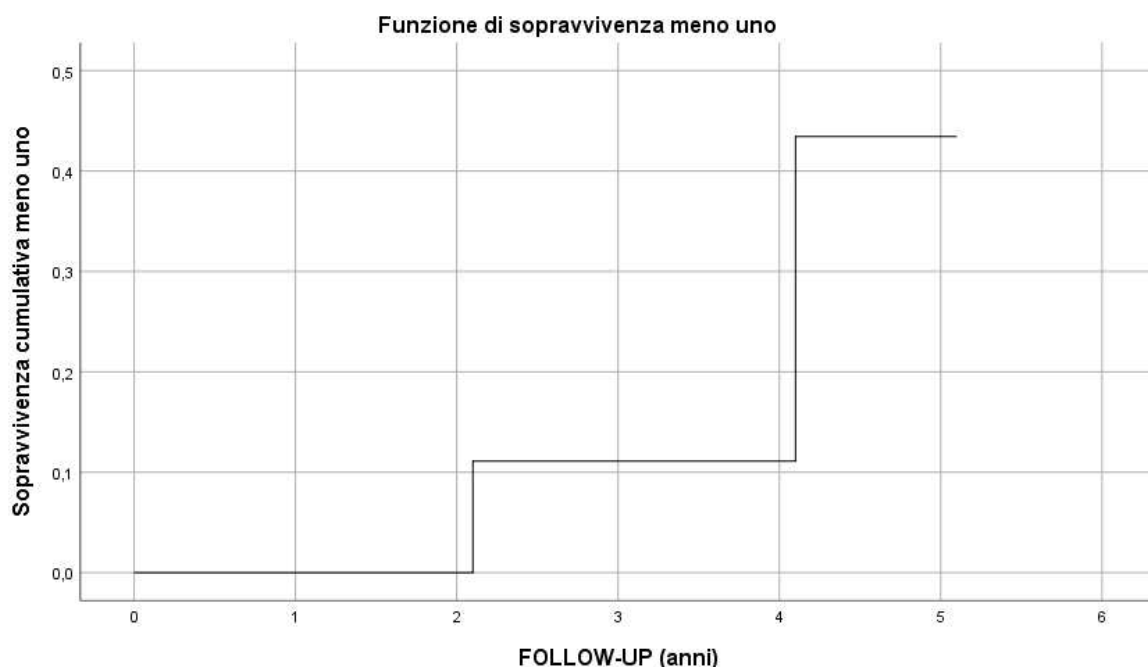
	T-score collo femorale	T-score femore intero	TBS (L1-L4)	BMD (L1-L4)
T-score L1-L4	$\rho= 0,642$ $p<0,0001$	$\rho= 0,656$ $p<0,0001$	$\rho= -0,153$ $p=0,352$	$\rho= 0,999$ $p<0,0001$
T-score collo femorale		$\rho= 0,786$ $p<0,0001$	$\rho= 0,294$ $p=0,066$	$\rho= 0,508$ $p=0,006$
T-score femore intero			$\rho= 0,274$ $p=0,088$	$\rho= 0,578$ $p=0,001$
TBS (L1-L4)				$\rho= -0,045$ $p=0,816$

È emersa inoltre una correlazione negativa tra BMD L1-L4 e durata di malattia ($r=-0.380$, $p=0.042$), mentre i parametri densitometrici non hanno mostrato correlazione significativa con l'età.

3.STUDIO LONGITUDINALE

Dopo un tempo medio di osservazione di 2.7 ± 1.1 anni, 5 pazienti sono deceduti e 16 sono stati persi al follow-up. I dati dei restanti 25 soggetti (54.4% rispetto alla popolazione iniziale), 19 dei quali in terapia con denosumab, 4 con alendronato, 1 con zoledronato e 1 con soli supplementi, sono stati quindi confrontati con i dati iniziali. Durante il follow-up, 4/25 soggetti (16%) hanno presentato nuove fratture (Figura 1); di questi, 2 in corso di terapia con denosumab, 1 in terapia con alendronato e 1 in terapia con supplementi. Abbiamo inoltre osservato un'associazione significativa tra insorgenza di nuove fratture durante il follow-up e la presenza di pregresse fratture in anamnesi ($p=0.017$).

Figura 1:



Al termine del periodo di trattamento, abbiamo evidenziato una tendenza al miglioramento degli indici densitometrici in tutti siti, che però si è dimostrata statisticamente significativa solo a livello della colonna, sia in termini di T-score che di BMD (Tabella 6).

