

OSTEOPOROSI

Definizione

L'osteoporosi è un disordine scheletrico che identifica una riduzione della **resistenza ossea** e quindi una predisposizione alla **frattura**.

Negli anni, siamo arrivati a descrivere le due principali componenti della resistenza ossea:

- la **densità minerale ossea** (rilevabile tramite densitometria);
- la **qualità ossea**, definita dalla microarchitettura e dalla trabecolatura dell'osso. Ancora oggi è difficile quantificarla con precisione, per questo motivo l'osteoporosi, come patologia, presenta un importante limite diagnostico.

Per la diagnosi di osteoporosi, ad oggi, si utilizza quindi la densità minerale ossea; esistono alcuni algoritmi diagnostici che consentono di definire se la condizione sia patologica al punto da costituire un'indicazione all'utilizzo di farmaci. In Italia si utilizza DeFRA, un algoritmo che permette di calcolare il rischio fratturativo di un individuo a 10 anni. Chiunque si può iscrivere alla piattaforma di DeFRA online.

Epidemiologia

Slide

Tra gli anziani le **fratture osteoporotiche** rappresentano una delle maggiori cause di mortalità, con un'incidenza sostanzialmente **sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario** e **4 volte superiore a quella per carcinoma endometriale**. Il **50% delle persone 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**.

Fino a pochi anni fa non veniva dedicata molta attenzione all'osteoporosi e alla sua diagnosi precoce. Nel corso degli anni, tuttavia, dati epidemiologici hanno dimostrato come l'osteoporosi possa compromettere gravemente la **qualità di vita** dei pazienti e addirittura incrementarne il rischio di **mortalità**, soprattutto nel caso in cui dia origine a fratture femorali. Pertanto, ad oggi l'osteoporosi risulta estremamente attenzionata da parte della Sanità pubblica e gli individui vengono educati a riconoscere i segni di questa patologia. Dei pazienti che frequentano l'ambulatorio di endocrinologia, gli osteoporotici sono fra i più numerosi, secondi solo agli individui affetti da patologie tiroidee.

La maggiore attenzione rivolta all'osteoporosi ha comportato un aumento del numero delle diagnosi; oggi questa patologia è quindi considerata estremamente frequente.

Esistono alcuni parametri clinici in grado di far sospettare la presenza di osteoporosi in un individuo. Tuttavia, non sempre questi parametri si rivelano specifici e attendibili, soprattutto in assenza di gravi fratture conclamate. Addirittura, le fratture stesse (per esempio a livello vertebrale) possono presentare una sintomatologia sfumata.

Slide Il continuum dell'osteoporosi



Healthy spine

50 Menopausal

Experiencing vasomotor symptoms

55+ Postmenopausal

At greater risk for vertebral fracture than any other type of fracture

75+ Kyphotic

At risk for hip fracture

Kyphotic spine

Alcuni reperti clinici utili possono essere:

- **grave cifosi:** può far ipotizzare crolli da osteoporosi a livello della colonna;
- **riduzione dell'altezza** nel tempo al di sotto di un determinato livello, rispetto all'altezza storica riferita dal paziente;
- osteoporosi già complicata da **fratture vertebrali**.

Nell'ultimo caso la diagnosi è più facile, ma di solito accade che i reperti clinici non siano sufficienti per la diagnosi di osteoporosi. Nel caso di sospetto di questa patologia, il paziente deve quindi essere sottoposto ad alcuni esami di imaging:

- **Densitometria ossea** (in prima linea)
- **Rx morfometrico** della colonna lombare (nel dubbio di fratture vertebrali): la proiezione latero-laterale consente di individuare eventuali deformazioni ossee compatibili con fratture.

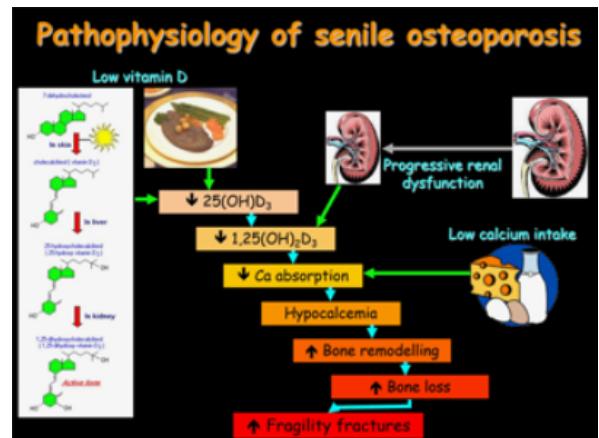
Sia le caratteristiche cliniche che le indagini radiologiche appena descritte verranno meglio approfondite in seguito.

Classificazione

Le osteoporosi possono essere distinte in primitive e secondarie.

OSTEOPOROSI PRIMITIVE

- **Postmenopausale:** l'ipoestrogenismo postmenopausale comporta una riduzione dell'attività osteoblastica.
- **Senile:** la patogenesi è completamente diversa rispetto all'osteoporosi postmenopausale, perché l'osteoporosi senile non è causata tanto da ipoestrogenismo quanto da ipovitaminosi D, ipocalcemia e inattività fisica. L'attività fisica, infatti, è protettiva nei confronti di un eccessivo turnover osseo.
- **Giovanile idiopatica:** è una forma molto rara, dovuta ad una predisposizione genetica che ne causa l'esordio in età giovanile. È caratterizzata dalla comparsa di fratture multiple, prevalentemente a livello delle ossa lunghe.



Questa slide illustra la fisiopatologia dell'osteoporosi senile, evidenziando il ruolo centrale della carenza di vitamina D e di calcio.

Con l'età, si verifica una ridotta sintesi cutanea di vitamina D e una minore assunzione alimentare, con conseguente diminuzione dei livelli di 25(OH)D₃ e, successivamente, di 1,25(OH)₂D₃ (la forma attiva). Questo porta a un ridotto assorbimento intestinale di calcio.

A ciò si aggiunge spesso una disfunzione renale progressiva che compromette ulteriormente l'attivazione della vitamina D.

La combinazione di scarso assorbimento di calcio e bassa assunzione alimentare induce ipocalcemia, che stimola il rimodellamento osseo e porta a un progressivo riassorbimento osseo. Il risultato finale è un aumento della perdita di massa ossea e, di conseguenza, un maggior rischio di fratture da fragilità.

Esiste una forma di osteoporosi, quella **gravidica**, che risulta essere a metà strada fra le osteoporosi primitive e le secondarie. Costituisce una forma gravissima di osteoporosi, fortunatamente rara.

Questa osteoporosi è di pertinenza strettamente specialistica ed è complicata dal fatto che molti farmaci anti-riassorbitivi, potenzialmente risolutivi di tale condizione, in gravidanza non possono essere somministrati per questioni di sicurezza. Non esistono fattori di rischio pregravidici che ne possano predire l'insorgenza, probabilmente è una forma di osteoporosi "giovanile" legata a fattori genetici, ipovitaminosi D, ipocalcemia e una serie di situazioni meccaniche che sono conseguenza della gravidanza stessa.

L'osteoporosi gravidica comporta spesso fratture vertebrali. Può manifestarsi come un dolore acuto e improvviso a livello lombare: soprattutto se compare nel corso di attività fisica, questo sintomo deve far pensare all'osteoporosi gravidica. Si tratta di una condizione estremamente debilitante.

OSTEOPOROSI SECONDARIE

Slide

Classificazione delle Osteoporosi Secondarie

➤ Cause farmacologiche

- Corticosteroidi
- Alcool
- Alluminio
- Anticonvulsivanti, Litio
- Chimioterapia / immunosoppressori
- Eparina
- Deprivatori ormonali

➤ Patologie endocrine

- Ipogonadismo (primario / secondario)
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroïdismo
- Ipercortisolismo

➤ Patologie renali

- Ipercalciuria
- Osteodistrofia renale
- Nefropatia da analgesici
- Acidosi tubulare
- Litiasi renale idiopatica

➤ Patologie gastrointestinali

- Malattie colestatiche
- Sindromi da malassorbimento (es. morbo celiaco, IBD)
- Nutrizione parenterale
- Gastrectomia subtotale

➤ Cause ematologiche/infettive

- Mastocitosi
- Mieloma, leucemia, linfoma
- Malattia di Gaucher
- AIDS
- Emocromatosi
- Talassemia

➤ Disordini del connettivo

- Spondilite anchilosante
- Omocistinuria
- Sindrome di Marfan
- Osteogenesi imperfetta
- Artrite reumatoide

➤ Osteomalacia

- Deficienza / resistenza Vitamina D
- Ipofosfatemia

➤ Altro

- Amiloidosi
- Immobilizzazione
- Sclerosi multipla
- Porfiria
- Basso BMI
- Scoliosi idiopatica

Le osteoporosi secondarie sono tantissime. Esistono molte potenziali cause di osteoporosi secondaria; queste cause vengono raggruppate in alcune grandi categorie:

Patologie endocrine:

- **ipogonadismo** maschile e femminile (primario e secondario)
- **iperparatiroidismo** primario
- **ipertiroidismo**
- **ipercortisolismo**

Cause farmacologiche:

