

LINEE GUIDA
per la diagnosi, prevenzione e terapia
dell'osteoporosi
SINOSI

LINEE GUIDA

per la diagnosi, prevenzione e terapia
dell'osteoporosi

SINOSI

Approvato dalle seguenti Società Scientifiche:

Collegio dei Reumatologi Ospedalieri (CROI)
Società Italiana dell'Osteoporosi e delle Malattie
del Metabolismo Minerale e Scheletrico (SIOMMMS)
Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)
Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)
Società Italiana di Reumatologia (SIR)

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

© Copyright 2006

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

Sommario

PREFAZIONE	7
1.0 INTRODUZIONI E METODOLOGIA	
1.1 METODI.....	9
1.2 DEFINIZIONE.....	11
1.3 NOTE EPIDEMIOLOGICHE.....	12
2.0 IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO	
2.1 GENETICA DELL'OSTEOPOROSI.....	15
2.2 FATTORI DI RISCHIO.....	15
3.0 LE OSTEOPOROSI SECONDARIE	
3.1 IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.....	20
3.1.1 Definizione, Epidemiologia.....	20
3.1.2 Diagnosi e diagnosi differenziale.....	20
3.1.3 Manifestazioni cliniche.....	21
3.1.4 Terapia chirurgica.....	21
3.1.5 Terapia medica.....	22
3.2 OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI	
3.2.1 Epidemiologia e clinica.....	22
3.2.2 Terapia.....	23
3.3 OSTEOPOROSI DA FARMACI	
3.3.1 Il Metotressato.....	24
3.3.2 Analoghi del GnRH.....	25
3.3.3 Altri.....	25
3.4 L'OSTEOPOROSI DA TRAPIANTO D'ORGANO.....	26

4.0 DIAGNOSI DIFFERENZIALE	29
5.0 DIAGNOSI STRUMENTALE DI OSTEOPOROSI	
5.1 DENSITOMETRIA OSSEA	33
5.1.1 Tecniche	33
5.1.2 Capacità predittiva del rischio di frattura	33
5.1.3 Monitoraggio	36
5.2 INDICAZIONI ALLA INDAGINE DENSITOMETRICA	38
5.3 LA MORFOMETRIA VERTEBRALE	39
6.0 TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI: INTERVENTI NON FARMACOLOGICI	
6.1 ALIMENTAZIONE	41
6.1.1 Apporto di Calcio e Vitamina D	41
6.2 ATTIVITÀ FISICA	43
6.3 INTERVENTI SUL RISCHIO DI CADUTA	44
6.4 PROTETTORI	44
7.0 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	
7.1 SOGLIA DI INTERVENTO	45
7.2 BISFOSFONATI	49
7.3 ALTRE TERAPIE NON ORMONALI	51
7.4 PARATORMONE (PTH)	51
7.5 STRONZIO RANELATO	52
7.6 TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA	54
7.7 MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SERM)	56
7.8 VERTEBROPLASTICA O RIFOPLASTICA PERCUTANEA	59
8.0 L'OSTEOPOROSI NEL MASCHIO	61

Prefazione

■ *La preparazione di queste linee guida su diagnosi e terapia dell'osteoporosi è iniziata con la costituzione della SIOMMMS (Società Italiana Osteoporosi e Malattie del Metabolismo Minerale e Scheletrico) nata dalla fusione della SIOP e della SIMM. Un ampio gruppo di esperti (commissione allargata), coordinata dal presidente della SIOMMMS prof. Adami, ha inizialmente concordato tempi e modi del lavoro. Sono stati quindi preliminarmente condivisi il tipo di disamina della letteratura disponibile e i criteri per i vari livelli di evidenza e di raccomandazione (capitolo 1). Si è quindi proceduto assegnando l'istruttoria di ogni singola sezione a specifici esperti (gli autori dei singoli capitoli). Il loro lavoro è stato condiviso dalla commissione allargata anche nel corso di alcuni incontri, sino al completamento della stesura del "source document" da cui è stata ricavata la sinossi delle linee guida. Questa sinossi (e ove richiesto il "source document") è stata inviata a numerose società scientifiche chiedendo una loro revisione del contenuto. I feed-back sono stati numerosi e utili. Nella maggior parte dei casi le obiezioni sono state recepite interamente ma in qualche altro (terapia ormonale sostitutiva, utilizzo della TAC nella diagnosi di osteoporosi) si è dovuto procedere ad una mediazione. Molte di queste società scientifiche hanno infine sottoscritto questo documento. Nel 2003 il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) ha deciso di stilare un documento-raccomandazione sulla diagnosi e terapia dell'osteoporosi. La base per la preparazione del documento del CSS sono state le bozze di queste linee guida, che sono state riassunte includendo tuttavia alcune raccomandazioni che pur non obbedendo ai criteri classici (capitolo 1) appaiono sicuramente di utilità. Per questa ragione si è deciso di includere il documento del CSS all'interno delle Sinossi in riquadri separati di colore blu. □*

Introduzioni e metodologia

1

■ 1.1 METODI

Questo documento include le linee guida diagnostiche e terapeutiche per le osteoporosi primitive (postmenopausale e senile) e secondarie. Esso rappresenta un compendio di un più ampio documento ove sono riassunti e commentati tutti i lavori rilevanti pubblicati (source document).

Le raccomandazioni sono state messe a punto utilizzando un processo dimostrabile e riproducibile per la valutazione delle referenze bibliografiche, e sono il risultato di una valutazione ponderata del livello di evidenza (vedi tabelle 1.1 e 1.2).

Le raccomandazioni sono state prima elaborate da uno specifico Gruppo di Studio e, successivamente, emendate e condivise con un ampio numero di rappresentanze di medici di medicina generale ed esponenti di varie specialità mediche coinvolte nella diagnosi e prevenzione dell'osteoporosi (endocrinologia, fisiatria, geriatria, ginecologia, medicina di laboratorio, nefrologia, radiologia e reumatologia) nonché statistici ed esperti di economia sanitaria.

TABELLA 1.1

LIVELLI DI EVIDENZA

Criteria usati per assegnare un livello di evidenza agli articoli

Studi di diagnostica

Livelli di evidenza *Criteria*

- | | |
|---|--|
| 1 | i. Interpretazione indipendente dei risultati della verifica |
| | ii. Interpretazione indipendente dello standard diagnostico |

>>> segue

>>> seguito

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

Studi di trattamento e di intervento

<i>Livelli di evidenza</i>	<i>Criteri</i>
1	i. Disamina generale sistematica o meta-analisi di studi controllati randomizzati
1b	1 studio controllato randomizzato di potenza adeguata
2a	Disamina generale sistematica o meta-analisi di studi controllati randomizzati di Livello 2
2b	Studio controllato randomizzato che non risponde ai criteri del Livello 1
3	Studio clinico non randomizzato o studio di coorte
4	Studio "prima-dopo", studio di coorte con controlli non contemporanei, studio caso-controllo
5	Serie di casi senza controlli
6	Relazione di casi o serie di casi con meno di 10 pazienti

Studi prognostici

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

GRADI DI RACCOMANDAZIONE PER LE LINEE GUIDA DELLA PRATICA CLINICA

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

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

1.2 DEFINIZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura, proprietà materiali) che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (postmenopausale) o comunque con l'avanzare dell'età (senile).

L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale (Bone Mineral Density o BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata. La BMD giustifica il 60-80% della resistenza meccanica dell'osso.

Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (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

Definizione di osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Sono considerate "primitive" le forme postmenopausali e senili. Osteoporosi "secondarie" sono determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.

Nei riquadri blu viene riportato il testo di un documento del Consiglio Superiore di Sanità

T-score $< -2,5$ SD, che secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi. La densitometria ossea rappresenta quindi il test diagnostico di osteoporosi e di rischio di frattura come la misurazione pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e quindi il rischio di ictus.

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

1. La BMD normale è definita come un *T-score* compreso fra $+2,5$ e $-1,0$ (la BMD del paziente è cioè fra 2,5 deviazioni standard (DS) sopra la media di un giovane adulto e 1 DS sotto la media di un giovane adulto).
2. L'osteopenia (bassa BMD) è associata ad un *T-score* compreso tra $-1,0$ e $-2,5$ DS.
3. L'osteoporosi è caratterizzata da un *T-score* inferiore a $-2,5$ DS.
4. Per osteoporosi conclamata si intende un valore di *T-score* inferiore a $-2,5$ DS con la contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Va tuttavia ricordato che si tratta solo di una diagnosi densitometrica che può tradursi in diagnosi clinica solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale.

Inoltre la soglia diagnostica in T-score non coincide con la soglia terapeutica poiché altri fattori scheletrici ed extrascheletrici condizionano il rischio di frattura del singolo soggetto e la decisione di intraprendere o meno un trattamento.

■ 1.3 NOTE EPIDEMIOLOGICHE

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che ci siano oggi, in Italia, circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi.

Il "life time risk" di andare incontro ad una tipica frattura osteoporotica a carico del polso distale, corpi vertebrali o femore prossimale è del 15% circa per ogni sito e del 40% per un qualsiasi sito.

Nella popolazione italiana oltre i 50 anni d'età il numero di fratture di femore è superiore alle 55.000 unità/anno. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti di 65+ anni d'età di entrambi i sessi.

Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche rappresentano una delle maggiori cause di mortalità, con una incidenza sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e 4 volte superiore a quello per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta inoltre una consistente riduzione del livello di autosufficienza e, in circa il 20% dei casi, richiede una istituzionalizzazione a lungo termine. □

Identificazione dei soggetti a rischio

2

■ 2.1 GENETICA DELL'OSTEOPOROSI

Il contributo genetico della patogenesi dell'osteoporosi sembra essere il maggior determinante della variabilità interpersonale in massa ossea. La propensione all'osteoporosi, al pari di molte altre condizioni morbose, è attribuibile all'effetto complessivo e combinato di molti polimorfismi genetici.

Attualmente, polimorfismi di geni che codificano il collagene tipo 1 (COL1A1), il recettore estrogenico (ER) e della vitamina D (VDR), vengono proposti come possibili determinanti genetici del rischio osteoporotico.

Ognuno di questi polimorfismi spiega solo meno del 30% della varianza della massa ossea ed ancor meno del rischio di sviluppare osteoporosi. L'uso diagnostico e prognostico della determinazione di polimorfismi genetici appare pertanto ancora ingiustificato.