Tabella 6

	Δ Mediano (IQR)	Significatività
T-score L1-L4	+0,300 (0,000 – 0,750)	p=0,004
T-score collo femorale	0,000 (-0,250 – 0,225)	p=0,686
T-score femore intero	+0,050 (-0,0225 – 0,300)	p=0,716
TBS (L1-L4)	+0,002 (-0,210 – 0,075)	p=0,295
BMD (L1-L4)	+0,029 (0,004 – 0,093)	p=0,017

Per investigare le caratteristiche cliniche e densitometriche associate a una migliore risposta al trattamento in termini di T-score vertebrale, abbiamo quindi condotto un'analisi multivariabile utilizzando diversi modelli che hanno mostrato che peggiori valori densitometrici al baseline, sia a livello del collo femorale che della colonna, sono associati a una maggiore risposta terapeutica.

Tabella 7: regressione lineare multivariabile (variabile dipendente: Δ T-score L1-L4)

	Modello 1	Modello 2	Modello 3	Modello 4
	β (p-value)	β (p-value)	β (p-value)	β (p-value)
Età	-	-	-	0,139 (p=0,522)
Durata di malattia	-	-	-	0,221 (p=0,313)
T-score L1-L4	0,115 (p=0,632)	0,108 (p=0,687)	-1,277 (p=0,032)	-0,223 (p=0,286)
T-score collo femorale	-0,638 (p=0,021)	-0,622 (p=0,037)	-	-
T-score femore intero	0,067 (p=0,742)	0,086 (p=0,746)	-	-
TBS (L1-L4)	-	-0,015 (p=0,946)	-0,074 (p=0,745)	-
BMD (L1-L4)	-	-	0,056 (p=0,540)	-

Inoltre, per studiare le caratteristiche cliniche e densitometriche associate al rischio di frattura in corso di terapia, abbiamo condotto un'analisi multivariabile utilizzando diversi

modelli, che tuttavia non sono riusciti ad identificare, in questa categoria di pazienti, un singolo parametro indipendente utile ai fini della stima del rischio di frattura.

Tabella 8: regressione logistica multivariabile per rischio di nuove fratture

	Modello 1	Modello 2	Modello 3	Modello 4
	OR (p-value)	OR (p-value)	OR (p-value)	OR (p-value)
Età	-	-	-	1,086 (p=0,133)
Durata di malattia	-	-	-	1,028 (p=0,731)
T-score L1-L4	1,191 (p=0,616)	1,138 (p=0,725)	0,019 (p=0,407)	0,996 (p=0,986)
T-score collo femorale	0,743 (p=0,724)	0,838 (p=0,835)	-	-
T-score femore intero	1,492 (p=0,659)	1,527 (p=0,629)	-	-
TBS (L1-L4)	-	0,595 (p=0,913)	0,728 (p=0,959)	-
BMD (L1-L4)	-	-	0,751 (p=0,350)	-

4. DISCUSSIONE

Abbiamo analizzato una popolazione di soggetti con carcinoma prostatico in terapia ormonale adiuvante, che, nonostante una documentata fragilità ossea, testimoniata da una elevata prevalenza di fratture pregresse, presente in più di un quarto dei nostri pazienti, presentavano alla prima valutazione valori di mineralizzazione ossea che mediamente non avrebbero lasciato supporre la presenza di un'osteoporosi. In particolare, abbiamo osservato che i soggetti trattati in modo più intensivo (BAT e radioterapia), presentavano paradossalmente indici densitometrici migliori rispetto al resto del campione.

La DXA, tecnica di diagnostica strumentale che ci consente di calcolare la BMD, è soggetta alla presenza di artefatti, dati per esempio da artrosi, calcificazioni, fratture vertebrali, scoliosi, che rendono meno affidabile la misurazione della BMD in presenza di questi particolari elementi. Inoltre, gli attuali limiti di riferimento considerati diagnostici per osteoporosi, sono stati estrapolati da studi condotti su donne affette da osteoporosi postmenopausale, e numerose evidenze da studi recenti suggeriscono che non possano essere applicati a soggetti con osteoporosi secondaria, in quanto possono determinare una grave sottostima del rischio fratturativo.

A conferma di ciò, non abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa tra pregressa frattura/non pregressa frattura sui dati densitometrici.