- **Glucocorticoidi;**
- **deprimatori ormonali:** per esempio, analoghi del GnRH e anti-aromasici usati come terapia adiuvante dei carcinomi ormone-sensibili. Un tempo, nel carcinoma mammario recettore estrogenico-positivo, la terapia adiuvante prevedeva la somministrazione di farmaci anti-aromasici per cinque anni; oggi si è arrivati a prescriverli addirittura per sette anni di seguito, o di più. Nelle giovani donne in età fertile affette da carcinoma mammario viene indotta farmacologicamente una menopausa precoce, tramite un analogo di GnRH iniettivo. Questo analogo blocca la secrezione di gonadotropine e, di conseguenza, anche quella degli estrogeni (*nd: in realtà gli analoghi del GnRH, similmente al GnRH stesso, inizialmente aumentano la produzione di gonadotropine. Tuttavia, il trattamento prolungato inibisce la produzione di gonadotropine e quindi anche di ormoni sessuali, per desensibilizzazione*). Inoltre successivamente (o addirittura contestualmente) si procede anche alla somministrazione di farmaci anti-aromasici. Questo causa una drastica riduzione del livello degli estrogeni, tanto da determinare il completo crollo dei processi di mineralizzazione ossea della paziente, in meno di un anno. Lo stesso meccanismo, anche se meno drastico, si verifica nell'uomo nel corso di terapia adiuvante contro il carcinoma prostatico tramite la somministrazione di antiandrogeni;
- **orchiectomia** (rientra più nell'ipogonadismo, in questo caso severissimo, che nelle cause farmacologiche): nei giovani pazienti con tumore testicolare, l'orchiectomia (eventualmente associata all'utilizzo di antiandrogeni) causa un'improvvisa depravazione ormonale e può quindi determinare la rapida insorgenza di osteoporosi.

Patologie renali

Patologie gastrointestinali

Cause ematologiche/infettive

Disordini del connettivo

Osteomalacia: è data da deficienza della vitamina D o resistenza alla stessa (la patogenesi ricorda quella dell'osteoporosi senile)

Altre cause: ridotto BMI, immobilizzazione...

In endocrinologia, le osteoporosi più studiate sono quelle secondarie a patologie endocrinologiche o all'utilizzo di farmaci che interferiscono con il profilo endocrinologico del paziente.



Questa slide illustra i due principali determinanti della **resistenza ossea**: le **proprietà strutturali** e le **proprietà materiali** dell'osso.

Le proprietà strutturali comprendono la **macroarchitettura**, che riguarda la geometria generale dell'osso, e la **microarchitettura**, che include parametri come la **connettività trabecolare** e lo **spessore o la porosità della corticale**.

Le proprietà materiali, invece, si riferiscono alla **composizione dell'osso** e includono il grado di **mineralizzazione**, la **qualità del collagene** e la presenza di **micro-danni o micro-fratture**. Entrambi gli aspetti concorrono a determinare la robustezza complessiva del tessuto osseo e la sua capacità di resistere alle fratture.

Nell'approccio di un paziente con osteoporosi, la prima cosa da fare è una diagnosi differenziale fra le possibili cause di osteoporosi secondaria. Le linee guida attuali propongono di realizzare un profilo di minima del paziente, così da valutare tutti i sistemi più frequentemente coinvolti nelle forme secondarie di osteoporosi.

Questo profilo consente di escludere o ipotizzare una causa secondaria; tale causa richiederà poi eventualmente una **terapia più specifica**.

Per esempio, nel caso di patologia endocrina si procederà al trattamento di questa, in modo da riuscire almeno ad arrestare la progressione dell'osteoporosi. Lo stesso vale per qualsiasi altra causa di osteoporosi secondaria.

Un trattamento tempestivo è infatti importantissimo, soprattutto a causa della difficoltà dell'osso di recuperare la propria massa con l'avanzare dell'età.

Fino ai 35 anni di età la massa ossea risulta recuperabile. Proprio per questo motivo fino a questa età non si parla tanto di osteoporosi, quanto di riduzione della massa ossea.

Dopo i 35 anni, invece, l'osso non riesce più a recuperare. Oggi però disponiamo di farmaci che in parte consentono il recupero della massa ossea anche oltre tale limite di età.

LE DIFFERENZE FRA OSSO CORTICALE E OSSO TRABECOLARE

Esistono due diversi tipi di osso:

- **Osso corticale**: presenta caratteristiche di porosità diverse rispetto all'osso trabecolare, rispetto al quale è molto più compatto

(dalla slide: l'osso corticale presenta una porosità < 15% e inoltre costituisce l'80% della massa scheletrica totale).

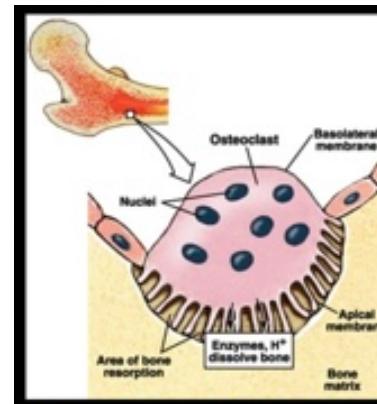
Questo tipo di osso svolge funzioni di protezione e struttura, oltre ad essere coinvolto nell'attività locomotoria.

- **Osso trabecolare**: è più poroso

(dalla slide: porosità del 30-90%, costituisce il 20% della massa scheletrica totale)

e il suo metabolismo, quindi il turnover osseo, è di molto superiore rispetto all'osso corticale (è maggiore di 6-8 volte; l'intensa attività metabolica è dovuta anche ad un'elevata superficie di contatto).

Per queste caratteristiche, l'osso trabecolare fornisce informazioni diverse rispetto all'osso corticale. Infatti quello trabecolare risulta molto più sensibile a tutti i fattori che intaccano rapidamente il turnover osseo, in particolare gli ormoni sessuali.



L'esame densitometrico deve essere quindi svolto su due diverse zone. In condizioni standard si procede alla densitometria di:

- **collo femorale**: per valutare l'osso corticale
- **vertebre L1-L4**: per valutare l'osso trabecolare.

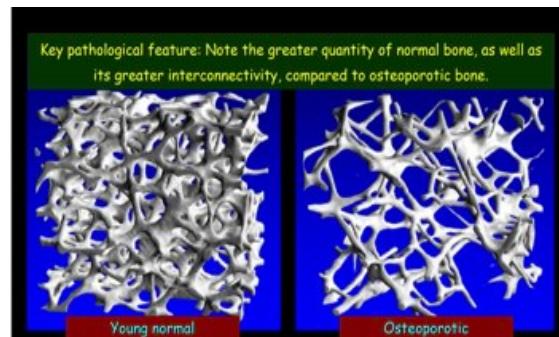
Slide

Dinamica ossea

L'osso è un organo complesso con cellule deputate a un continuo processo di rimodellamento nel quale l'osso mineralizzato è **riassorbito dagli osteoclasti (liberando calcio e fosfato)** ed è formato dagli **osteoblasti (depositando calcio e fosfato)**

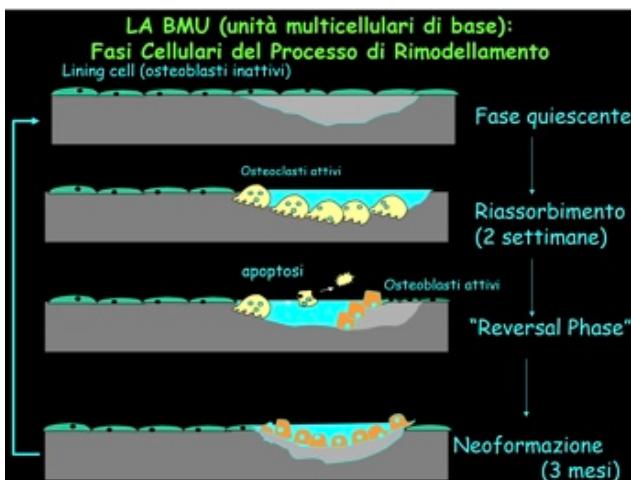
- Gli **osteoblasti** depongono l'osso
- Gli **osteoclasti** riassorbono l'osso
- Gli **osteociti** ricoprono le superfici dell'osso non in crescita e hanno funzione di coordinamento
- I processi di modellamento avvengono sulle superfici ossee
- Il modellamento è controllato da **ormoni, fattori di crescita, citochine**
- Il modellamento osseo è regolato per compensare i cambiamenti di carico

Esiste poi la possibilità di realizzare la cosiddetta **“densitometria ultradistale”**, a livello radio-ulnare. Questa zona è ancora più corticale rispetto all'osso femorale.



Tale densitometria deve essere richiesta nel momento in cui una delle altre due zone non risulti valutabile, per motivi patologici (grave frattura femorale bilaterale, protesi a livello del collo femorale, severa artrosi della colonna in cui gli osteofiti addirittura compromettano l'interpretazione della corretta densità minerale ossea). In questi casi, deve essere richiesto l'esame del tratto radio-ulnare. Infatti, le linee guida impongono che la densitometria venga eseguita in almeno due distretti, anche se questi dovessero essere entrambi corticali. Dopo aver analizzato le due zone, va scelto il **quadro densitometrico peggiore** per definire l'effettiva densità minerale ossea del soggetto in analisi. Quindi la peggiore densitometria consente di categorizzare l'individuo come osteoporotico, osteopenico o sano.