■ 2.2 FATTORI DI RISCHIO

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni di questi fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalla BMD. Tra i numerosi fattori associati in maniera indipendente al rischio di osteoporosi e fratture solo alcuni presentano un importante livello di evidenza come la ridotta massa ossea, una precedente frattura da fragilità, l'età e la familiarità per fratture da fragilità. Da questa evidenza deriva che la sola valutazione della massa ossea è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica) ma non è sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio per frattura (soglia terapeutica). Inoltre, poiché i vari fattori di rischio

presentano un effetto cumulativo nella determinazione del rischio fratturativo, la loro completa identificazione è fondamentale nella corretta valutazione dell'entità del rischio di un soggetto.

Si possono identificare fattori di rischio di osteoporosi relativi a:

1. Acquisizione del picco di massa ossea.
2. Densità – massa ossea in età senile.
3. Aspetti strutturali scheletrici (macro e microarchitettura, qualità materiali).

Assumono un significato clinico diagnostico solo i fattori di rischio facilmente identificabili e quantificabili. Per le finalità di queste linee guida vengono esaminati solo i fattori di rischio connessi alla massa ossea di soggetti adulti. Poiché dal punto di vista clinico l'osteoporosi si traduce in un aumento del rischio di frattura vanno anche tenuti in conto i fattori di rischio indipendenti dalla quantità-qualità ossea e quasi sempre connessi alla propensione a cadere.

I fattori di rischio di frattura osteoporotica con livelli di evidenza possono quindi essere classificati in due categorie:

1. Fattori di rischio per ridotta massa ossea: vengono in genere utilizzati per identificare i soggetti da sottoporre a screening densitometrico.
2. Fattori di rischio di frattura osteoporotica indipendente dalla massa ossea: possono essere utilizzati per ragioni prognostiche e quindi per definire la soglia di intervento terapeutico. □

Osteoporosi primitive: individuazione dei soggetti a rischio

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea (BMD) (sesso femminile, inadeguato apporto di calcio con la dieta, scarsa attività fisica, menopausa precoce) altri aumentano il rischio o le conseguenze di cadute (disabilità, abuso di benzodiazepine, fattori ambientali, abuso alcolico) altri ancora agiscono sia sulla massa ossea che sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D). Peraltro i fattori genetici giustificano circa il 70% del rischio di osteoporosi. Tuttavia l'utilizzo di polimorfismi genetici per l'individuazione di soggetti geneticamente a rischio appare al momento ingiustificato.

FATTORI DI RISCHIO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE

- Sesso femminile
- Menopausa prematura
- Età*
- Amenorrea primaria o secondaria
- Iponadismo maschile primitivo o secondario
- Etnia europea o asiatica
- Storia di fratture atraumatiche*
- Bassa densità minerale ossea (BMD)
- Trattamento cortisonico*
- Elevato turnover osseo*
- Familiarità per frattura di femore*
- Scarsa acuità visiva*
- Basso peso corporeo*
- Malattie Neuromuscolari*
- Fumo di sigarette*
- Eccessivo consumo di alcolici
- Immobilizzazione protratta
- Basso apporto di calcio
- Carenza di vitamina D

*Queste caratteristiche aumentano il rischio di frattura anche indipendentemente dalla densità minerale ossea.

FATTORI DI RISCHIO CLINICI PIÙ COMUNI CON LIVELLI DI EVIDENZA

<i>Fattori di rischio</i>	<i>Fattori di rischio per bassa massa ossea</i>	<i>Fattori di rischio per frattura</i>
Massa ossea	---	1a
Età	1a	1a
Fratture da fragilità dopo 40 anni	2	1a
Familiarità per fratture	2	2
Terapia cronica steroidea	1a	1a
Menopausa precoce (< 45 anni)	1a	2
Peso	1a	2
Ridotto apporto di calcio	1a	1a
Ridotta attività fisica	2	2
Fumo	2	1a
Abuso di alcolici	2	3
Fattori rischio cadute	---	1a

Il valore diagnostico delle metodiche di misura della massa ossea è discusso in dettaglio separatamente.

Le osteoporosi secondarie

3

■ L'osteoporosi postmenopausale-senile va sempre distinta dalle forme secondarie di osteoporosi. Numerose sono le condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi (Tabella 3.1).

Per le implicazioni diagnostico-terapeutiche strettamente connesse alla gestione dell'osteoporosi, verranno qui fornite indicazioni di gestione per alcune forme più tipiche o frequenti di osteoporosi secondaria.

TABELLA 3.1

ELENCO DELLE CONDIZIONI ASSOCIATE AD OSTEOPOROSI

Malattie endocrine

- Ipogonadismo
- Ipercortisolismo
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroidismo
- Iperprolattinemia
- Diabete mellito tipo I
- Acromegalia
- Deficit GH

Malattie ematologiche

- Malattie mielo e linfoproliferative
- Mieloma multiplo
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia

Malattie apparato gastro-enterico

- Malattie croniche epatiche
- Morbo celiaco

- Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
- Gastrectomia
- Intolleranza al lattosio
- Malassorbimento intestinale
- Insufficienza pancreatica

Malattie reumatiche

- Artrite reumatoide
- LES
- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Sclerodermia

Malattie renali

- Ipercalciuria idiopatica renale
- Acidosi tubulare renale
- Insufficienza renale cronica

>>> segue

>>> seguito

Altre condizioni

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- Anoressia nervosa
- Emocromatosi
- Fibrosi cistica
- Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfecta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, ecc.)
- Trapianto d'organo
- Alcolismo
- Fumo
- Tossicodipendenza
- Farmaci (oltre ai cortisonici): ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, agonisti e/o antagonisti del GnRH
- Immobilizzazione prolungata
- Grave disabilità

■ 3.1 IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

3.1.1 Definizione, Epidemiologia

L'iperparatiroidismo primario (IPTP) consiste in un'alterazione del metabolismo fosfo-calcico caratterizzata da una relativa e parzialmente incontrollata secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti. All'esplorazione chirurgica viene rinvenuto un adenoma singolo nell'80-85% dei casi, mentre nel 15-20% è presente un'iperplasia diffusa; più raramente vengono rinvenuti adenomi multipli o carcinomi. Nel 10% dei casi si può trattare di forme familiari.

L'IPTP è un disordine molto frequente: l'incidenza della malattia è pari a circa 21 nuovi casi/100.000/anno mentre la prevalenza varia dallo 0,3-0,5% della popolazione generale all'1-3% nella sottopopolazione delle donne in postmenopausa con un rapporto donne-uomini di 3-4:1.

3.1.2 Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi di IPTP è eminentemente biochimica e si basa sulla presenza di ipercalcemia associata a livelli di PTH elevati o inappropriatamente elevati. Nelle forme lievi di IPTP i livelli calcemici possono oscillare intorno ai limiti di normalità. In questi casi è utile determinare la calcemia in più occasioni, correggendola per i valori dell'albuminemia ed eseguendo il prelievo in assenza di farmaci potenzialmente influenzanti la calcemia, come i diuretici, i sali di litio, i bisfosfonati. Il ricorso al dosaggio del calcio ionizzato è giustificato solo se eseguito in condizioni tecniche ottimali. Il dosaggio del PTH "intatto" discrimina molto bene tra forme PTH-dipendenti e forme PTH-indipendenti.

La localizzazione pre-operatoria non ha indicazione nella fase diagnostica. È controversa la sua importanza una volta che è stata posta una chiara indicazione chirurgica, mentre viene ritenuta necessaria in caso di reintervento in pazienti con IPTP persistente

3.1.3 Manifestazioni cliniche

I casi di nefrolitiasi-nefrocalcinosi e di osteite fibroso-cistica, manifestazioni tipiche e più gravi della malattia, rappresentano meno del 10% dei casi.

La nefrolitiasi è presente in circa il 10% dei pazienti con IPTP. La presenza di una franca ipercalciuria (>400 mg/24 ore) rappresenta il fattore di rischio più importante di calcolosi renale in corso di IPTP ed il trattamento chirurgico riduce del 90% la ricorrenza della calcolosi.

La maggior parte dei pazienti non mostra alterazioni ossee radiograficamente rilevabili. Più frequente è il riscontro in corso di IPTP di un impegno osseo meno marcato e caratterizzato dalla presenza all'indagine densitometrica di osteopenia con prevalente impegno dell'osso corticale. Il rischio di frattura è aumentato nelle forme più severe, mentre non è dimostrato nell'IPTP lieve.

La correzione chirurgica dell'IPTP comporta un rapido miglioramento del trofismo osseo specie a livello dei siti più ricchi in osso trabecolare.

In un paziente con osteoporosi è necessario escludere l'IPTP; la determinazione della calcemia, infatti, costituisce un'indagine di primo livello nella valutazione del paziente osteoporotico.

3.1.4 Terapia chirurgica

Tutti i pazienti affetti da IPTP sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico di paratiroidectomia (PTX) che costituisce il trattamento elettivo e definitivo dell'IPTP anche nelle forme lievi e pauci-sintomatiche.

Per le forme più lievi e non evolutive, queste linee guida recepiscono le più recenti raccomandazioni emerse da un simposio NIH.

Criteri per l'intervento di paratiroidectomia:

- Nefrolitiasi, nefrocalcinosi, osteite fibroso-cistica
- Marcata ipercalcemia (>1 mg/dl rispetto al limite superiore di normalità)

- Ipercalciuria (>400 mg/24 ore)
- Clearance creatinina ridotta più del 30%
- Marcata riduzione BMD a livello di qualsiasi sito ($T < -2,5$)
- Età <50 anni
- Episodio di ipercalcemia acuta

La PTX è indicata anche in pazienti con scarsa compliance al follow-up, con malattie concomitanti che rendono difficile il follow-up o in caso di preferenza per l'intervento chirurgico.

I pazienti che non rispondono ai criteri per la PTX devono essere informati della necessità di sottoporsi ai seguenti controlli clinico-strumentali:

1. Calcemia ogni 6 mesi
2. Creatinina ogni anno
3. Densitometria ogni anno (tutti e 3 i siti)

3.1.5 Terapia medica

Un trattamento medico (idratazione, diuretici dell'ansa, bisfosfonati e.v.) può essere necessario per il controllo delle ipercalcemie gravi in attesa dell'intervento chirurgico.

Il trattamento medico conservativo va preso in considerazione quando la soluzione chirurgica sia controindicata. La terapia con bisfosfonati può essere indicata solo in presenza di osteoporosi. Le donne in postmenopausa vanno valutate per un trattamento estrogenico sostitutivo.