D'altra parte, la nostra popolazione, presentava già alla prima valutazione una grave alterazione dei valori di TBS (trabecular bone score). Infatti, esso, rispecchia la qualità dell'osso trabecolare, e, nonostante i valori mediani di T-score e di BMD fossero compatibili con normale mineralizzazione ossea, risultava fortemente alterato, essendo i valori mediani, ben al di sotto del cut-off di 1,350. Ciò risulta in linea con la letteratura, che dimostra, per esempio, una migliore capacità del TBS nell'identificare soggetti con aumentata fragilità ossea (testimoniata dalla presenza di fratture vertebrali) indotta da glucocorticoidi, rispetto alla DXA-BMD,⁹² o ancora, è stata dimostrata una riduzione dei livelli di TBS nella spondilite anchilosante, sclerosi sistemica, artrite reumatoide, che correla inoltre con l'attività di malattia.⁹³ Questi sono solo due esempi, ma i dati in letteratura che esprimono l'utilità del TBS in varie patologie stanno aumentando.

Nel nostro studio, i dati al follow-up hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione della BMD, sebbene durante il periodo di osservazione sia stata comunque rilevata un'incidenza non trascurabile di nuove fratture, per le quali il maggiore fattore di rischio era rappresentato

da una pregressa frattura. Tale osservazione potrebbe derivare dal lungo periodo di terapia androgenica deprivativa a cui i pazienti sono stati sottoposti prima del trattamento antiriassorbitivo. I pazienti, infatti, giungevano alla nostra osservazione dopo un periodo mediano di 3,5 anni, arrivando, nei casi più estremi, oltre i 10 anni (massimo 17 anni). A riprova di ciò, abbiamo rilevato che la durata di malattia incideva sulla qualità ossea in misura nettamente maggiore rispetto all'età. Questo è importante perché, a differenza dell'osteoporosi postmenopausale, in cui avviene una fisiologica perdita di mineralizzazione ossea con l'avanzare dell'età, nell'osteoporosi secondaria a terapia androgenica deprivativa, si osserva un accelerato riassorbimento osseo indipendente dall'età.

Tuttavia, la terapia antiriassorbitiva ha documentato, nella nostra popolazione, non solo una stabilizzazione, ma anche una tendenza al miglioramento dei valori densitometrici in tutti i siti valutati. Ciò è risultato, inoltre, maggiore nei pazienti con peggiori valori densitometrici al baseline, suggerendo che la terapia precoce possa andare a modificare sensibilmente la storia di malattia in questi soggetti e prevenirne le complicanze. Il farmaco maggiormente utilizzato nel nostro campione è stato il Denosumab, per il quale sono disponibili in letteratura maggiori evidenze di efficacia in pazienti in blocco androgenico per carcinoma prostatico.⁹⁴ Una recente metanalisi ha evidenziato che la terapia con Denosumab si è dimostrata superiore in termini di efficacia e sicurezza rispetto agli altri farmaci antiriassorbitivi nel prevenire fratture in pazienti con carcinoma prostatico e mammario in terapia ormonale adiuvante.⁹⁵

Nonostante sia noto, secondo numerose evidenze scientifiche, che sia la terapia antiandrogenica per il trattamento del carcinoma prostatico, che la terapia antiestrogenica per il trattamento del carcinoma mammario, determinino effetti negativi sul tessuto osseo, il nostro studio e la comune pratica clinica dimostrano che gli uomini giungono all'attenzione dell'endocrinologo più tardivamente rispetto alle donne.

Il carcinoma prostatico è attualmente la neoplasia più diffusa tra i maschi in Italia, ma fortunatamente, la sopravvivenza a 5 anni è dell' 81,4%⁵⁵ (a 1 anno supera il 90%). Paradossalmente, la mortalità per frattura di femore è molto maggiore (ad 1 anno è del 33%⁹⁶) rispetto a quella dello stesso carcinoma prostatico. Inoltre, la mortalità e morbilità per frattura di femore si sono dimostrate maggiori nell'uomo rispetto alla donna,⁹⁷ rimarcando l'importanza di una prevenzione efficace in entrambi i sessi, e non più solo nel sesso femminile. Si ritiene, dunque, necessario aumentare la consapevolezza dell'importanza di

effettuare una corretta prevenzione di eventi fratturativi in questi pazienti, facendoli arrivare alla visita endocrinologica più precocemente.

Inoltre, la terapia antiriassorbitiva andrebbe iniziata indipendentemente dai valori della sola densità minerale ossea, in quanto si rischierebbe di non trattare una quota di pazienti apparentemente sani, ma invece ad alto rischio fratturativo. Il TBS potrebbe rappresentare un utile strumento complementare, se non addirittura sostitutivo, per una corretta stratificazione del rischio fratturativo in questa popolazione di soggetti.