La prof tralascia le slide relative al turnover osseo (qui comunque riportate per completezza): considera infatti scontata la nostra preparazione sulle funzioni di osteoblasti, osteoclasti e osteociti.



La slide descrive le **fasi cellulari del processo di rimodellamento osseo**, che avviene all'interno della **BMU** (unità multicellulare di base).

Il ciclo inizia con una **fase quiescente**, in cui gli osteoblasti sono inattivi (chiamati *lining cells*).

In seguito, nella fase di **riassorbimento** (che dura circa **2 settimane**), gli **osteoclasti attivi** degradano la matrice ossea.

Dopo la loro **apoptosi**, si attiva la "**reversal phase**", durante la quale gli **osteoblasti** iniziano a occupare la lacuna creata dal riassorbimento.

Infine, ha luogo la fase di **neoformazione** (che dura circa **3 mesi**), in cui gli osteoblasti producono nuova matrice ossea per ripristinare la struttura. Questo processo è fondamentale per il mantenimento dell'integrità ossea nel tempo.

Slide

- L'azione dei **glucocorticoidi** si esprime in un sostanziale **aumento del riassorbimento osseo** (nel breve termine 6–12 mesi) e in una **diminuzione della osteosintesi** (nel lungo termine).
- Gli **ormoni tiroidei** hanno un **effetto catabolico**, aumentano la **degradazione del collagene** e stimolano il **riassorbimento osseo**, determinando una **riduzione della massa ossea totale**, come confermato dall'incidenza di osteoporosi in pazienti ipertiroidei.
- L'**ormone somatotropo (GH)** agisce direttamente sull'**assorbimento intestinale di Ca** e sulla **mineralizzazione della matrice**, causando un **aumento della massa scheletrica**, anche tramite **IGF-1**.
- **Estrogeni ed androgeni** inibiscono il riassorbimento osseo ed aumentano l'assorbimento intestinale di Ca e la sintesi di vitamina D3.

- ✓ Negli ultimi anni abbiamo cominciato a capire che l'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una compromissione della resistenza ossea, piuttosto che dalla sola riduzione della massa ossea.
- ✓ Appare oggi chiaro che la qualità dell'osso è coinvolta almeno quanto la sua quantità nel determinare la resistenza ossea.

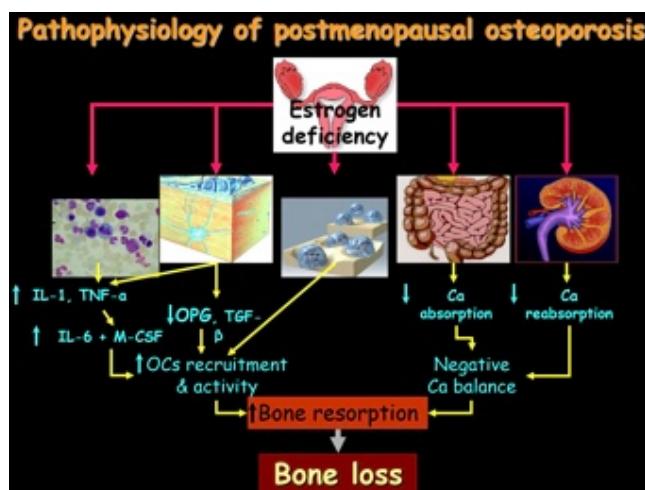


Questa slide spiega il meccanismo fisiopatologico alla base dell'osteoporosi, focalizzandosi sul **turnover osseo** (o **rimodellamento**).

Circa il **10% dello scheletro adulto** viene rinnovato ogni anno grazie all'alternarsi continuo di due processi opposti ma interdipendenti: il **riassorbimento osseo** (operato dagli osteoclasti) e la **formazione ossea** (mediata dagli osteoblasti).

Questo ciclo è fondamentale per mantenere la salute scheletrica.

Un **ciclo completo** di rimodellamento dura **circa 100–200 giorni**, mentre l'intero **scheletro** viene **completamente rinnovato ogni 8–10 anni**. Alterazioni nell'equilibrio tra queste due fasi, come un eccessivo riassorbimento rispetto alla formazione, sono alla base della perdita di massa ossea nell'osteoporosi.

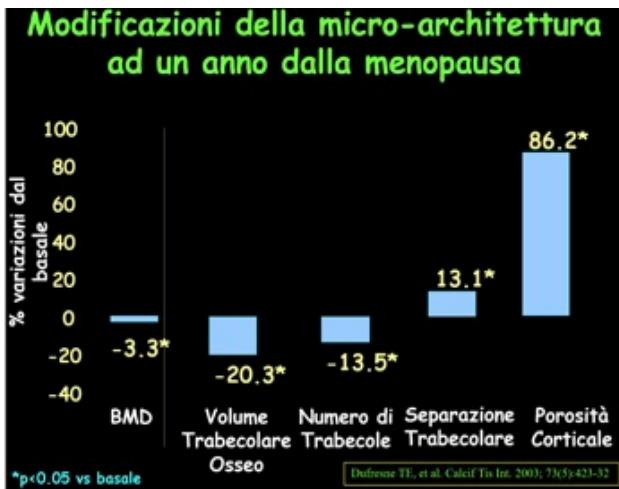


Questa slide descrive la **fisiopatologia dell'osteoporosi postmenopausale**, sottolineando il ruolo centrale della **carenza di estrogeni**. La riduzione degli estrogeni, tipica dopo la menopausa, provoca diverse alterazioni che convergono in una perdita ossea.

A livello midollare, aumenta la produzione di **citochine pro-infiammatorie** (IL-1, TNF- α , IL-6, M-CSF), che stimolano il **reclutamento e l'attivazione degli osteoclasti**.

Inoltre, si riduce la produzione di fattori inibitori come **OPG** e **TGF- β** , accentuando ulteriormente il riassorbimento osseo. In parallelo, la carenza estrogenica riduce l'**assorbimento intestinale** e la **riassorbimento renale del calcio**, determinando un **bilancio negativo del calcio**.

Questi meccanismi combinati conducono a un aumento del **riassorbimento osseo** e, conseguentemente, a una progressiva **perdita di massa ossea (bone loss)**.

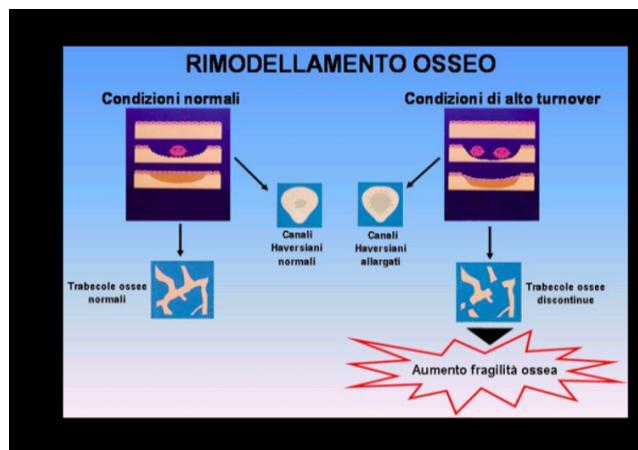


Questa slide mostra le **modificazioni della micro-architettura ossea a un anno dalla menopausa**, evidenziando alterazioni significative nella qualità del tessuto osseo, misurate in percentuale di variazione rispetto al basale.

Dopo solo un anno, si osserva una riduzione della **densità minerale ossea (BMD)** del **3,3%**, una marcata perdita del **volume trabecolare osseo** (**-20,3%**) e una diminuzione del **numero di trabecole** (**-13,5%**).

Parallelamente, si registra un **aumento della separazione trabecolare** (+13,1%) e, in modo ancora più evidente, della **porosità corticale**, che cresce dell'**86,2%**.

Questi cambiamenti contribuiscono in modo sostanziale alla fragilità ossea tipica del postmenopausa, indipendentemente dalla sola densità minerale. Tutte le variazioni riportate sono **statisticamente significative** ($p < 0.05$ vs *basale*).



Questa slide confronta il **rimodellamento osseo in condizioni normali** con quello che avviene in caso di **alto turnover osseo**.

In condizioni normali, il rimodellamento avviene in modo bilanciato, con **canali di Havers** di dimensioni regolari e **trabecole ossee continue**, che garantiscono una buona resistenza meccanica.

Al contrario, nelle condizioni di **alto turnover**, tipiche ad esempio della postmenopausa o di alcune malattie metaboliche, si osservano **canali di Havers allargati** e **trabecole ossee disconnesse**, a causa del rapido e scoordinato alternarsi di riassorbimento e formazione ossea. Questo processo porta a una **perdita della microarchitettura ossea** e si traduce in un **aumento della fragilità ossea**, rendendo le ossa più suscettibili alle fratture.

FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Come abbiamo anticipato, la menopausa comporta un deficit gonadico e quindi ormonale, soprattutto estrogenico. La riduzione degli estrogeni stimola un rapido riassorbimento osseo, perché gli osteoblasti diminuiscono la propria attività, mentre gli osteoclasti la aumentano. Questo **aumento del turnover osseo** si accompagna ad una **riduzione della calcemia**, sempre dovuta al deficit di estrogeni. Insieme, l'aumento del turnover e l'ipocalcemia determinano una progressiva perdita di massa ossea, soprattutto a livello trabecolare.