I pazienti affetti da IPTP debbono evitare l'assunzione di diuretici tiazidici, la disidratazione, l'immobilizzazione e dovrebbero avere un corretto apporto di calcio (1.000-1.200 mg/die) e di vitamina D (400-600 IU/die)

■ 3.2 OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI

3.2.1 Epidemiologia e clinica

La terapia protratta con glucocorticoidi (GLC) si associa a vari effetti collaterali indipendenti dalla malattia di base. La complicanza più severa è probabilmente l'osteoporosi associata ad un aumento del rischio di frattura.

La perdita di densità minerale è particolarmente rapida a livello trabecolare nei primi 6-12 mesi di trattamento (fino al 15% annuo). La perdita successiva a livello corticale è più lenta (3-5% all'anno). La perdita di massa ossea è influenzata dalla malattia di base e risulta essere dose-dipendente. Circa 1/3 dei pazienti trattati con corticosteroidi sviluppa fratture da fragilità dopo 5 anni di trattamento. Il rischio di frattura è considerevolmente più elevato (sino a 20 volte) di quanto atteso dai valori densitometrici.

3.2.2 Terapia

Identificazione dei pazienti da sottoporre a valutazione e trattamento

Per la maggior parte delle linee guida la dose soglia di intervento è pari a 7,5 mg/die di prednisone. Va tuttavia ricordato che anche dosi comprese tra 2,5 e 7,5 mg di prednisone al giorno si associano ad un aumento significativo del rischio di frattura.

L'aumento del rischio di frattura è significativo dopo solo 3 mesi di terapia ma si riduce rapidamente alla sua sospensione.

La somministrazione nasale ed inalatoria di GLC comporta una riduzione della densità minerale ossea. Questi pazienti hanno un aumentato rischio di frattura, legato però anche alla patologia polmonare.

La soglia di T-score lombare per la scelta dei pazienti da sottoporre a prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi si colloca tra -1.5 e -1.0, in funzione della malattia di base, età e presumibile durata della terapia.

Per questo linee guida il trattamento farmacologico di prevenzione dell'osteoporosi è da raccomandare in soggetti di età superiore a 50 anni, a prescindere dai valori densitometrici per dosi prednisone equivalenti >5 mg/die.

Terapie con evidenza di efficacia

1. Calcio e vitamina D. La supplementazione con 1.000 mg /die di Calcio e 500 UI di Vitamina D è in grado di prevenire la perdita di densità minerale ossea da GLC (*Livello 1b*). La assunzione di metabolici idrosilati non sembra fornire vantaggi aggiuntivi rispetto alla vitamina D. Poiché negli studi con evidenza di efficacia anti-fratturativa (bisfosfonati) i pazienti assumevano supplementi di calcio e vitamina D, questo trattamento deve essere raccomandato a tutti i pazienti in trattamento

o in procinto di essere trattati con bisfosfonati (*Raccomandazione di Grado A*).

2. Terapia ormonale sostitutiva. In numerosi studi clinici di piccole dimensioni è emerso che la terapia ormonale sostitutiva è in grado di prevenire la perdita d'osso in donne postmenopausali in GLC (*Livello 1b*). Pur in mancanza di studi controllati sull'incidenza di fratture appare ragionevole prendere in considerazione la terapia ormonale sostitutiva sia nella donna che nell'uomo con ipogonadismo (*Raccomandazione di grado A*).

3. Bisfosfonati. I risultati di studi randomizzati e controllati indicano che Alendronato e Risedronato sono efficaci sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glicocorticoidi (*Livello 1a*). Pur in mancanza di studi dimensionati per evidenziare un effetto di prevenzione delle fratture, questo tipo di efficacia si può evincere da analisi o meta-analisi post-hoc (*Livello 2*). Nei casi selezionati la terapia con bisfosfonati è sicuramente da raccomandare (*Raccomandazione di grado A*).

4. Altre terapie. Esistono studi clinici di piccole dimensioni per calcitonina e steroidi anabolizzanti. I livelli di evidenza di efficacia sono insufficienti anche per la prevenzione della perdita di massa ossea. Gli steroidi anabolizzanti sono talora utilizzati per l'effetto anche sulla massa muscolare.

■ 3.3 OSTEOPOROSI DA FARMACI

Numerosi agenti farmacologici (oltre ai glucocorticoidi) possono determinare una perdita di massa ossea in tempi più o meno rapidi. Il *trapianto di organi* (vedi sotto) comporta l'utilizzo di farmaci immuno-soppressori potenzialmente osteopenizzanti. La ciclosporina A è implicata nella perdita di massa ossea, ma il suo uso permette di effettuare terapie con dosaggio di corticosteroidi più basso. Il Mycofenolato è un utile immunosoppressore che non sembra avere effetti sul metabolismo osseo.

3.3.1 Il Metotressato

Il metotressato è un farmaco usato per il trattamento di numerose patologie neoplastiche e reumatologiche. Alle dosi utilizzate in oncologia sembra avere un effetto fortemente osteopenizzante. Alle dosi utilizzate

Le osteoporosi secondarie

L'osteoporosi postmenopausale-senile va sempre distinta dalle forme secondarie di osteoporosi. Le principali condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi sono:

- *Malattie endocrino metaboliche (ipogonadismo, ipercortisolismo, iperparatiroidismi, ipertiroidismo, anoressia mentale).*
- *Malaattie mielo e linfoproliferative.*
- *Condizioni associate a malassorbimento intestinale.*
- *Malattie reumatiche (artrite reumatoide e psoriasica, LES).*
- *Malattie renali (ipercalciuria idiopatica, insufficienza renale cronica).*
- *Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfetta).*
- *Trapianto d'organo.*

L'osteoporosi può conseguire all'uso di molti farmaci. Tra questi il più rilevante è rappresentato dall'uso di dosi medio elevate di corticosteroidi. Possono avere un ruolo rilevante anche gli immunosoppressori e la terapia cronica con eparina.

in reumatologia l'effetto è controverso anche perché il suo uso consente spesso la riduzione della terapia corticosteroidica, che esercita effetti deleteri più accentuati.

3.3.2 Analoghi del GnRH

Gli analoghi del GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) somministrati in maniera non pulsatile per il trattamento dell'endometriosi, leiomiomi uterini e nel carcinoma prostatico sopprimono la produzione di gonadotropine e determinano una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo.

Ciò si associa ad una importante perdita di massa ossea peraltro reversibile con l'interruzione della terapia. Non esistono dati sull'incidenza di fratture.

3.3.3 Altri

La somministrazione di *medrossiprogesterone acetato depot* determina una inibizione della secrezione di gonadotropine con soppressione della produzione di estrogeni ovarica. Donne che fanno uso di tale molecola hanno bassi livelli di estrogeni circolanti con conseguente perdita di massa ossea.

L'uso cronico di *anticonvulsivanti* specialmente fenitoina e barbiturici riduce i livelli circolanti di 25 idrossivitamina D₃. Inoltre, farmaci quali la fenitoina e la carbamazepina hanno un effetto diretto sul metabolismo osseo. Il rischio di fratture del femore in donne sottoposte a terapia cronica con antiepilettici è doppio rispetto alle donne che non fanno uso di tali molecole.

La somministrazione di *tiroxina* a dosi soppressive l'ormone tireostimolante (TSH) determina un incremento del riassorbimento osseo ed un aumentato rischio di fratture.

I *diuretici dell'ansa* sono farmaci che possono stimolare la calciuresi e quindi potenzialmente osteopenizzanti. I diuretici tiazidici hanno un effetto opposto sulla escrezione di calcio urinario ed il loro uso cronico è stato associato ad una riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

L'*eparina* esercita un effetto negativo diretto sul metabolismo osseo con un apparente aumento del rischio di frattura. Questo effetto negativo non compare con l'uso di eparina a basso peso molecolare.

Gli *agenti chelanti i fosfati* che contengono alluminio possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi e osteomalacia.

Orlistat (Xenical®) è una molecola che interferisce con l'assorbimento dei grassi a livello intestinale e potenzialmente può ridurre l'assorbimento di vitamina D o altre vitamina liposolubili.

■ 3.4 L'OSTEOPOROSI DA TRAPIANTO D'ORGANO

Le fratture da fragilità sono tra le più frequenti complicanze dei trapianti d'organo. L'osteoporosi può essere presente in molti pazienti già prima del trapianto a causa degli effetti negativi della malattia di base. Dopo il trapianto, la percentuale di pazienti con osteoporosi cresce in modo drammatico. La perdita di massa ossea è massima nel primo anno dopo l'intervento, ma può persistere, sebbene ad un ritmo più lento, anche nei periodi successivi. Le fratture scheletriche interessano il 10% dei nefrottrapiantati, circa il 30% dei soggetti con trapianto di fegato, polmone e cuore. Il principale fattore di rischio per frattura è costituito dalla terapia immunosoppressiva e cortisonica in particolare, che viene somministrata a dosi inizialmente molto elevate e, nella maggioranza dei pazienti per una durata indefinita. Altri rilevanti fattori di rischio sono l'età, il sesso femminile (almeno nel lungo termine). Fattori intrin-

seci alla malattia d'organo possono essere determinanti nello sviluppo dell'osteoporosi.

Raccomandazioni

Una densitometria ossea va eseguita in tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo nell'immediato post-operatorio e quindi con cadenza annuale (*Raccomandazione Grado A*). Un radiogramma del rachide per la ricerca di fratture vertebrali va eseguito ogni anno almeno per i primi 2-3 anni dopo il trapianto (*Grado A*).

Per nessun farmaco vi sono sufficienti evidenze sull'efficacia anti-frattura nell'osteoporosi da trapianto. Alendronato, pamidronato, ibandronato e zolendronato hanno dimostrato di aumentare la massa ossea, e di essere ben tollerati senza, in particolare, indurre alterazioni della funzione renale (*Grado A*). Pur in assenza di dati di efficacia anti-fratturativa questi farmaci possono essere raccomandati sia per l'elevato rischio di frattura sia perchè la tipologia dell'osteoporosi può essere assimilata a quella da glucocorticoidi. □

Diagnosi differenziale

4

■ Una idonea valutazione ematochimica è fortemente raccomandata nei pazienti con forme di osteoporosi o anche di osteopenia molto superiori a quanto atteso per l'età.

Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

- può consentire una diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile all'osteoporosi;
- può individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico.

Iter diagnostico per escludere forme secondarie di osteoporosi

L'osteoporosi può essere secondaria a molte patologie. La normalità dei semplici esami riportati nelle tabelle esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie.

La scelta delle indagini per escludere forme secondarie di osteoporosi è spesso irrazionale (molti esami costosi del tutto inutili) e non efficacemente concentrata sulle forme secondarie più comuni e per altro verso asintomatiche.