I punti di forza del nostro studio sono: 1) la caratterizzazione densitometrica completa di una popolazione affetta da osteoporosi secondaria, che attualmente è ancora poco studiata; 2) il disegno trasversale e longitudinale.

I limiti sono: 1) la numerosità campionaria; 2) il breve tempo di follow-up che non ha permesso di stimare il rischio di frattura. 3) non abbiamo dati sufficienti per confrontare l'efficacia in termini antifratturativi e densitometrici tra i diversi farmaci antiriassorbitivi.

5. CONCLUSIONI

Il nostro studio ha permesso di caratterizzare una popolazione di soggetti a elevato rischio fratturativo, ponendo l'attenzione sulle fragilità dell'attuale gestione terapeutica. Risulta sempre più evidente l'imprescindibilità di un approccio multidisciplinare nella gestione della patologia oncologica prostatica e la necessità di superare il limite di considerare l'osteoporosi come una patologia esclusivamente del sesso femminile. Sono necessari ulteriori studi per chiarire in modo definitivo l'affidabilità del TBS nella stima del rischio di frattura e la superiorità di un farmaco rispetto a un altro nel ridurre l'insorgenza di nuove fratture.

Bibliografia

1. Monesi V. *Istologia*. 5a ed. Piccin
2. Robbins. *Le Basi Patologiche Delle Malattie*. Vol 2. 9a ed. edra
3. Rh C. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*. 1997;30(8). doi:10.1016/s0009-9120(97)00113-6
4. E H, A S, M I, 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(1). doi:10.1007/s11657-013-0136-1
5. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016;68(1):1-39. doi:10.4081/reumatismo.2016.870
6. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1489-1501. doi:10.1007/s00198-011-1824-6
7. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-224. doi:10.1016/j.bone.2015.05.016
8. Ja K, D H, C C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22(9). doi:10.1007/s00198-011-1713-z
9. Sn M, Lm L, Wd L. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014;29(7). doi:10.1002/jbmr.2204
10. Ab H, Wd L, Jf T, Gd G. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. *Arch Intern Med*. 2008;168(20). doi:10.1001/archinte.168.20.2261
11. S G, Kg S, Jd A, 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 Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012;27(3). doi:10.1002/jbmr.1476
12. Ja K, H J, A O, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35(5). doi:10.1016/j.bone.2004.06.017
13. J HC, C 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. doi:10.1136/bmj.e3427

14. P V. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007;18(4). doi:10.1007/s00198-006-0253-4
15. M J, Rm VD, Wc W, Fb H. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5). doi:10.1093/aje/kwm106
16. Y F, F W, Y L, Y L. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016;27(1). doi:10.1007/s00198-015-3279-7
17. F van den B, Ad S, M S, M M, Br B, Hj V. Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing*. 2013;42(2). doi:10.1093/ageing/afs161
18. Em D, Je C, J F, et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012;50(6). doi:10.1016/j.bone.2012.02.639
19. Sb B, Sb T. Official Positions for FRAX® clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2011;14(3). doi:10.1016/j.jocd.2011.05.012
20. S S, Ec B, Sm A, Mt Y. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2013;27(12). doi:10.1097/QAD.0b013e328361d241
21. Hv D, Yi C, S S, Mt Y. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(14). doi:10.1097/QAD.0000000000000363
22. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):85-102. doi:10.1007/s11739-018-1874-2
23. Wd F. Hyperparathyroidism. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9684). doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9
24. M C, Jp B, J L, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3). doi:10.1007/s11154-021-09694-6
25. E C, G M, A G, Jp B. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007;18(10). doi:10.1007/s00198-007-0394-0
26. Mj S, Ms C, H Z. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1). doi:10.1016/S2213-8587(13)70045-7