ITER DIAGNOSTICO DELL'OSTEOPOROSI

Nell'inquadramento diagnostico dell'osteoporosi, il medico procede valutando quanto segue.

Anamnesi

Anche nel caso delle osteoporosi primitive (come postmenopausale e senile), esistono alcuni fattori predisponenti. Questi fattori vengono considerati anche su DeFRA, piattaforma online di algoritmo diagnostico. Nello specifico, alcuni fattori di rischio da indagare sono:

- anamnesi farmacologica che riporta l'utilizzo di farmaci come glucocorticoidi, anticonvulsivanti e terapie anti-ormonali;
- fumo di sigaretta
- abuso di alcol
- familiarità per osteoporosi
- menopausa precoce nella donna, non seguita da terapia sostitutiva estroprogestinica
- storia di tumore ormone-dipendente con somministrazione di una terapia anti-ormonale
- *sono da valutare anche dieta, attività fisica ed esposizione al sole (dalla dispensa).*

Esame obiettivo

Uno dei fattori da valutare è il **BMI**. Infatti la condizione di sottopeso, soprattutto postmenopausale, costituisce un fattore di rischio dell'osteoporosi.

Il **tessuto adiposo** svolge infatti più funzioni:

- consente la conversione di androstenedione in estrone, estrogeno che in parte sopprime il deficit estrogenico postmenopausale;
- anche in età fertile, è utile perché produce estrogeni ed androgeni; questi ultimi sono comunque importanti per il benessere della massa ossea, nonostante il ruolo fondamentale sia ovviamente svolto dagli ormoni sessuali femminili.

La prof non aggiunge altro sull'esame obiettivo, ma procede alla descrizione delle indagini radiologiche e laboratoristiche. Solo in seguito, ritorna sulla clinica dell'osteoporosi: anticipo qui quella parte per rendere il discorso più organico.

Slide

Clinica dell'osteoporosi

- Fratture di femore ***
- Fratture di polso, omero ***
- Fratture vertebrali**
 - Modificazioni della forma corporea e sue conseguenze:
 - ★ Cifosi
 - ★ Calo di altezza (~4 cm rispetto all'altezza storica)
 - ★ Protrusione dell'addome
 - ★ Ridotta capacità polmonare
 - ★ Esofagite da reflusso

* *Low-trauma due to fall from standing height or less*

Caratteristiche del dolore

Osteoporosi

- **Sede:**
 - rachide dorso-lombare
 - tarso
- **Modalità di insorgenza:**
 - funzione del carico prolungato

Osteoartrosi

- **Sede:**
 - rachide cervicale
 - rachide lombare
 - articolazione coxo-femorale
- **Modalità di insorgenza:**
 - all'inizio del movimento, associato a rigidità

Oltre al BMI, sono poche le caratteristiche cliniche suggestive di osteoporosi. Alcune di queste caratteristiche, riscontrabili all'esame obiettivo (*e in parte accennate all'inizio della lezione*), sono:

- **cifosi**
- **calo di altezza**: questa riduzione è da attenzionare soprattutto se ≥ 4 cm rispetto all'altezza storica del paziente. È preferibile che l'altezza storica sia documentata: si deve quindi richiedere il documento d'identità del paziente, per poi procedere ad un'accurata misurazione della statura attuale. Una riduzione dell'altezza di almeno 4 cm costituisce un'indicazione a richiedere un Rx morfometrico della colonna, per valutare se il calo sia dovuto a fratture vertebrali da osteoporosi.
- **fratture a basso livello di trauma** (anche dette "fratture da fragilità"): un trauma severo non può essere considerato causa potenziale di fratture da osteoporosi, mentre un trauma lieve sì. Se il/la paziente riporta una frattura al collo del piede o al polso a seguito di un trauma molto lieve (cadere dalla propria altezza, scivolare o inciampare), è lecito ipotizzare che tale frattura sia osteoporotica.

Imaging

- **Densitometria ossea** (*descritta in seguito*)
- **QUS**: tecnica ad ultrasuoni per valutare la densità ossea. Viene effettuata soprattutto alla caviglia ed è adottata prevalentemente in età pediatrica. Infatti, fino all'adolescenza si preferisce evitare di sottoporre i bambini alla densitometria (a meno di casi estremi che la richiedano), perché le irradiazioni sono pericolose per la crescita. La tecnica QUS è quindi pediatrica, ma non viene standardizzata: di conseguenza, le informazioni che fornisce sulla densità ossea non sono particolarmente attendibili nel paziente adulto. Tali informazioni non consentono quindi di fare diagnosi di osteopenia, riduzione della massa ossea o osteoporosi, né tantomeno danno indicazioni sull'eventuale necessità di terapia. La QUS, al massimo, può dare un'idea della situazione, a completamento di ulteriori indagini.
- **Studio morfometrico del rachide**, nel dubbio di crollo vertebrale da osteoporosi.

Laboratorio

Lo studio routinario laboratoristico consente di:

- ipotizzare o escludere le **cause secondarie**;
- valutare il **turnover osseo**, quindi l'attività osteoblastica e osteoclastica.

Studio laboratoristico delle cause secondarie

In ambito endocrinologico, in un giovane paziente con sospetto di osteoporosi innanzitutto vanno valutati:

- ormoni sessuali
- ormoni tiroidei
- cortisolo, in caso di sospetto clinico di sindrome di Cushing
- calcemia, insieme ad albuminemia per correggerla
- fosfatemia
- vitamina D
- paratormone (l'iperparatiroidismo primario può causare osteoporosi)
- funzione renale, emocromo ed elettroforesi proteica.

In una piccola digressione, la professoressa commenta la slide sui fattori di rischio delle fratture osteoporotiche, sottolineando come corrispondano esattamente ai fattori di rischio della patologia osteoporotica in sé, già descritti.

Ricorda come anche l'eccessivo consumo di alcolici costituisca un fattore di rischio, da valutare tramite l'anamnesi.

TA
BELL
LA

FATTORI DI RISCHIO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE

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

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

Studio laboratoristico del turnover osseo

In laboratorio, il turnover viene indagato tramite lo studio di:

- **Attività osteoclastica:**

- **CTX** (telopeptide C-terminale o *cross laps*) ne è l'indicatore. Se aumentato, è indice di elevato turnover e riassorbimento osseo. Va incontro a rapida riduzione nel caso in cui il paziente stia rispondendo bene ad una terapia anti-riassorbitiva con bifosfonati. I livelli di CTX sono quindi un parametro valutabile precocemente nel monitoraggio della terapia. Al contrario, la densitometria ossea di solito non mostra alcun cambiamento significativo prima di due anni dall'inizio della terapia. Dopo un anno di trattamento, forse il quadro densitometrico potrebbe già

riportare qualche evidenza di risposta ossea alla terapia, ma le linee guida suggeriscono di aspettare due anni per rilevare un miglioramento tangibile. Quindi l'unico indice precoce di risposta alla terapia da richiedere nella pratica clinica è CTX, marcatore osteoclastico.

- **Attività osteoblastica:**

- la **fosfatasi alcalina** ne è l'indicatore. Questo parametro è un marcatore del turnover osseo, mentre non risulta particolarmente utile nel monitorare la risposta alla terapia.
- l'**osteocalcina** è un altro indice di attività osteoblastica, ormai inutilizzato a causa delle ridotte sensibilità e specificità.

BMD: bone mineral density
BMC: bone mineral content

$$BMD \text{ (g/cm}^2\text{)} = \frac{BMC \text{ (grams)}}{\text{Area (cm}^2\text{)}}$$

APPROFONDIMENTO SULLE INDAGINI RADIOLOGICHE

La densitometria ossea

Il macchinario utilizzato per la densitometria ossea è uguale a quello adoperato per la rilevazione della composizione corporea. Nel caso di sospetta osteoporosi, con questo macchinario si cercano informazioni relative al BMD.

BMD

Il BMD (*bone mineral density*, densità minerale ossea) si ottiene dal rapporto fra il contenuto minerale osseo e l'area della zona analizzata. La formula è standardizzata, quindi non è necessario dare indicazioni al laboratorio su come ottenerla. **Va invece necessariamente esplicitato su quali distretti** calcolare il BMD, perché il laboratorio non lo stabilisce in autonomia. Come anticipato, il BMD va richiesto di due zone:

- **vertebre L1-L4**
- **collo femorale.**



Ovviamente, se le evidenze anamnestiche o cliniche suggeriscono che uno dei due distretti non sia utilizzabile, si può optare per il tratto radio-ulnare per poter disporre ugualmente di almeno due zone.

TBS

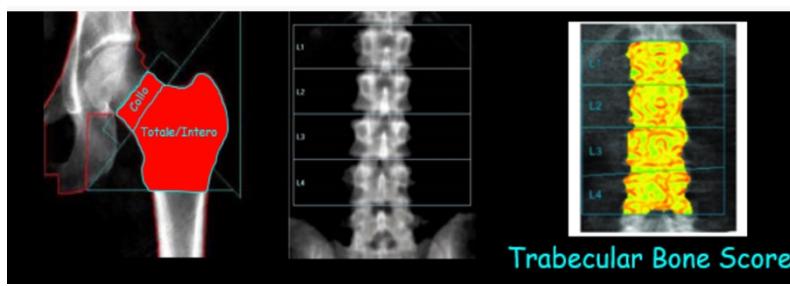
I macchinari più recenti oggi forniscono un ulteriore parametro, il TBS (*trabecular bone score*). Il TBS è un indicatore radiologico della **resistenza ossea**.