La normalità dei seguenti semplici esami bioumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (*Raccomandazione grado A*) (Tabella 4.1).

Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche (Tabella 4.2).

I markers specifici del turnover osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in markers della neoformazione (isoenzima osseo della

ESAMI DI I° LIVELLO

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

TABELLA 4.1

ESAMI DI II° LIVELLO

- Transaminasi
- TSH, FT4, FT3
- Paratormone sierico
- 25-OH-vitamina D sierica
- Cortisoloria/24 ore
- Testosterone libero nei maschi
- Elettroforesi proteine urinarie
- Anticorpi anti-gliadina o anti-endomisio o anti-transglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate
- Marker specifico di turnover osseo

TABELLA 4.2

fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I) ed in markers di riassorbimento osseo (idrossiprolina, piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I).

In soggetti adulti l'aumento dei marker del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità suggerisce una accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie.

In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in post-menopausa, i markers del turnover osseo possono essere di utilità per la stima del rischio di frattura (*Livello 2*), anche indipendentemente dalla BMD. I markers sono indici complessivi di turnover osseo e possono rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia.

Vi sono evidenze che indicano l'utilità dell'impiego dei markers laboratoristici di turnover osseo nel verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento.

Il dosaggio dei markers del turnover osseo non appare al momento giustificato per una valutazione clinica routinaria. *La scelta delle indagini per escludere forme secondarie di osteoporosi è spesso irrazionale (molti esami costosi del tutto inutili) e non efficacemente concentrata sulle forme secondarie più comuni e per altro verso asintomatiche.*

Da questo punto di vista, il vantaggio dei markers rispetto alla densitometria è la riduzione dei tempi di attesa necessari per verificare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o con PTH.

I tipici utilizzi dei markers (valutazione del rischio di frattura e monitoraggio terapeutico) sono condizionati dalla loro ampia variabilità di dosaggio e biologica. Ulteriori studi sono necessari per confermare il loro uso nei singoli pazienti. Con il miglioramento delle tecniche di dosaggio e una migliore comprensione della variabilità biologica è presumibile un loro sempre più ampio utilizzo nella gestione routinaria del paziente osteoporotico. *Al momento tuttavia i markers del turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria.* □

Diagnosi strumentale di osteoporosi

5

■ 5.1 DENSITOMETRIA OSSEA

La massa – densità scheletrica può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea (o Mineralometria Ossea Computerizzata, MOC). L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea e rimane il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche.

La refertazione densitometrica si basa sul raffronto con i valori medi di soggetti adulti sani dello stesso sesso (Picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score). Il valore si può anche esprimere in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). Va ricordato che la soglia OMS per diagnosticare la presenza di osteoporosi (T-score $< -2,5$ SD) è applicabile oggi solo ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA (vedi sotto).

5.1.1 Tecniche di valutazione del trofismo osseo

DXA. La *Densitometria ossea valutata con tecnica DXA* è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. La Densitometria Ossea è oggi eseguita quasi esclusivamente con la tecnica a doppio raggio X (DXA). Questa tecnica consente di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) e la Bone Mineral Density (BMD, g/cm² di segmento osseo) virtualmente su ogni segmento scheletrico. I siti più frequentemente misurati sono la colonna lombare, il femore prossimale, il radio prossimale e distale, il calcagno ed il “total body”. Per ogni variazione di una deviazione standard (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale ogni sito misura più accuratamente il rischio di frattura per quel

Valutazione del trofismo osseo: tecnica DXA

Il trofismo scheletrico viene oggi valutato con diverse tecniche. La Densitometria ossea valutata con tecnica DXA è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. Questa tecnica consente di misurare la BMD in tutti i siti scheletrici.

Una buona stima del rischio di frattura in donne in postmenopausa può essere ottenuta dalle valutazioni DXA a livello di radio, calcagno, colonna e femore prossimale. La valutazione densitometrica "total body" non ha sufficienti documentazioni di predittività del rischio di frattura. Per ogni variazione di una deviazione standard (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1.5-3 volte. In generale ogni sito misura più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. Tuttavia i valori densitometrici da soli non risultano al momento sufficienti per identificare una soglia di trattamento; essi vanno correlati con altri dati clinici e con fattori di rischio.

sito. L'accuratezza del risultato densitometrico è minata da numerosi possibili condizioni interferenti che vanno considerate da chi lo referta o lo utilizza.

La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di osteofiti vertebrali, addensamenti artrosici, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali.

Per queste ragioni la valutazione della densità femorale può essere preferibile dopo questa età.

Valutazione del trofismo osseo: tecnica ultrasonografica e QCT

Oltre alla DXA sono disponibili altre due tecniche di valutazione della massa ossea: l'indagine ultrasonografica (QUS) fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea ed è misurata prevalentemente in due siti, le falangi ed il calcagno; la Tomografia computerizzata quantitativa (QCT) consente di misurare oltre che BMC e BMD anche la densità vera (g/cm^3 di tessuto) a livello di substrutture ossee (ad esempio componente trabecolare o corticale) e l'area sezionale.

La QCT non ha ancora sufficienti documentazioni in termini di predittività del rischio di frattura perciò il suo utilizzo diagnostico non è giustificato.

QCT. La tomografica computerizzata quantitativa (Quantitative Computerized Tomography, QCT) consente di misurare oltre che BMC e BMD anche la densità vera (g/cm^3 di tessuto) a livello di substrutture ossee (ad esempio componente trabecolare o corticale) e l'area sezionale. La tecnica DXA è stata sinora preferita alla QCT vertebrale per precisione, tempi di scansioni più brevi, calibrazione più stabile, minore dose di radiazioni e di costi. Esiste anche una strumentazione QCT dedicata allo studio di segmenti ossei periferici (p-QCT) ma la diffusione e le esperienze cliniche con questa metodica sono ancora limitate.

QUS. L'indagine ultrasonografica quantitativa (QUS) fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea. Questi indici (talora combinati in uno cumulativo) sono predittivi del rischio di frattura in donne in menopausa in maniera non inferiore alla DXA. I dati relativi alla popolazione maschile sono simili a quelli ottenuti nella popolazione femminile, ma non sono ancora conclusivi. L'impiego combinato degli ultrasuoni e della densitometria può migliorare la predizione del rischio di frattura. Dal momento che l'ultrasonografia non misura direttamente la densità o il contenuto minerale osseo, non può essere usata per la diagnosi dell'osteoporosi secondo i criteri OMS. Un ulteriore limite di questa indagine è la ampia eterogeneità di strumenti che danno valori non correlabili tra loro. L'indagine ultrasonografica, anche considerando i costi relativamente più bassi rispetto alla DXA, può essere raccomandata per uno screening di primo livello.

5.1.2 Capacità predittiva del rischio di frattura

Esistono evidenze di I livello che la DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa. Il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea (unità di T score) (vedi tabella). Le valutazioni densitometriche a radio, calcagno, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura, anche se ogni sede densitometrica predice meglio il rischio di frattura per la sede misurata. La valutazione densitometrica "total body" non ha ancora sufficienti documentazioni in termini di predittività del rischio di frattura. Alcuni indici ultrasonografici dell'osso sono risultati predittivi del rischio di frattura in donne in menopausa in maniera non inferiore alla DXA.

Pertanto, nell'impossibilità di una documentazione DXA, un basso valore ultrasonografico in presenza di altri fattori di rischio clinici per frattura, è ritenuto adeguato per definire la soglia di intervento terapeutico.

Accuratezza diagnostica di siti di misurazione della massa ossea per la predizione del rischio di frattura. Il valore esprime l'aumento del rischio relativo (con intervallo di confidenza al 95%) per ogni calo del valore di una deviazione standard (T score).

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

TABELLA 5.1

* L'ultrasonografia ossea non rappresenta una misura diretta della densità ossea

5.1.3 Monitoraggio

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie, sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0,5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno.

Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto "least-detectable change" (LTD) ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura. Il LTD può variare a seconda di sito e tecnica dal 2 al 4% per cui un controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno.

**EVENTUALE CONTROLLO DENSITOMETRICO
NON GIUSTIFICATO PRIMA DI:**

Metodiche con CVs < 1	• DXA spina	1,5 anni
Metodiche con CVs = 1-2	• DXA femore	1,5-2 anni
Metodiche con CVs > 2	• Densitometrie periferiche a raggi X o ad US (polso, calcagno, falangi)	> 2 anni

Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità.

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea, purchè vadano escluse eventuali condizioni concomitanti che ne compromettono la precisione.

Le densitometrie appendicolari (a raggi X od a US) e la DXA total-body sono attualmente poco utili per il monitoraggio terapeutico perché per evidenziare variazioni certe nel singolo paziente richiedono intervalli di tempo troppo lunghi.

Anche se alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento dei parametri ultrasonografici, in particolare del calcagno, in pazienti trattati con farmaci antirassorbitori, non esiste a tutt'oggi la possibilità di raccomandare l'ultrasonografia ossea per il monitoraggio terapeutico del singolo individuo.

**TECNICHE DI MISURAZIONE DELLA MASSA OSSEA CON LIVELLI
DI EVIDENZA E RACCOMANDAZIONE D'USO**

Sito /tecnica	Rischio Frattura vertebrale	Rischio Frattura non vertebrale	Monitoraggio terapeutico	Raccomandazione Impiego diagnostico
BMD colonna/DXA	1a	1a	1b	A
BMD collo femore/DXA	1a	1a	1b	A
BMD polso/DXA	1a	1a	1b	A
BMD calcagno/DXA	1b	1a	2	A/B
Ultrasuoni calcagno	1b	1b	3	A/B
Ultrasuoni (altri)	2	2	3	B

L'indicazione all'esecuzione di un esame successivo è proporzionale all'entità del rischio di frattura precedentemente rilevato, tenendo conto che il fine più importante dell'indagine è l'accertamento del rischio di frattura.

L'intervallo di tempo può essere quindi più breve in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (ad esempio, terapia cortico-steroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata).

■ 5.2 INDICAZIONI ALLA INDAGINE DENSITOMETRICA

Secondo tutte le linee guida internazionali l'indagine densitometrica è raccomandata a tutte le donne oltre i 65 anni. Per donne di età inferiore o nei maschi l'indagine è raccomandata solo in presenza di fattori di rischio.

Queste ultimi includono le forme secondarie di osteoporosi (patologie osteopenizzanti e farmaci, vedi sopra) oltre a magrezza (<57 kg), menopausa precoce e disturbi nutrizionali.