27. Tp van S, Hg L, C C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002;13(10). doi:10.1007/s001980200108
28. Ja K, H J, A O, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004;19(6). doi:10.1359/JBMR.040134
29. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex Steroid Actions in Male Bone. *Endocr Rev*. 2014;35(6):906. doi:10.1210/er.2014-1024
30. Yh S, Df M, W S, Y L, Tl J, Gl LY. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int*. 2013;111(5). doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11758.x
31. P H, M G, Jj B, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev*. 2012;38(6). doi:10.1016/j.ctrv.2012.02.008
32. Ml K, Jc L, L T, et al. Bone health history in breast cancer patients on aromatase inhibitors. *PLoS One*. 2014;9(10). doi:10.1371/journal.pone.0111477
33. K Z, B T, J H, et al. Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(6). doi:10.1093/annonc/mdr448
34. Th D, Cs H, Mr S, Ta G, Fr S. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer*. 2004;100(5). doi:10.1002/cncr.20056
35. F T, K M, Rd K, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;85(1). doi:10.1038/ki.2013.279
36. 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). doi:10.1038/ki.2009.188
37. V C, Km R, N C, M V, E K. Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. *Postgrad Med*. 2012;124(3). doi:10.3810/pgm.2012.05.2551
38. Ca K, Vz B, J K, Mr C. Osteoporosis after transplantation. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(1). doi:10.1007/s11914-011-0083-y
39. L DC, M Z, V B, et al. Densitometric threshold and vertebral fractures in heart transplant patients. *Transplantation*. 2011;92(1). doi:10.1097/TP.0b013e31821cdeef
40. Jt S, Ja S, Jp B, S B. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013;16(4). doi:10.1016/j.jocd.2013.08.004

41. Ja K, Ev M, H J, C C, R R, Jy R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013;24(1). doi:10.1007/s00198-012-2074-y
42. F C, Sj de B, Ms L, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014;25(10). doi:10.1007/s00198-014-2794-2
43. F C, R F, A G, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(1). doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.017
44. An Advanced Quantitative Echosound Methodology for Femoral Neck Densitometry. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(6):1337-1356. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.01.024
45. B C, E D, A DP, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. *Bone*. 2021;143. doi:10.1016/j.bone.2020.115786
46. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):391-402. doi:10.1007/s00198-018-4686-3
47. S A, E R, V C, et al. [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo*. 2011;63(3). doi:10.4081/reumatismo.2011.129
48. M R, D G, O V, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014;66(2). doi:10.4081/reumatismo.2014.788
49. S A, S G, G B, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009;20(2). doi:10.1007/s00198-008-0650-y
50. E S, D B, B A, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014;29(1). doi:10.1002/jbmr.1998
51. Sd Y, Q C, Hk W, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4). Accessed September 14, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131063/>
52. Dm B, Ir R, Ja C, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2015;30(5). doi:10.1002/jbmr.2442
53. SIOMMMS – Osteoporosi, Fda approva romosozumab, primo nuovo anabolico dopo 15 anni. Accessed September 14, 2023. <https://siommms.it/osteoporosi-fda-approva-romosozumab-primo-nuovo-anabolico-dopo-15-anni/>

54. Salute M della. I numeri del cancro in Italia 2019, il rapporto Aiom-Airtum. Accessed September 20, 2023. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=3897
55. B M, K ZS. Prostate cancer outcomes disparities: Population survival analysis in an ethnically diverse nation. *Urol Oncol*. 2021;39(6). doi:10.1016/j.urolonc.2021.02.023
56. LINEE GUIDA CARCINOMA DELLA PROSTATA. AIOM. Published November 29, 2021. Accessed September 18, 2023. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-della-prostata/>
57. M S, K R, P M, L G, A A, S M. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Mol Basel Switz*. 2022;27(17). doi:10.3390/molecules27175730
58. It H. The epidemiology of cancer of the prostate. *J Chronic Dis*. 1975;28(7-8). doi:10.1016/0021-9681(75)90029-6
59. G W. The importance of steroid hormones in prostate cancer. *Cancer Surv*. 1992;14. Accessed September 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1423327/>
60. Z C, Fr S. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(2-3). doi:10.1007/s10555-013-9474-0
61. Mg O, A F, Mj S, D R, Mi R. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6). doi:10.1016/s0090-4295(00)00793-7
62. Ed C, A H, N L, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(1). doi:10.1038/s41391-018-0079-0
63. M P, V C, F B. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int*. 2010;105(5). doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08814.x
64. S D, Cb A, Jg W, J H, B S. Intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer: translating randomized controlled trials into clinical practice. *Can J Urol*. 2014;21(2 Supp 1). Accessed September 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24775721/>
65. Y C, A B, Z C, Ma R, S T, T V. The Molecular Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5). doi:10.1016/j.euf.2016.11.012
66. V P, R G, K P, Xj Y. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2(4). Accessed September 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25606573/>
67. J H, G W, T S. Dissecting the roles of the androgen receptor in prostate cancer from molecular perspectives. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2017;39(5). doi:10.1177/1010428317692259