Questo indicatore non consente di diagnosticare l'osteoporosi, ma aggiunge alcune informazioni in più rispetto al BMD. Se il BMD suggerisce la presenza di osteoporosi, il TBS può eventualmente indicare se questa si accompagna ad una diminuzione della resistenza ossea.

Il TBS non risulta particolarmente importante nel caso in cui il BMD sia già estremamente ridotto, oppure il paziente riporti fratture da fragilità. Piuttosto, **il TBS è utile nei casi borderline**, di osteopenia più che osteoporosi.

Per esempio, può accadere che il BMD non sia sufficientemente basso da essere compatibile con l'osteoporosi e pertanto non ci sia indicazione alla terapia farmacologica. Se però si rilevasse contestualmente un TBS gravemente ridotto, la terapia è da considerare.

Questo accade nei pazienti sotto trattamenti cronici con glucocorticoidi o farmaci anti-ormonali. La letteratura ha ormai definito come questi farmaci possano causare alterazioni della microarchitettura e della resistenza ossee. Queste alterazioni, tuttavia, non comportano necessariamente una diminuzione significativa del BMD.



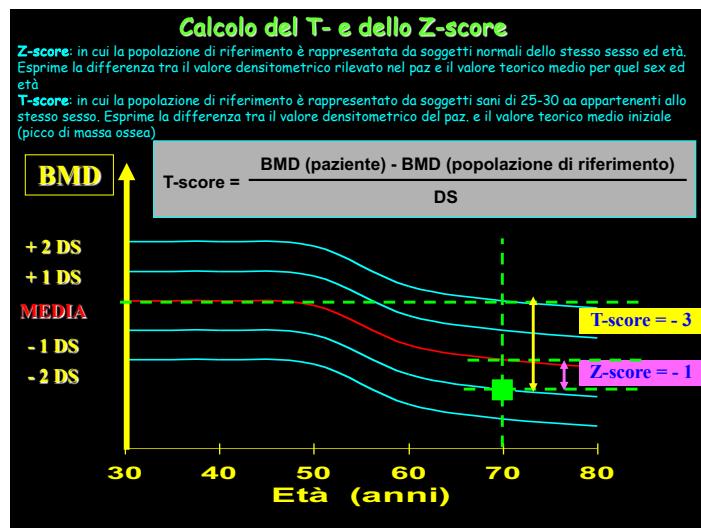
Anche in presenza di un BMD normale o solo lievemente alterato, tuttavia, un **TBS gravemente compromesso costituisce un'indicazione sufficiente ad iniziare la terapia farmacologica anti-riassorbitiva**.

Nell'immagine in alto si vede come l'osso corticale venga valutato soprattutto a livello del collo femorale, nonostante l'intero femore venga in realtà preso in esame. L'osso trabecolare (e quindi anche il TBS, *trabecular bone score*) si analizza invece in corrispondenza del rachide L1-L4.

T-SCORE

Cosa bisogna guardare per valutare la densitometria ossea? Il T-SCORE.

Il T-SCORE indica di quante deviazioni standard la densità minerale ossea di quel distretto si discosta dai valori di riferimento, rappresentati dal picco di densità minerale ossea media di una popolazione di riferimento di uguale sesso nel momento del picco di massa ossea (cioè nel momento in cui l'osso raggiunge il massimo della densità minerale).



Z-SCORE

Lo Z-SCORE dà l'indicazione di quanto il paziente si discosta, in termini di deviazioni standard, da una popolazione di riferimento di pari età e sesso.

La differenza tra T-SCORE e Z-SCORE sta nel fatto che con il T-SCORE si confronta il soggetto con il picco di massa ossea della popolazione al momento di picco di massa ossea (circa intorno ai 30-35 anni), mentre con lo Z-SCORE valuto quanto si discosta il paziente dalla popolazione di riferimento di pari età e sesso.

Per far diagnosi di osteopenia/osteoporosi si guarda il T-SCORE, mentre lo Z-SCORE si guarda quando:

- ho un paziente di età troppo giovane, quindi non posso fare diagnosi, ma ho il dubbio che abbia una densità minerale ossea ridotta e perciò la confronto con una popolazione di pari età;
- bisogna valutare la gravità della patologia relativamente al T-score.

Quindi, il T-score ha dei criteri e dei cut-off (relazionati al picco di massa ossea) sotto ai quali possiamo parlare di osteopenia o di osteoporosi, mentre lo Z-SCORE aggiunge informazioni circa la gravità generale della patologia, tramite la valutazione della riduzione della densità minerale ossea in confronto ad una popolazione di pari età.

Immaginiamo di avere un'80enne: è facile che il T-SCORE sia patologico se lo confronto con una popolazione di 35 anni, perché la densità fisiologicamente si deteriora con la età, mentre lo Z-SCORE dà l'idea di quanto importante sia quel deterioramento. Se ad esempio il T-score risulta essere al di sotto di 2.5 deviazioni standard (cut-off al di sotto del quale è indicativo di una osteoporosi), calcolo anche lo Z-score (considerabile patologico al di sotto di 1 deviazione

standard) e in questo caso è borderline. Quindi la paziente è effettivamente osteoporotica, ma se confrontata con la popolazione di riferimento non ha una patologia di livello severo.

CRITERI WHO PER LA DENSITOMETRIA

Slide

Criteri WHO per la densitometria

- **Normale:** T-score **-1 o maggiore**
- **Osteopenia:** T-score compreso tra **-1 e -2.5**
- **Osteoporosi:** T-score minore o uguale a **-2.5**
- **Osteoporosi conclamata:** T-score minore o uguale a **-2.5 + frattura**

Questi sono i criteri WHO per definire i range in cui ci troviamo in una condizione di normalità, osteopenia o osteoporosi con la densitometria usando il T-SCORE (perché è l'unico parametro che si può usare per far diagnosi).

Si definisce normale un BMD con T-SCORE da -1 in su, osteopenico da -1 a -2.5 e osteoporotico <2.5. Se, oltre al T-SCORE sotto il 2.5, ho anche una frattura da fragilità ovviamente l'osteoporosi viene subito diagnosticata e definita come severa o conclamata.

Va ricordato che la densitometria si fa in due zone, nel rachide e nel femore solitamente, e per caratterizzare il paziente si prende come dato di riferimento quella che riporta il valore più basso (*ad esempio se io ho L1-L4 di -3 e un femore di -1.5, rientrando sia in osteopenia che in osteoporosi, in questo caso etichetto il paziente come osteoporotico*).

**Official Positions
ISCD 2019**

 The International Society
For Clinical Densitometry

□ BMD of both the PA spine and hip should be measured when making a diagnosis of osteoporosis, and the site with lowest T-score should be used to make diagnosis

□ BMD of the forearm should be measured if the hip or spine BMD cannot be accurately measured (severe scoliosis and degenerative changes, multiple compression fractures, bilateral hip replacement, obesity, hyperparathyroidism)

Leib ES et al, J Clin Densitom, 2004

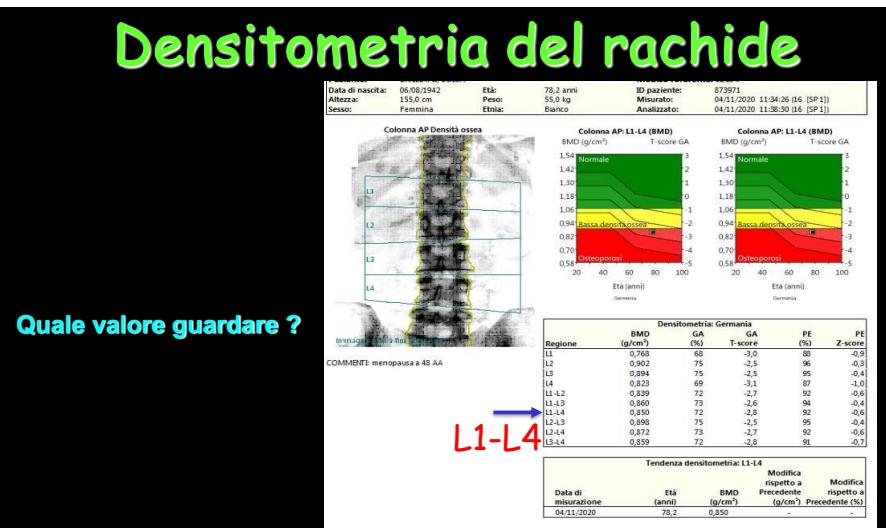
Se non è possibile utilizzare queste zone, si usa la zona distale di radio e ulna, che oltre tutto è una sede tipica di riassorbimento da **iperparatiroidismo primario** e, infatti, questa condizione è un altro motivo valido per chiedere la densitometria ultra-distale (*in realtà è l'unica situazione in cui si chiedono tutti e tre i distretti, cioè vertebre, femore e ultra distale, al fine di riscontrare una progressione di gravità che consenta di fare diagnosi di iperparatiroidismo primario*): passando da un osso trabecolare (L1-L4) a uno corticale (femore) e, infine, ad un osso estremamente corticale (zona radio-ulnare) si osserva un progressivo peggioramento del T-score. È quindi un parametro in più che supporta l'ipotesi di iperparatiroidismo primario.