Individuazione dei soggetti a cui eseguire la densitometria ossea

Questa indagine è generalmente ritenuta utile nelle donne oltre i 65 anni. Nei maschi e nelle donne di età inferiore l'indagine può essere di utilità solo in presenza di determinati fattori di rischio o condizioni come: Menopausa precoce (<45 anni), magrezza (<57 kg), tabagismo, uso di farmaci osteopenizzanti, condizioni morbose potenzialmente in grado di provocare osteoporosi.

Monitoraggio dell'indagine densitometrica

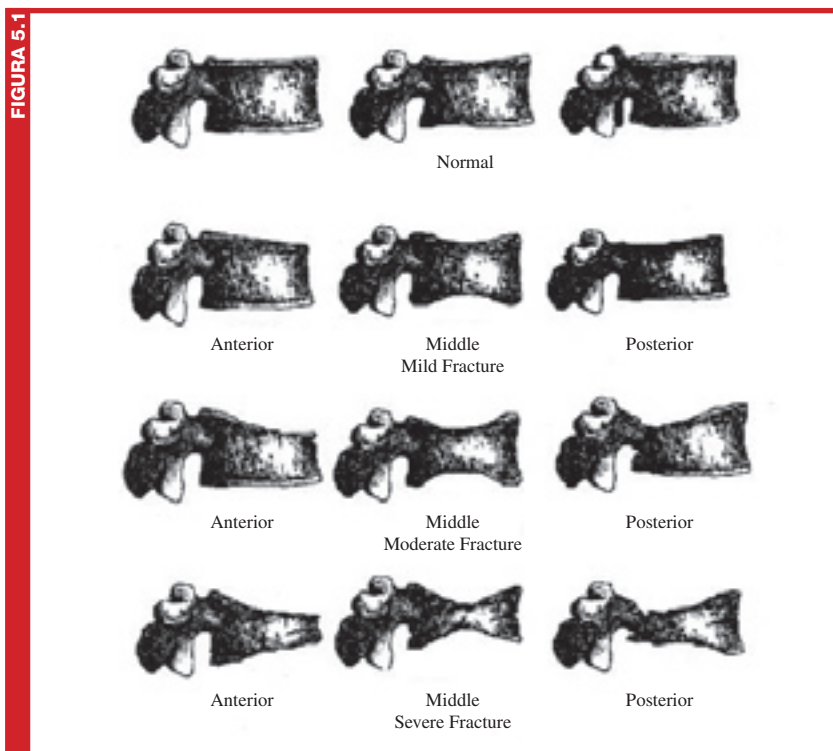
La valutazione delle variazioni della massa ossea può essere utile per monitorare l'efficacia di alcune terapie o per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. In considerazione della imprecisione delle metodiche, la ripetizione dell'indagine è raramente giustificata prima di 2 anni per l'indagine DXA. La QUS è ancora ritenuta non idonea al monitoraggio del turnover osseo.

■ 5.3 LA MORFOMETRIA VERTEBRALE (IDENTIFICAZIONE DELLE FRATTURE VERTEBRALI DA FRAGILITÀ)

Le fratture vertebrali da fragilità possono essere diagnosticate con il metodo semiquantitativo (SQ) (vedi figura) o quantitativo, cioè con la morfometria vertebrale.

Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave.

La morfometria vertebrale è la misurazione dei corpi vertebrali al fine di accertare la presenza di una nuova frattura vertebrale sulla base del valore soglia di 4 mm od del 15% di riduzione di una delle altezze



<i>Metodo di valutazione</i>	<i>Sensibilità</i>	<i>Specificità</i>	<i>Impiego Diagnostico</i>	<i>"Follow-up"</i>
Semiquantitativo Rx	+++	+++	A	A
Semiquantitativo DXA	++-	+-	C	C
Morfometria Rx (MRX)	+++	+-	B	A
Morfometria DXA (MXA)	++-	+-	B	B

del corpo vertebrale. La morfometria viene eseguita sulle immagini del rachide dorsale e lombo-sacrale ottenute con la radiologia convenzionale (MRX) o con la metodica DEXA (MXA).

In ogni caso la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente analisi qualitativa delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.

Trattamento dell'osteoporosi: interventi non farmacologici

6

■ La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi. Per trattamento si intendono invece i provvedimenti rivolti ai soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura. I provvedimenti non farmacologici di prevenzione e trattamento sono tuttavia sovrapponibili.

■ 6.1 ALIMENTAZIONE

6.1.1 Apporto di Calcio e Vitamina D

L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Ancora più drammatica è l'incidenza di ipovitaminosi D specie tra gli

anziani. A queste carenze alimentari viene ascritto un largo eccesso di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale. Non esistono studi sulla efficacia di un incremento dietetico di calcio e vitamina D, anche per l'impossibilità pratica di condurli. In realtà in caso, ad esempio, di grave carenza di vitamina D è più facile consigliare supplementi che incoraggiare diete ricche di grassi animali o l'esposizione al sole. Sup-

Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi, e si attua mediante la correzione dei fattori di rischio. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) possono essere consigliati a tutti. Una dieta adeguata con giusto apporto di vitamina D, ma anche equilibrata con corretto apporto di proteine, carboidrati e lipidi possono essere utile per ottimizzare il picco di massa ossea anche in età giovanile.

L'utilizzo di farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi non è quasi mai giustificata.

plementi con calcio e vitamina D sono in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura. La loro efficacia è proporzionale alla severità e frequenza di carenze alimentari tra la popolazione trattata. In Italia la supplementazione con vitamina D si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani (*Livello 1a; Raccomandazione grado A*). Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in generale tra 500 e 1.000 mg/die). L'“intervallo terapeutico” per la vitamina D è molto ampio e questa vitamina può essere anche somministrata in boli. Gli schemi raccomandabili variano tra 400-800 U/die a 100.000-300.000 U ogni 4-6 mesi. L'uso dei metaboliti attivi della Vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalciuria ed è attualmente giustificato solo in casi selezionati (grave insufficienza renale od epatica, grave malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo). La supplementazione con calcio (specie se si superano i 1.000 mg/die) è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi croniche, insufficienza cortico-surrenale, ipotiroidismo) e nelle ipercalciurie idiopatiche. Qualche cautela va anche osservata in caso di terapia concomitante con tiazidici o in presenza di insufficienza renale. In tutti i trials terapeutici condotti sinora sulla attività anti-fratturativa (bisfosfonati, SERMS, PTH, stronzio) sia ai pazienti in placebo che quelli in trattamento attivo veniva raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, quasi sempre con supplementi contenenti 500-1.000 mg di calcio e 400 U di vitamina D. Al momento non è noto l'effetto terapeutico di farmaci per l'osteoporosi in condizioni di inadeguato apporto di calcio e vitamina D.

6.1.2 Altri nutrienti

L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi (*Livello 3*).

L'apporto di fibre alimentari non è mai stato studiato in relazione all'incidenza di osteoporosi.

Per carenze o eccessi alimentari di *fosforo, magnesio, rame e zinco* non sono state osservate correlazioni significative con il rischio di frattura o con la densità minerale nelle donne (*Livello 3*).

Un elevato introito di *ferro* potrebbe associarsi ad un rischio aumentato di fratture di femore.

Il ruolo di un corretto apporto di calcio e vitamina D

L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione è insufficiente, specie in età senile. A queste carenze alimentari è ascritto un largo eccesso di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale.

Nel caso in cui l'apporto di calcio e vitamina D sia insufficiente, supplementi sono in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura. Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in generale tra 500 e 1.000 mg/die). La supplementazione con calcio (specie se si superano i 1.000 mg/die) è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia. La vitamina D può essere somministrata a dosi giornaliere di 400-800 U/die o a dosi settimanali di 2.800-6.000 U o a dosi di 100.000-300.000 U ogni 4-6 mesi oppure a dosi uniche di 400.000-600.000 U/anno.

L'uso dei metaboliti attivi della vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalcemia ed è ora giustificato solo in casi selezionati (grave insufficienza renale od epatica, grave malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo).

In tutte le sperimentazioni cliniche condotte sinora sulla attività anti-fratturativa (bisfosfonati, SERMS, PTH, stronzio), sia ai pazienti trattati con placebo che quelli in trattamento attivo era raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. Al momento quindi non è noto l'effetto terapeutico di farmaci per l'osteoporosi in condizioni di inadeguato apporto di calcio e vitamina D.

■ 6.2 ATTIVITÀ FISICA

È noto che periodi anche brevi di immobilizzazione sono particolarmente deleteri per la massa ossea. Più incerto appare il ruolo di un programma di attività fisica sulla prevenzione dell'osteoporosi. L'impatto di tali programmi appare variare in funzione della frequenza, durata, intensità del programma, dell'età di inizi. Inoltre il suo impatto è specifico per la sede scheletrica sottoposta a carico.

Una attività fisica esasperata agonistica in giovani donne può comportare alterazioni ormonali e nutrizionali che potrebbero essere deleterie per l'osso. I vari tipi di attività fisica sono fondamentalmente classificabili in due categorie:

1. attività aerobica o d'impatto o comportanti carico (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica)

- attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

Gli studi, per lo più caso-controllo e non randomizzati, che hanno valutato gli effetti dell'attività fisica sulla densità minerale ossea vanno distinti a seconda dell'età. In ragazzi prepuberi o in giovani adulti solo gli esercizi che comportano carico scheletrico risultano efficaci (*Livello 2a*). Al momento non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria né secondaria. In donne in postmenopausa l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (*Livello 1*).

Sono disponibili solo studi epidemiologici di connessione tra attività fisica e minor rischio di frattura. Incoraggiare una anche modesta attività fisica tra gli anziani può ridurre il rischio di cadute e quindi di frattura.

La raccomandazione di svolgere un minimo di attività fisica (camminare >30 minuti al dì) malgrado l'inadeguatezza della documentazione di efficacia sulla massa ossea, appare condivisibile per l'effetto sul rischio di caduta e per quello indiretto sui livelli di vitamina D.

■ 6.3 INTERVENTI SUL RISCHIO DI CADUTA

L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (*Livello 1a*) che di traumi correlati (*Livello 2a*). Un impatto positivo hanno anche test di valutazione individuale delle condizioni di rischio di caduta associati a raccomandazioni sulla loro prevenzione (*Livello 2a*). Ad esempio il minor uso di psicofarmaci si è associata ad una diminuzione del rischio di cadute. Una strategia di prevenzione delle cadute in soggetti anziani che includa un adeguato apporto di vitamina D, esercizi fisici ed educazione sui rischi domestici è altamente raccomandabile (*Grado A*).