68. C G, G E. The Role of Gonadotropin-Releasing Hormone in Cancer Cell Proliferation and Metastasis. *Front Endocrinol*. 2017;8. doi:10.3389/fendo.2017.00187
69. R F, N S, Rj A, G A. Molecular pathways: Inhibiting steroid biosynthesis in prostate cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013;19(13). doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0931
70. M E, Fo D, A B. Androgen Receptor-Dependent Mechanisms Mediating Drug Resistance in Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(7). doi:10.3390/cancers13071534
71. F B. Hormone therapy of prostate cancer: is there a role for antiandrogen monotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35(2). doi:10.1016/s1040-8428(00)00051-2
72. A H, Pj B, J B, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2). doi:10.1016/j.eururo.2013.11.002
73. Hi S, K F, F S, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13). doi:10.1056/NEJMoa1207506
74. Ba C, Mh S. The mechanisms of LHRH agonist action in gonadal tissues. *Mol Cell Endocrinol*. 1985;41(2-3). doi:10.1016/0303-7207(85)90013-9
75. Bj K, S S, I P, Mk T. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2001;57(1). doi:10.1016/s0090-4295(00)00895-5
76. S M, A D, F L, et al. Changes in plasma lipoproteins during various androgen suppression therapies in men with prostatic carcinoma: effects of orchiectomy, estrogen, and combination treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist and flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(2). doi:10.1210/jcem-66-2-314
77. Jc S, P B, L S, H K, R S. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990;39(9). doi:10.1016/0026-0495(90)90297-p
78. Ed C, Ah H. The role of LHRH antagonists in the treatment of prostate cancer. *Oncol Williston Park N*. 2009;23(7). Accessed September 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626830/>
79. N S, T K, Y O, T Y, N H. Clinical Effect of Switching from a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist to an Antagonist in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Serum Testosterone Level ≥ 20 ng/dl. *Curr Urol*. 2016;9(1). doi:10.1159/000442848
80. L K, K M, Ed C, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol*. 2014;66(6). doi:10.1016/j.eururo.2013.12.063

81. Pe A, L K, B T, J G, Tk O, J N. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65(3). doi:10.1016/j.eururo.2013.10.032
82. Ed C, Nd S, Dp P, Cs H, Cj R. Abiraterone acetate and prednisone in chemotherapy-naïve prostate cancer patients: rationale, evidence and clinical utility. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(5). doi:10.1177/1758834017698644
83. Me T, B M, Cj L, et al. Intense androgen-deprivation therapy with abiraterone acetate plus leuprolide acetate in patients with localized high-risk prostate cancer: results of a randomized phase II neoadjuvant study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(33). doi:10.1200/JCO.2013.53.4578
84. K F, N T, L F, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4). doi:10.1056/NEJMoa1704174
85. S K. Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(10). doi:10.1093/gerona/gls163
86. L S, Kj ES, C S. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology.* 2017;18(6). doi:10.1007/s10522-017-9732-6
87. Nv M, In S, Ky C. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging.* 2016;11. doi:10.2147/CIA.S115472
88. F S, G R, S von H, A T. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology.* 2017;63(2). doi:10.1159/000452499
89. Cj PC, Il MV, M FR, et al. Muscle and Bone Mass Loss in the Elderly Population: Advances in diagnosis and treatment. *J Biomed Syd NSW.* 2018;3. doi:10.7150/jbm.23390
90. Mr S, Js F, Fj M, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2). doi:10.1210/jcem.87.2.8299
91. A H, A T, C P, et al. Bone health effects of androgen-deprivation therapy and androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(2). doi:10.1038/s41391-020-00296-y
92. F S, M C, Mc D, Se A, A V. Glucocorticoids and Trabecular Bone Score. *J Med Life.* 2020;13(4). doi:10.25122/jml-2019-0131
93. C R, Wd L. Trabecular Bone Score in Rheumatic Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(4). doi:10.1007/s11926-022-01062-w
94. S H, Jp M, Tl K. Role of denosumab in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(3). doi:10.1038/pcan.2012.2
95. K N, Mr M, D S, N M, M J, T V. The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) in patients with hormone-sensitive cancer receiving endocrine therapy, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a

- systematic review and network meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2023;18(1). doi:10.1007/s11657-023-01211-3
96. L M, A B, A E. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1). doi:10.1186/s12891-018-2276-3
97. B A, T van S, R A, M O, C C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009;20(10). doi:10.1007/s00198-009-0920-3