INTERPRETAZIONE

DELLA DENSITOMETRIA

Voi chiedete la densitometria rachide-femore e questo è quello che vi viene detto/dato, ma cosa dovete guardare?

Densitometria del rachide



Ci sono le vertebre sia prese singolarmente che insieme, ma in questo caso dobbiamo guardarle da L1 a L4: qui è riportato il caso di una donna di 78 anni in cui si riscontrano -2.8 deviazioni standard di T-SCORE (quindi si tratta di osteoporosi) e uno Z-SCORE di -0.6.

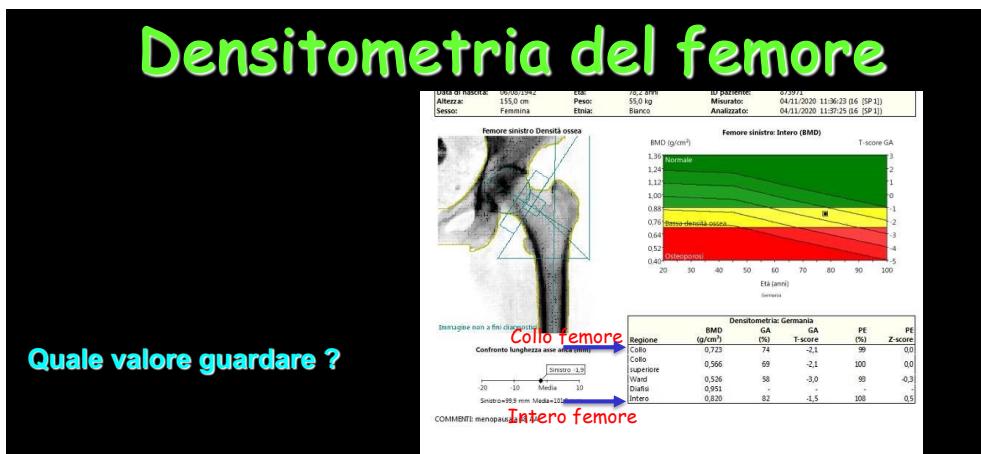
Quindi, secondo il T-Score si fa diagnosi di osteoporosi radiologica in un contesto in cui, però, ho uno Z-SCORE che, rispetto alla media di riferimento della stessa età, non è patologico perché è sopra il -1.

La diagnosi dunque rimane di osteoporosi però, in assenza per esempio di fratture e/o un DEFRA che dia un rischio fratturativo a 10 anni particolarmente alto, si può evitare di dare terapia anti-riassorbitiva, programmando, invece, un controllo a 2 anni (è il tempo minimo per vedere modificazioni o peggioramenti, frequenti senza terapia) per riquantificare il deterioramento e decidere se trattarla o meno.

Densitometria del femore

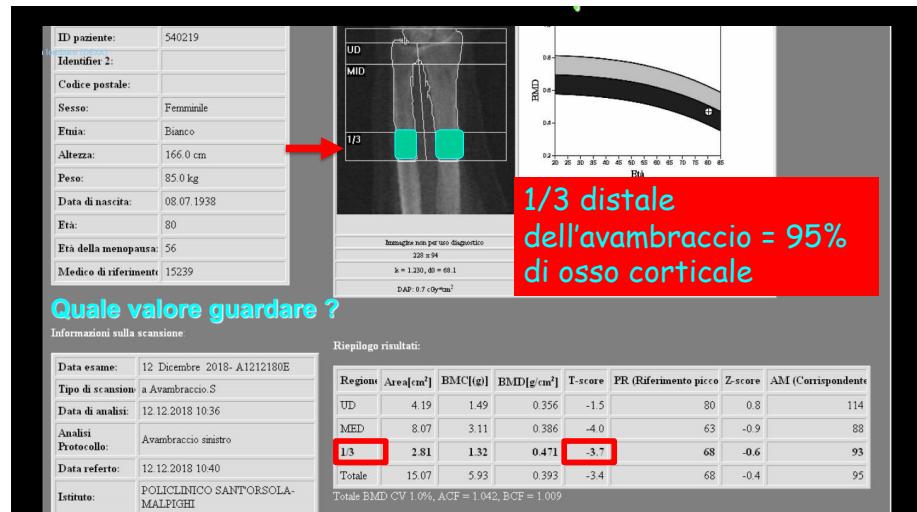
Per far diagnosi si guarda il collo del femore, il cui T-SCORE, in questo caso, è -2.1, quindi si tratta di una forma di osteopenia.

La donna dell'esempio precedente, che aveva L1-L4 di -2.8 e allo stesso tempo uno Z-SCORE buonissimo, ha un T-SCORE totale a livello femorale di -1.5, quindi al limite della normalità, di conseguenza, se non ha avuto fratture dovute alla fragilità, si può pensare di trattarla con vitamina D (se deficitaria, anche se a quell'età quasi tutti lo sono) e calcio per somministrazione orale e va monitorata nel tempo.



Densitometria ultra-distale

Questa invece è la densitometria della zona ultra-distale, dove si guarda il terzo distale dell'avambraccio, costituito quasi interamente da osso corticale. Questo era un caso di iperparatiroidismo primario (*anche se la prof afferma di non ricordare bene e quindi di non esserne perfettamente certa*)

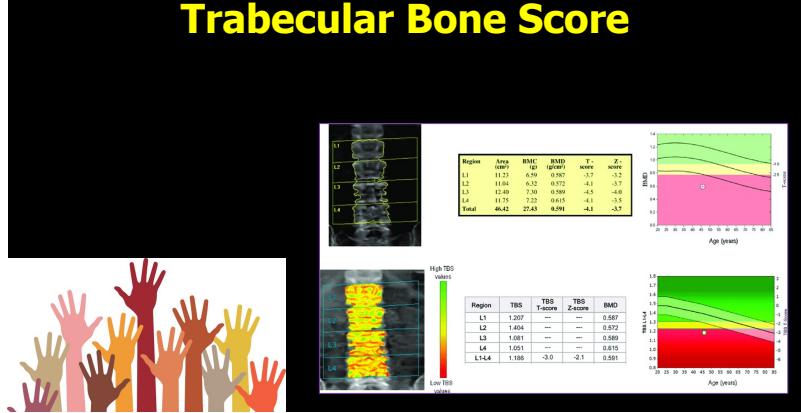


caratterizzato da un T-SCORE particolarmente compromesso a questo livello (valutato tramite il riscontro di una riduzione della densità mineraria ossea).

TRABECULAR BONE SCORE

È un'aggiunta recentissima (dell'ultimo anno) non utilizzabile per fare diagnosi, ma per dare indicazione della resistenza ossea del distretto analizzato.

Questa è una L1-L4 francamente osteoporotica: in questo caso il totale è -4.1 di T-SCORE (calcolato su L1-L4), Z-SCORE di -3.7 (quindi ovviamente una osteoporosi molto grave) e volendo si può guardare il TBS, che in questo caso è 1.86. Il caso in questione è una paziente con un T-SCORE francamente osteoporotico, un TBS francamente alterato e uno Z-SCORE altrettanto alterato: si effettua quindi una terapia antiriassorbitiva.



Questi sono i parametri per considerare la resistenza:

- normale se ho un TBS superiore a 1.31
- parzialmente alterato con cut-off tra 1.23 a 1.31
- molto degradato se minore o uguale a 1.23

FRATTURE OSSEE DA FRAGILITÀ'

Per completare la diagnosi, se ho un dubbio che ci siano delle fratture cerco uno dei seguenti segni o sintomi:

- riduzione di altezza oltre 4cm
- cifosi
- dolore, che di solito è a barra e compare nella zona lombare a seguito di movimento (si distingue da quello artrosico che invece si ha al risveglio e che scompare col movimento). Il dolore da osteoporosi spesso è molto importante e si ha a livello di quella zona (in base anche alla sede di frattura, ma le più fragili sono le vertebre lombo-sacrali)

Fratture Vertebrali osteoporotiche

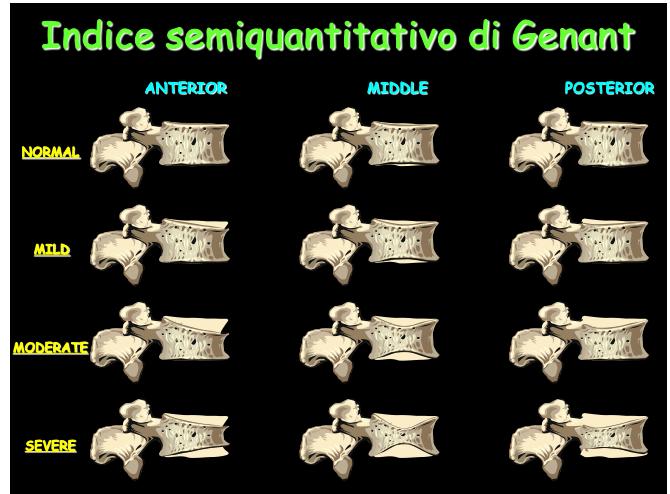
- Most common fracture type
- Often silent
- Can be progressive
- Associated with
 - Deformity, height loss, back pain
 - Impaired breathing
 - Increased morbidity and mortality
- Predict future spine and hip fractures