■ 6.4 PROTETTORI

Una strategia alternativa o meglio integrativa per ridurre il rischio di frattura è quella di attenuare l'energia traumatica sul segmento scheletrico. L'uso di questi protettori ha dato risultati non univoci per cui per ora il loro impiego è consigliato solo in casi specifici (altissimo rischio di caduta). □

Trattamento farmacologico

7

■ 7.1 SOGLIA DI INTERVENTO

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) possono essere raccomandati a tutti in assenza di controindicazioni. L'utilizzo di farmaci specifici, sia per la prevenzione sia per la terapia, è condizionato dal rapporto rischio/beneficio, la cui valutazione è sempre complessa sul piano individuale, ed è spesso condizionata, quando si disegnano le strategie per interi segmenti di popolazione, da aspetti di farmaco-economia come il "Number Needed to Treat" o NNT. Rischi superiori al 20-30% a 10 anni rappresentano una soglia di intervento socialmente inconfutabili. Condizioni di rischio di questa entità sono quelli associati a precedenti fratture osteoporotiche ed alla terapia cortisonica (almeno per dosi >5 mg/die, prednisone equivalenti, assunti continuativamente per più di tre mesi). In

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi. Per trattamento si intendono invece i provvedimenti rivolti ai soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura. I provvedimenti di prevenzione e trattamento sono sovrapponibili. La prevenzione dell'osteoporosi (in soggetti quindi ancora a basso rischio di frattura) si deve basare su provvedimenti di igiene di vita ed in primo luogo eliminazione del fumo, attività fisica, correzione dell'apporto di calcio e vitamina D. L'utilizzo di farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi non è quasi mai giustificata.

questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Per questi livelli di rischio si applicano i criteri di rimborsabilità della nota 79.

La definizione della soglia di intervento farmacologico in prevenzione primaria risulta più complessa.

Molte linee guida hanno cercato di identificare la soglia di intervento “farmacologico” sulla base di valori densitometrici (ad esempio T-score < -2,0 o -2,5). Questo approccio è sempre parso piuttosto limitato tenendo conto del “rischio attuale” di frattura piuttosto che del “life-time risk” o comunque del rischio proiettato in un arco di tempo realistico (ad esempio 10 anni) ed ignorando il contributo di fattori di rischio molto critici.

Più recentemente, sulla base di dati derivanti dal Registro svedese delle fratture e da altri studi epidemiologici, sono state pubblicate tabelle di stima del rischio di fratture a 10 anni, basate su età, valori di BMD e più comuni fattori di rischio di frattura. Il contenuto di questi dati,

**ALGORITMO PER LA STIMA DEL RISCHIO
DI FRATTURA VERTEBRALE CLINICAMENTE MANIFESTA A 10 ANNI**

1,12 (età-anni)-0.008 (età-anni) ² -2,3 (BMD hip T-score)-0,24 (BMI kg/m ²) -33	
se fuma >10 sigarette	+12%
se storia familiare per fx vertebrale	+59%
se artrite Reumatoide	+26%
se pregresse fratture op a polso	+23%
se menopausa prima di 46 anni	+27%

L'Algoritmo si riferisce a donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25OH vitamina D >12 ng/ml)

Si assume che la paziente *non* abbia avuto pregresse fratture vertebrali o di femore e *non* sia in terapia cortisonica cronica (Nota 79).

Stima del numero di donne a rischio di frattura vertebrale clinica (*1000)

Soglia di rischio - Età	6%	8%	10%
50-59	143	126	97
60-69	587	145	117
70-79	794	220	95
>80	227	45	35
TOTALE	1751	536	344
TOTALE con Fattori rischio	2601	804	516

TABELLA 7.1

che saranno oggetto di un ri-esame critico da parte di uno specifico documento della OMS (WHO Technical Report 2006, in stampa) consentono lo sviluppo di algoritmi. In Italia ha significato pratico un algoritmo che non tenga conto di pregresse fratture osteoporotiche di vertebre e

TABELLA 7.2

ALGORITMO PER LA STIMA DEL RISCHIO DI FRATTURA VERTEBRALE A 10 ANNI

1,12 (età-anni)-0,008 (età-anni)²-0,80 (AD-SoS T-score falange)

- 0,24 (BMI kg/m²) -33

se fuma > 10 sigarette	+12%
se storia familiare per Fx vertebre	+59%
se artrite Reumatoide	+26%
se pregresse fratture op a polso	+23%
se menopausa prima di 46 anni	+27%

L'Algoritmo si riferisce a donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25OH vitamina D >12 ng/ml).

Si assume che la paziente *non* abbia avuto pregresse fratture vertebrali o di femore e *non* sia in terapia cortisonica cronica (Nota 79).

TABELLA 7.3

ALGORITMO PER LA STIMA DEL RISCHIO FRATTURA DI FEMORE A 10 ANNI

0,33 (età-anni)-4,31 (BMD hip T-score)-0,25 (BMI kg/m²)-20,7

se fuma > 10 sigarette	+21%
se storia familiare per fx femore	+102%
se artrite Reumatoide	+46%
se pregresse fratture op a polso	+33%
se menopausa prima di 46 anni	+7%

L'Algoritmo si riferisce a donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25OH vitamina D >12 ng/ml)

Si assume che la paziente *non* abbia avuto pregresse fratture e *non* sia in terapia cortisonica (Nota 79).

Nelle pazienti con età > 85 anni il valore età va fissato a 85 anni (l'aumento del rischio oltre questa età *non* è ridotto dall'intervento farmacologico!).

*Stima di donne a rischio in italia di frattura di femore (*1000)*

Soglia di rischio - Età	6%	8%	10%
50-59	147	129	115
60-69	228	154	123
70-79	1173	1059	507
>80	863	772	660
TOTALE	2411	2114	1405
TOTALE con Fattori rischio	3616	3171	2107

femore e di terapia cortisonica continuativa, condizioni di rischio che garantiscono già ora la prescrizione di farmaci a carico del SSN.

Questi algoritmi soffrono di ovvie ed importanti limitazioni:

1. Sono state fatte numerose “assumptions” e aggiustamenti: interazione tra fattori di rischio, stima dell’influenza di fattori dicotomici tenuti costanti per età e BMD o stimati da studi epidemiologici non prospettici. Inoltre molte analisi per ragioni pratiche si sono basate sull’analisi di valori medi (quelli riportati nel Technical Report WHO (2006) piuttosto che sul data-base originale.
2. Si dovuto procedere alla semplificazione dei modelli su due tipi di fratture, peraltro quelle clinicamente più rilevanti e più tipicamente osteoporotiche.
3. Sia per questi che per altri modelli manca ogni validazione prospettica. Questo problema è ancora più stringente per il nostro paese perché i dati di riferimento sono stati raccolti in Svezia con diversa incidenza di fratture, attesa di vita, impatto di alcuni fattori di rischio e peso medio.

Pertanto gli algoritmi qui riportati debbono essere intesi come strumenti temporanei in attesa della conduzione di studi ad hoc condotti in Italia.

Finalità del trattamento dell’osteoporosi e individuazione dei soggetti da trattare farmacologicamente

Il trattamento dell’osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) possono essere raccomandati a tutti. L’utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni supera il 20-30%. Condizioni di rischio di questa entità sono quelli associati a precedenti fratture osteoporotiche ed alla terapia cortisonica (almeno per dosi >5 mg/die, prednisone equivalenti assunti per più di tre mesi in persone di età >50 anni). In questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici.

La definizione della soglia di intervento farmacologico in prevenzione primaria risulta più complessa.

Non esistono al momento sufficienti dati per identificare una soglia di trattamento basata solo sui valori densitometrici.

La stima del rischio di frattura a 10 anni, dovrebbe porre le premesse per un allargamento della Nota 79, perlomeno sino ad un livello di rischio pari a quello identificato dalla attuale Nota (pregresse fratture e terapia cortisonica) e pari a circa il 20%.

Va tuttavia ricordato che i due algoritmi debbono comunque essere utilizzati in maniera flessibile tenendo conto di una serie di fattori:

1. *Farmaco-economia*. Una soglia di intervento basata su concetti di farmaco-economia non tiene conto dell'intervallo terapeutico (rapporto rischi-benefici) ottimale di ogni singolo farmaco e di ogni singolo individuo.
2. *Valutazione individuale*. Un rischio di frattura a 10 anni del 10% ha un significato enormemente diverso per una persona in perfetta salute di 50 anni e per un'altra con altri gravi problemi di salute ed in politerapia.
3. *Valutazione soggettiva*. Contrariamente al rischio di cancro o di infarto un rischio di frattura a 10 anni del 20% può essere ritenuto da taluni come accettabile.
4. *Farmaco proposto*. La soglia di intervento farmacologica è più facilmente valutabile per farmaci che agiscono solo sull'osso come bisfosfonati, PTH o lo stronzio ranelato. La soglia meno conservatrice è intuitivamente quella in cui il rischio di frattura è superiore per incidenza e gravità a quello di effetti collaterali a lungo termine. La soglia di intervento per farmaci come la terapia ormonale sostitutiva (TOS) o i SERMs è assai più complessa dovendo tener conto di una serie di effetti extra-scheletrici.

■ 7.2 BISFOSFONATI

I bisfosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento.

In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico.

Tutti i bisfosfonati sviluppati sinora per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il turnover osseo con incrementi proporzionali della densità ossea.

I Bisfosfonati

L'alendronato e il risedronato sono i due bisfosfonati con sicura documentazione di efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (femore, polso, ecc). L'assunzione di alendronato e risedronato può provocare importanti lesioni ulcerative esofagee specie in pazienti con disturbi del transito esofageo o quando assunti in maniera impropria. Questi composti debbono quindi essere usati con cautela in soggetti con disturbi esofagei o con una storia di malattie peptiche.

I risultati di studi randomizzati e controllati indicano che Alendronato e Risedronato sono efficaci sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Per etidronato e clodronato l'efficacia anti-fratturativa è stata documentata in studi non conclusivi e limitatamente alle fratture vertebrali. Sono farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo nella prevenzione primaria per il loro basso costo. L'alendronato è l'unica molecola approvata per il trattamento dell'osteoporosi maschile.

Il neridronato è l'unico farmaco approvato per il trattamento della osteogenesi imperfetta.

I bisfosfonati sono assorbiti solo per il 0,5-5% dal tratto gastro-intestinale.

Molti bisfosfonati sono in corso di sviluppo per il trattamento dell'osteoporosi. Al momento sono disponibili l'etidronato, il clodronato, l'alendronato ed il risedronato.

L'etidronato ed il clodronato nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale (*Livello 1*). L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata in studi non conclusivi e limitatamente alle fratture vertebrali. La dose ottimale o non è mai stata adeguatamente studiata (clodronato) o è subottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea (Etidronato). *Etidronato e clodronato* rappresentano quindi farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni del 10 – 6% rispettivamente. Entrambi hanno una ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) ridotte di circa il

40-50% in 3 anni. Sono tra i farmaci di scelta nelle donne in menopausa con osteoporosi ed elevato rischio di frattura (*Livello 1a*).

Il *risedronato* e l'*alendronato* si sono confermati efficaci anche nel ridurre le fratture vertebrali nell'osteoporosi cortisonica (*Livello 1b*).

L'*alendronato* è l'unica molecola studiata nel trattamento dell'osteoporosi maschile e si è dimostrata in grado di aumentare in maniera significativa la densità ossea riducendo, al contempo, l'incidenza di fratture vertebrali (*Livello 1*).

■ 7.3 ALTRE TERAPIE NON ORMONALI

Hanno documentazioni dirette o indirette di efficacia sulla massa ossea vari altri farmaci “non ormonali”: calcitonina (sia parenterale che per spray nasale), ipriflavone, fluoruri, diuretici tiazidici.

Nessuno di questi farmaci è oggi registrato in Italia per il trattamento dell'osteoporosi.

■ 7.4 PARATORMONE (PTH)

Il frammento 1-34 del paratormone (teriparatide) è stato registrato alla EMEA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa. Si tratta del primo farmaco in grado di stimolare direttamente la neoformazione ossea osteoblastica.

La terapia con teriparatide determina i maggiori incrementi della massa ossea trabecolare, mentre l'effetto sull'osso corticale è paragonabile a quello dei bisfosfonati. È in grado di ridurre drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (*Livello 1*).

Per il suo elevato costo questa terapia è riservata ai pazienti a più elevato rischio o “non-responsivi” ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM o bisfosfonati).

Altri farmaci proposti per il trattamento dell'osteoporosi

I farmaci studiati nell'osteoporosi includono: calcitonina (sia parenterale che per spray nasale), ipriflavone, flavonoidi (o fitoestrogeni), fluoruri, diuretici tiazidici, calcitriolo.

Sulla base dei dati oggi disponibili nessuno di questi farmaci può essere raccomandato per il trattamento dell'osteoporosi o perché scarsamente studiati (calcitonina parenterale, vitamina K, calcitriolo, diuretici tiazidici) o perché rivelatisi poco efficaci (calcitonina spray nasale) o perché rivelatisi inefficaci (fluoro, fitoestrogeni).

I farmaci che promuovono la neoformazione ossea

Il frammento 1-34 del paratormone (teriparatide) è registrato per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale grave. La terapia con teriparatide determina i maggiori incrementi della massa ossea trabecolare, mentre l'effetto sull'osso corticale è lievemente inferiore a quello dei bisfosfonati. È in grado di ridurre drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Al momento teriparatide è indicato solo nelle forme più severe di osteoporosi, non responsive alla terapia con anti-risorbitivi (ormoni, raloxifene, bisfosfonati) e solo per un massimo di 18 mesi.

La terapia con ranelato di stronzio (2 g/die) è stato recentemente approvato per la prevenzione delle fratture vertebrali e di femore. Lo stronzio ranelato riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali in maniera abbastanza vicina a quella di alendronate e risedronato. La componente attiva è rappresentata dallo stronzio che si sostituisce agli atomi di calcio a livello osseo. Gli incrementi densitometrici (BMD) osservabili in corso di terapia con stronzio sono legati per il 50% ad un artefatto (peso atomico dello stronzio superiore a quello del calcio).

7.5 STRONZIO RANELATO

La terapia con Ranelato di Stronzio è disponibile dal settembre 2005 in Italia per la prevenzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi postmenopausale.

La componente attiva del farmaco è rappresentata dallo stronzio che si adsorbe in maniera labile ai cristalli di idrossiapatite dell'osso.

BISFOSFONATI

Livelli di evidenza

Intervento farmacologico	BMD	Obiettivo terapeutico		
		Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
• alendronato	1a	1a	1b	1a
• risedronato	1a	1a	1b	1a
• etidronato	1a	1a	3	3
• clodronato	1b	2	3	3

TABELLA SINOTTICA 7.4

ALTRE TERAPIE*Livelli di evidenza*

Intervento farmacologico	BMD	Obiettivo terapeutico		
		Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
• calcitonina	1a ¹	1a ¹		
• ipriflavone	3			
• vitamina K	3			
• fluoruri	1a			
• paratormone	1a	1a	1a	//
• stronzio ranelato	1a ²	1a	1b	1b ³

¹ I risultati sono stati criticati o non confermati; ² L'entità reale degli aumenti è sconosciuta; ³ Limitatamente ad una popolazione ad elevato rischio. Nessun supporto scientifico giustifica l'uso di calcitonina, ipriflavone, vitamina K, Sali di fluoro per il trattamento dell'osteoporosi.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER LA TERAPIA

	Donne prevenzione	Donne terapia	OP cortisone prevenzione	OP cortisone terapia	Maschi
• alendronate	A	A	A	A	A
• risedronato	A	A	A	A	/
• etidronato	A	B	A	B	B
• clodronato	B	B	/	/	/
• paratormone	/	A	C	C	C
• Stronzio ranelato	A	A	/	/	/

Il ranelato di stronzio è stato valutato in due trials clinici che hanno coinvolto più di 7.000 donne. Il farmaco ha ridotto di circa il 50% ed il 20% il rischio di fratture vertebrali e non-vertebrali, rispettivamente. Il farmaco incrementa modestamente i markers di neoformazione ossea (ca. 15%) e riduce nel contempo quelli di riassorbimento osseo (10-15%), con un meccanismo d'azione ancora non delucidato.

Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono in parte legati ad un artefatto (peso atomico dello stronzio superiore a quello del calcio).

Il ruolo della Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)

La somministrazione di estrogeni, soli o in combinazione con progestinici (Terapia Ormonale Sostitutiva o TOS), è in grado di ridurre il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica.

L'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale è controilanciato dall'aumentato rischio di carcinoma della mammella, ictus, cardiopatia ischemica, ed eventi trombo-embolici, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole specie per trattamenti di lunga durata e dove sussista la necessità della terapia combinata con progestinico (donne non-isterectomizzate). Per questi dati la terapia estrogenica o estro-progestinica non è più indicata per la terapia o la prevenzione della osteoporosi.

Per donne sofferenti di sindrome climaterica, soprattutto se ancora entro i 50-55 anni di età, la somministrazione temporanea (uno-tre anni) di estrogeni o di estro-progestinici (a seconda che siano isterectomizzate o meno), può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi ancora proponibile, anche per la prevenzione dell'osteoporosi.

■ 7.6 TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Gli ormoni ovarici femminili (estradiolo in particolare) inibiscono il turnover. Durante il climaterio, la riduzione di tali ormoni determina un aumento del rimodellamento dello scheletro, che, associato ad una ridotta capacità ricostruttiva, esita in una accelerazione della perdita ossea. La somministrazione di estrogeni in donne postmenopausali è in grado non solo di prevenire la perdita ossea postmenopausale, ma anche di indurre un aumento della densità ossea in tutte le sedi scheletriche valutate (3-8%). Tale effetto non si limita ai primi anni dopo la menopausa, ma si osserva ad ogni età postmenopausale.

Questo trattamento, comunemente definito come terapia ormonale sostitutiva (TOS), comprende vari regimi, che si diversificano per composto utilizzato (estrogeni coniugati, estradiolo, composti sintetici), via di somministrazione (orale, transdermica, gel, crema, spray) e associazione o meno con progestinici (assunti in modo ciclico o continuativo). La dose ottimale per gli estrogeni coniugati (Premarin) è di 0,625 mg/die (o l'equivalente con altri composti), ma anche una dose inferiore è in grado di produrre effetti positivi sullo scheletro.

La TOS è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea (*Livello 1a*) e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni) (*Livello 4*). È anche efficace nella prevenzione delle fratture (*Livello 1a*). La sospensione del trattamento porta a una perdita ossea accelerata. L'effetto positivo sul rischio di frattura, ipotizzato da numerosi studi osservazionali, è stato recentemente documentato da uno studio randomizzato e controllato di grandi dimensioni (Women's Health Initiative Study, WHI) in donne a moderato rischio di frattura. Il trattamento ormonale riduceva significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, incluse quelle di femore. Ha il vantaggio, per donne che hanno anche gravi sintomi vasomotori, da menopausa, di essere il farmaco più efficace per controllarli.

Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale il trial WHI ha confermato in maniera inconfutabile che la TOS, perlomeno in donne con una età relativamente avanzata aumenta significativamente il rischio di carcinoma della mammella (+0,08%/anno di trattamento), ictus (+0,08%/anno di trattamento), cardiopatia ischemica (+0,07%/anno di trattamento), ed eventi tromboembolici (v.o.), con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole. Risultati sovrapponibili sono stati osservati anche in altri studi epidemiologici di grandi dimensioni. Questi risultati hanno indotto le autorità europee ad eliminare l'indicazione "prevenzione e trattamento dell'osteoporosi" dal foglietto illustrativo delle TOS.

Le Agenzie governative si sono quindi limitate a considerare valide le risultanze dello studio WHI, estendendo ad ogni donna le conclusioni tratte per donne sensibilmente più anziane. Per molti osservatori la validità dello studio WHI è da considerare specifica limitatamente a donne oltre la sesta decade di vita.

In questa prospettiva, la dichiarazione rilasciata dall'EMA, (con conseguente adeguamento dei "foglietti illustrativi) secondo cui la terapia estrogenica o estro-progestinica, non debba più essere considerata come di *prima scelta* per la terapia della osteoporosi in donne di 50 o più anni deve essere correttamente interpretata. Essa impone infatti il divieto di prescrivere la TOS in donne che non presentano sintomi menopausali, esclusivamente in funzione del rischio osteoporotico, ma esso rimane uno dei fattori di cui tenere conto nella valutazione individuale dei rapporti vantaggi e svantaggi della TOS.