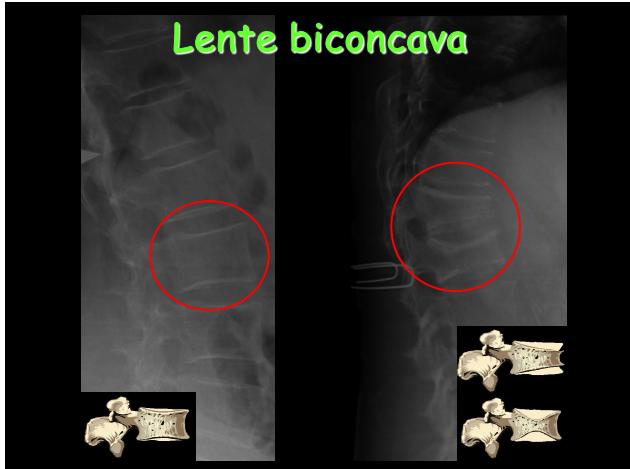
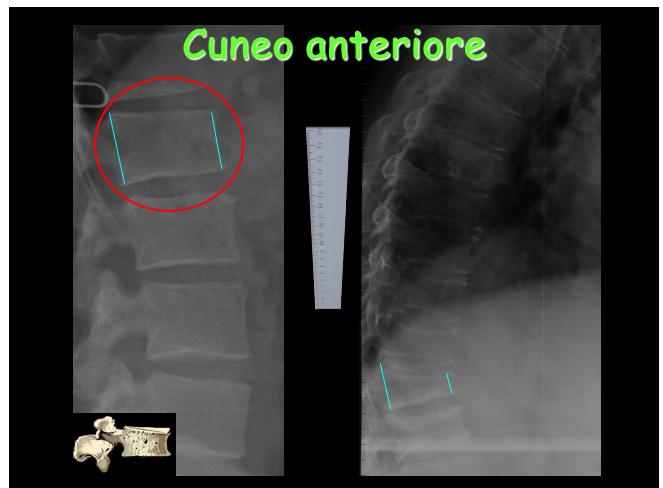
A vertebral fracture (clinical or found on vertebral imaging) is an indication for considering pharmacologic treatment

La frattura vertebrale è di solito la prima frattura che compare: c'è una sorta di evoluzione nelle lesioni ossee da fragilità e, tendenzialmente, le prime sono quelle vertebrali, poi le femorali.

Se c'è sospetto di frattura, si sottopone il paziente all'**Esame morfometrico** in cui si valuta la presenza di modifiche strutturali delle vertebre caratteristiche della frattura osteoporotica: riduzione della zona anteriore del collo, riduzione posteriore e crollo centrale. Solitamente vengono valutate e segnalate da un radiologo tramite un RX latero-laterale, con il paziente posizionato in posizione fetale.



Questa per esempio è una frattura da fragilità evidente



Qui addirittura abbiamo una frattura da avallamento centrale che viene chiamata "a lente biconcava".

Se è presente almeno una frattura vertebrale, l'osteoporosi è già severa e ovviamente c'è l'indicazione a iniziare subito una terapia farmacologica, indipendentemente dalla gravità degli score. Ci sono farmaci che addirittura trovano indicazione quasi esclusivamente quando presente la frattura vertebrale.

Il modo corretto, però, di categorizzare bene il paziente è con il DEFRA.

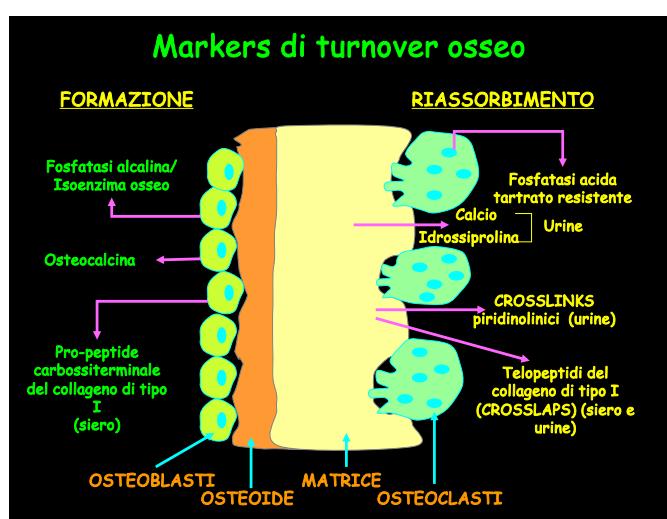
<https://defra-osteoporosi.it/>

[Questo è il link di un sito che, a seguito di iscrizione, può essere utilizzato per inserire i parametri del paziente come i fattori di rischio, l'età, la farmacologia, il peso e l'altezza, la presenza di fratture, la densitometria ossea e i marcatori biochimici di osteoporosi per ricavare un grafico che indica il rischio di fratture a 10 anni e la fragilità del soggetto. E' utile in quanto in base ad esso poi si valuta la terapia da utilizzare.]

Come si può stimare il rischio di frattura?

Il FRAX®/DEFRA stima la probabilità a 10 anni di andare incontro ad una frattura dell'anca e quella a 10 anni di soffrire di fratture osteoporotiche maggiori (fratture della colonna vertebrale, avambraccio, anca o spalla). L'algoritmo di calcolo è disponibile per 27 paesi europei e numerosi altri paesi di altri continenti, ed è utilizzato in alcune linee guida sull'osteoporosi (USA, Regno Unito, linee guida europee ESCEO). Le informazioni necessarie per calcolare il rischio di frattura sono le seguenti: la nazionalità, età, sesso, e altri fattori clinici di rischio come peso (basso BMI), storia di precedenti fratture da fragilità ossea, storia di fratture da fragilità ossea nei genitori, trattamento con glucocorticoidi, attuale abitudine al fumo, elevato consumo di alcool, artrite reumatoide, altre cause di osteoporosi secondarie, marcatori tourn-over osseo. Un ulteriore informazione richiesta è il valore della densità ossea misurata a livello del collo del femore. E gli indicatori del turnover osseo (Crosslaps)

MARCATORI DI TURNOVER OSSEO



Due parole sui marcatori del turnover osseo.

Ne esistono molti, ma in clinica tendiamo ad usare:

La **fosfatasi alcalina ossea**, per l'osteoblasma

Il **CTX-CROSSLAPS**, per l'att. osteoclastica

Questa slide mostra i principali **marker biochimici del turnover osseo**, distinti tra quelli della **formazione** e quelli del **riassorbimento**. I **marker della formazione ossea**, prodotti dagli **osteoblasti**, includono:

- **Fosfatasi alcalina** (soprattutto l'isoenzima osseo),
- **Osteocalcina**,
- **Pro-peptide carbossiterminale del collagene di tipo I** (rilasciato nel siero).

Dall'altro lato, i **marker del riassorbimento osseo**, legati all'attività degli **osteoclasti**, comprendono:

- **Fosfatasi acida tartaro-resistente**,
- **Calcio e idrossiprolina** eliminati con le urine,
- **Crosslinks piridinolici** (nelle urine),
- **Telopeptidi del collagene di tipo I (CROSSLAPS)**, rilevabili sia nel **siero** che nelle **urine**.

Questi marker riflettono l'equilibrio dinamico tra **formazione** e **riassorbimento osseo** e sono utili nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie del metabolismo osseo, come l'osteoporosi.

Qui avete gli esami di primo e secondo livello per inquadrare l'osteoporosi: questi ve li ricordate a memoria anche se non necessario, basta averli a mente per valutare l'osteoporosi, anche se è possibile che tra un po' cambino. Con questo profilo si ottiene comunque una visione completa del turnover osseo per escludere anche le forme più frequenti di osteoporosi secondaria.

 **Linee guida osteoporosi:
diagnosi di laboratorio**

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)

ESAMI DI I° LIVELLO	ESAMI DI II° LIVELLO
<ul style="list-style-type: none">• VES• Emocromo completo• Protidemia frazionata• Calcemia• Fosforemia• Fosfatasi alcalina totale• Creatininemia• Calciuria 24h	<ul style="list-style-type: none">• Transaminasi• TSH, FT4, FT3• Paratormone sierico• 25-OH-vitamina D sierica• Cortisoluria/24 ore• Testosterone libero nei maschi• Elettroforesi proteine urinarie• Anticorpi anti-gliadina o anti-endomiosi o anti-transglutaminasi• Esami specifici per patologie associate• Marker specifico di turnover osseo

SIOMMMS: Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. 2016

Questa slide riporta le **linee guida SIOMMMS per la diagnosi di laboratorio dell'osteoporosi**, distinguendo tra **esami di I° e II° livello**. Si sottolinea che la **normalità degli esami di primo livello** consente di **escludere nel 90% dei casi** la presenza di altre malattie o forme di osteoporosi secondaria (*Raccomandazione grado A*).