La TOS rispetto ad altri farmaci offre il vantaggio di poter intervenire in maniera realistica per la “prevenzione” (ossia in donne a rischio di osteoporosi anche se ancora a basso rischio di frattura). Ad esempio l'utilizzo di bisfosfonati in una simile condizione è considerato irrealistico sotto vari punti di vista. Per donne molto giovani, con età inferiore ai 50 anni, la somministrazione di estrogeni, o di estro-progestinici (a seconda che siano isterectomizzate o meno), anche fino al raggiungimento del 50° compleanno può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi di prima scelta anche in funzione della prevenzione dell'osteoporosi, malgrado l'assenza di dati sul profilo di sicurezza della TOS per questa età. Con l'avanzare dell'età il bilancio tra vantaggi e svantaggi si modifica gradualmente anche su base individuale sino a far divenire la TOS improponibile anche in presenza di importanti disturbi soggettivi.

In conclusione i risultati degli studi clinici confermano che:

- La TOS è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea (*Livello 1a*) e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni) (*Livello 4*).
- La TOS è efficace nella prevenzione delle fratture (*Livello 1a*), ma per la necessità a questo riguardo di condurre terapie di lunga durata non può rappresentare per ragioni di “safety” una opzione per il trattamento dell'osteoporosi (Grado B).

Raccomandazioni generali

La TOS rappresenta per molte donne un ausilio di grande valore per il controllo dei sintomi legati alla menopausa. La sua prescrizione in funzione solo del rischio osteoporotico è oggi “fuori indicazione” e quindi fatta solo sotto diretta responsabilità del prescrittore. Nella pratica clinica, tuttavia, il rischio osteoporotico può essere messo nel bilancio vantaggi-svantaggi per il trattamento sintomatico dei disturbi menopausali con TOS.

7.7 MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SERM)

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti

agonistici a livello osseo ed epatico e antagonisti per mammella ed apparato genito-urinario.

In commercio sono disponibili due SERM, il tamoxifene ed il raloxifene, e vari SERM sono in fase di studio.

Il tamoxifene ha effetti ossei, ma non è stato studiato adeguatamente per il trattamento dell'osteoporosi.

L'unico SERM attualmente approvato per prevenzione e trattamento dell'osteoporosi è il *Raloxifene*.

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

L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata valutata in un solo studio di grandi dimensioni (MORE). Dopo 3 anni, il raloxifene alla dose di 60 mg/die ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%) sia nelle donne senza precedenti fratture (-50%).

L'incidenza di fratture extra-vertebrali non veniva conseguita dalla terapia con raloxifene nello studio MORE, peraltro non dimensionato per questo obiettivo terapeutico. Nel corso dello studio MORE si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di carcinoma della mammella invasivo e di eventi cardiovascolari in relazione ad un significativo miglioramento dell'assetto lipidico. Sono in corso studi per valutare l'efficacia del raloxifene nella prevenzione del cancro della mammella in donne postmenopausali ad alto rischio e per la prevenzione delle patologie cardio-vascolari. Il raloxifene non migliora i fenomeni vasomotori postmenopausali e può accentuarne l'incidenza.

Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da un aumento dei fenomeni vasomotori e di crampi agli arti inferiori. Il raloxifene, al pari della TOS si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici,

Il Raloxifene

Il raloxifene è un legante del recettore estrogenico in grado di produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico ed antagonisti per mammella ed apparato genito-urinario.

L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata documentata per le fratture vertebrali, mentre manca la documentazione di efficacia per quelle non-vertebrali.

Il raloxifene, al pari di ogni terapia con estrogeni, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici e può accentuare i fenomeni vasomotori postmenopausali.

per cui non è consigliabile in pazienti che hanno già lamentato o ad alto rischio di trombosi venosa.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi

- Il raloxifene è indicato nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta densità ossea e nella prevenzione delle fratture vertebrali in donne con osteoporosi postmenopausale (*Livello 1b*).

TABELLA RIASSUNTIVA PER LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E RALOXIFENE

Livelli di evidenza

Intervento farmacologico	Massa ossea	Obiettivo terapeutico		
		Fratture vertebrali	Fratture non-vertebrali	Frattura di femore
Terapia ormonale sostitutiva	1a	1a	1a	1b
Raloxifene	1b	1b	--	--

TABELLA 7.7

TABELLA RIASSUNTIVA PER LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E RALOXIFENE

Grado di raccomandazione per la terapia

Terapia ormonale sostitutiva	A*
Raloxifene	A**

* l'efficacia antifratturativa va considerata alla luce degli effetti potenzialmente negativi; ** per le sole fratture vertebrali

TABELLA 7.8

Raccomandazioni generali

- Il raloxifene è un farmaco di prima scelta in donne ad alto rischio di frattura vertebrale per i suoi potenziali vantaggi su rischio di neoplasia mammaria e su assetto lipidico (*Grado A*).
- Il raloxifene non è indicato nelle donne a rischio di frattura di femore o di tromboembolismo venoso (in generale in donne anziane).

■ 7.8 VERTEBROPLASTICA O KIFOPLASTICA PERCUTANEA

Le fratture vertebrali sono spesso accompagnate da dolore improvviso o rapidamente ingravescente, avvertito anche a riposo e che si aggrava ulteriormente col movimento o il carico.

Il trattamento dell'episodio acuto include misure conservative come il riposo, busti o corsetti, analgesici minori e maggiori. Il dolore di solito inizia ad attenuarsi entro 1-3 settimane e scompare del tutto solo dopo uno o più mesi. Tuttavia in qualche caso può protrarsi per mesi per la progressione o instabilità della frattura.

L'iniezione di cemento (metilmetacrilato) all'interno del corpo collassato (vertebroplastica) fa immediatamente scomparire il dolore acuto. Più recentemente è stata sviluppata una nuova tecnica di espansione del corpo vertebrale, promossa come più sicura ed efficace (Kyphoplasty[®]).

La vertebroplastica comporta la iniezione percutanea, guidata in scopia o con TAC, di cemento (polimetilmetacrilati con aggiunta di bario) da uno o entrambi i lati del corpo vertebrale. Il rischio maggiore è la fuoriuscita di cemento nel canale midollare o nei forami vertebrali o embolie polmonari.

La kifoplastica si basa sull'inserimento nel corpo vertebrale di un palloncino la cui espansione a forza può consentire un certo ripristino del volume vertebrale. Nello spazio creato dal palloncino viene immediatamente iniettato cemento per stabilizzare il risultato.

La *vertebroplastica* o la kifoplastica possono essere raccomandati solo per pazienti con un dolore intrattabile da settimane. Un trattamento teso a ricostruire il corpo vertebrale è giustificato solo nei casi in cui la

Vertebroplastica in caso di frattura vertebrale

Per le fratture vertebrali accompagnate da dolore intollerabile è stato proposta la iniezione di cemento (metilmetacrilato) all'interno del corpo collassato (vertebroplastica). Più recentemente è stata sviluppata una nuova tecnica di espansione del corpo vertebrale, promossa come più sicura ed efficace (Kyphoplasty[®]).

La vertebroplastica o la kifoplastica possono essere raccomandati solo per pazienti con un dolore intrattabile da settimane, visti i rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nellungo termine.

riduzione dello spazio toracico possa compromettere le capacità vitali del pazienti. I rischi connessi alle procedure sconsigliano ogni utilizzo in pazienti pauci-sintomatici. A tuttoggi mancano studi controllati sia a breve che a lungo termine. □

L'osteoporosi nel maschio



■ L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica anche nei maschi. Circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto a quelle nella femmina. Tuttavia mortalità e morbilità per frattura di vertebra e femore sono più elevata rispetto alla femmina. La forma più comune di osteoporosi nel maschio è quella secondaria prevalentemente ad ipogonadismo, alcoolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento ed uso di corticosteroidi. In soggetti maschi senza frattura la misurazione della massa ossea rimane il metodo di scelta per la definizione di rischio di frattura (*Livello 1*). Uno screening è giustificato anche in anziani solo in presenza di fattori di rischio (*Livello 3*) sostanzialmente sovrapponibili a quelli trovati nella donna. Non vi è una sicura definizione dei criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi nel maschio. Attualmente si utilizza come cut-off diagnostico un T-score $< -2,5$ DS rispetto al soggetto giovane adulto maschio (*Livello 2*).

L'alendronato aumenta la massa ossea a livello vertebrale e femorale ed riduce il rischio di fratture vertebrali (*Livello 1*). La teriparatide è una promettente opzione terapeutica in quanto incrementa significativamente la BMD alla colonna e femore anche se per ora non è completamente definito il suo potere antifratturativo nel maschio (*Livello 1*). Non vi è evidenza di trattamenti che nel maschio riducano il rischio di fratture femorali.

Raccomandazioni

Un controllo della BMD è da raccomandare nei maschi con almeno un fattore di rischio (vedi densitometria), come presenza di frattura da fragilità, storia familiare di frattura osteoporotica, terapia corticosteroidi-

OSTEOPOROSI MASCHILE*Valutazione della massa ossea e diagnosi di osteoporosi*

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

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OSTEOPOROSI NEL MASCHIO

Intervento farmacologico	Effetto BMD	Effetto fratture vertebrali	Effetto fratture non vertebrali	Effetto frattura di femore	Raccomandazione
• Alendronato	1b	1b	ND	ND	A
• Teriparatide	1b	ND	ND	ND	A/B
• Calcio+ vitamina D	1b	ND	ND	ND	C
• Calcitonina	2b	2b	ND	ND	C/D
• Clodronato	2-3b	ND	ND	ND	C
• Etidronato	3	ND	ND	ND	C
• Risedronato*	1b	1 b	ND	ND	A*
• Terapia ormonale sostitutiva con androgeni**	2°	ND	ND	ND	A**

* solo nell'osteoporosi cortisonica; ** solo in pazienti con ipogonadismo

dea, patologie osteopenizzanti (*Grado A*). L'osteoporosi maschile è frequentemente secondaria (ca. 50% nei maschi e 20% nelle donne).

Si suggerisce di utilizzare come cut-off diagnostico densitometrico DXA per la definizione di osteoporosi nel maschio il livello di $-2,5$ T score ricavato dal range di normalità per la il maschio.

Va tuttavia tenuto presente che per questo cut-off diagnostico il ri-

schio di frattura è probabilmente superiore a quello trovato nelle donne (*Grado B*).

L'unico farmaco registrato per il trattamento dell'osteoporosi del maschio è l'alendronato associato ad un adeguato apporto di calcio e vitamina D (*Grado A*). La teriparatide è stata studiata anche nel maschio con risultati promettente, ma il farmaco non è ancora registrato in Europa per questa indicazione (GRADO A/B).



Tipografia Viscontea
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120