Esami di I° livello:

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

Esami di II° livello (da eseguire in base al sospetto clinico):

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

Questa distinzione guida un approccio **razionale e graduale** nella diagnosi differenziale dell'osteoporosi.

TERAPIA

Due parole al volo senza entrare troppo nel dettaglio per quanto riguarda la terapia dell'osteoporosi

CALCIO E VITAMINA D

Il primo step importante è **ripristinare il metabolismo di calcio e di vitamina D**. Nel profilo e nello studio dell'osteoporosi ci sono sempre la calcemia, la fosforemia, la vitamina D 25-idrossilata (la forma che precede il calcitriolo, cioè la forma attiva) e il PTH.

È logico che in caso di osteoporosi senile o post-menopausale (che sono le più frequenti) caratterizzata da ipovitaminosi D, ipocalcemia, calciuria ridotta e, il primo intervento terapeutico da realizzare è il supplemento di vitamina D, essenziale per l'assorbimento intestinale di calcio. Stesso discorso vale per le persone a rischio come gli anziani, chi soffre di malassorbimento intestinale, chi ha una anamnesi che mi porta a pensare che il paziente assuma poco calcio dall'alimentazione (ad esempio le persone intolleranti al lattosio, chi ha

ipercolesterolemia e assume pochi latticini e formaggi per regolare la dislipidemia e non integra con altro...). È importante ricordare che il supplemento di Calcio e vitamina D deve esserci anche in associazione alla terapia antiriassorbitiva, che di per sé rappresenta un rischio notevole di sviluppo di ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario proprio per il meccanismo di funzionamento del farmaco stesso, che agisce fissando il calcio a livello osseo attraverso due processi: l'inibizione del riassorbimento osseo e l'arrivo di calcio attraverso il sangue per favorire l'osteogenesi.

Quindi, per ricapitolare, la terapia di primo livello è la supplementazione di calcio e vitamina D, a maggior ragione se il paziente assume anche una terapia antiriassorbitiva e indipendentemente dai livelli ematici di calcio e vitamina D del paziente.

Questo è il fabbisogno calcico dei soggetti a seconda delle fasce di età: vedete come per la donna, fino alla menopausa (50 anni circa), è simile all'uomo ma appena si ha la menopausa (e calano gli estrogeni) il suo fabbisogno impenna. La carenza estrogenica riduce fortemente l'assorbimento calcico, quindi bisogna aumentare l'introito perché la sola alimentazione non è sufficiente; ad esempio, con dieta e acqua ricca di calcio, arriviamo a circa 1g, quindi potrebbe essere necessario fare integrazione.

Età	Fabbisogno di calcio (mg/die)
Lattanti < 1 anno	600
Da 1 a 6 anni	800
Da 7 a 10 anni	1000
Da 11 a 17 anni	1200
Da 18 a 29 anni	1000
Uomini da 30 a 59 anni	800
Donne da 30 a 49 anni	800
Donne > 50 anni	1200-1500
Uomini > 60 anni	1000

III trimestre gravidanza e allattamento: 1500 mg die
Calcium Calculator: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>

BIFOSFONATI

I **bifosfonati** (*senza approfondire eccessivamente*) hanno una serie di meccanismi: hanno un'azione inibitoria sull'osteoclasta e quindi riducono il turnover osseo in termini di riassorbimento. Una cosa sicuramente importante, che fa la differenza rispetto ai nuovi farmaci come ad esempio **Teriparatide**, è che i bifosfonati (che rappresentano la terapia di prima linea di terapia) agiscono sul riassorbimento riducendo l'attività osteoclastica senza agire al contempo sulla neoformazione ossea, non portano ad alcuno stimolo sull'osteoblasta. Vengono utilizzati per 5-7 anni massimo, in alcuni casi anche 10, ma sono farmaci il cui utilizzo eccessivo non è indicato né tantomeno etico,



non portando ad un reale miglioramento della condizione del paziente, ma soltanto ad un rallentamento della progressione.

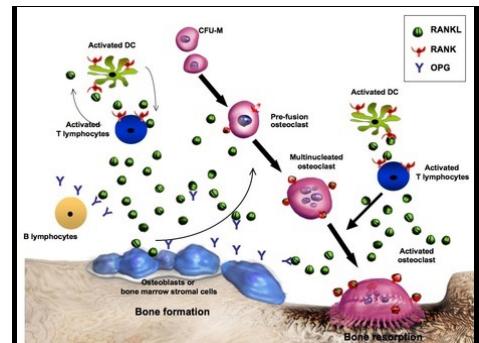
La terapia ad oggi più utilizzata è quella con somministrazione orale, che viene fatta una volta a settimana. In alcuni casi però può non essere utilizzata, come ad esempio nella MRGE o esofagite erosiva; viene effettuata quindi una somministrazione iniettiva con cadenza annuale, essendo l'emivita del farmaco estremamente lunga. Uno dei vantaggi di questa via di somministrazione, oltre all'impossibilità di "dimenticarsi la pasticca", sta nel fatto che bypassa il tratto digestivo intestinale. Allo stesso tempo ha lo svantaggio di rappresentare una grave controindicazione a qualsiasi operazione odontoiatrica, a causa della possibilità che si verifichi un severo evento avverso tipico di questa classe di farmaci, l'osteonecrosi mandibolare.

È un evento raro di cui va tenuto conto, ad esempio i dentisti non operano pazienti che non abbiano interrotto la terapia da almeno due mesi. Per questo la terapia endovenosa viene effettuata, ma sempre dopo la presa visione e la firma del consenso informato. In questi casi si deve aver cura di sottoporre il paziente agli interventi odontoiatrici di cui necessita prima di iniziare la terapia.

DENOSUMAB

Slide

Il denosumab agisce formando degli immunocompleSSI con il RANK-L (RANK Ligand), proteina che agisce come segnale primario nella promozione della rimozione ossea legandosi al recettore RANK.



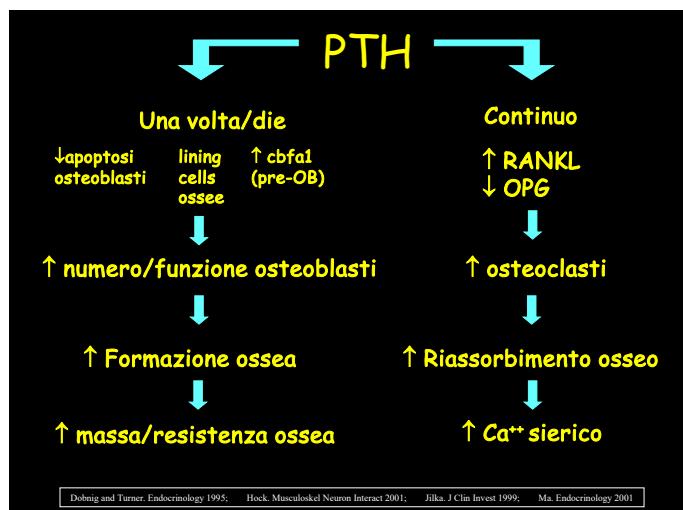
In numerose condizioni dove abbiamo **perdita di massa ossea**, vi è uno **squilibrio tra il RANK-L** (attivatore osteoclastico) che **risulta aumentato** e l'**OPG o Osteoprotegerina** (inibitore osteoclastico).

Il **Denosumab** è un altro farmaco che, agendo con meccanismo diverso rispetto ai bifosfonati, ha comunque un effetto anti-riassorbitivo (agisce sull'osteoclasta). Ha *delle indicazioni leggermente diverse, quello che va ricordato secondo la prof è che fa sempre parte della famiglia dei bisfosfonati, quindi è un farmaco anti-riassorbitivo che agisce con meccanismi diversi, ma bloccando comunque l'evoluzione dell'osteoporosi senza consentire, tuttavia, un recupero strutturale, non essendo un farmaco anabolizzante*).

TERIPARATIDE

Oggi abbiamo anche il **Teriparatide**, un analogo del PTH, originariamente nato e studiato come terapia ipercalcemizzante per la sua capacità duplice:

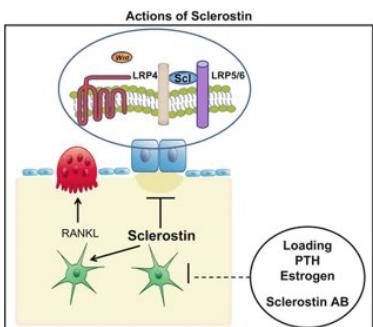
- se somministrato in continuo come terapia in pompa, ha **azione esclusivamente riassorbitiva e ipercalcemizzante**, attivando gli osteoclasti. Inizialmente fu studiato per forme di ipocalcemia severa in cui la terapia standard non è efficace, come ad esempio in ipoparatiroidismi secondari con gravi forme di ipocalcemia che non rispondono ad integrazione importante di calcio e vitamina D per bocca. Oggi si può ancora dare per uso compassionevole in queste forme per fortuna rarissime;
- se somministrato una volta al giorno, prevale **l'attività anabolica** andando a stimolare l'attività osteoblastica: è quindi in grado di stimolare la osteogenesi e anche il recupero di un osso osteoporotico.



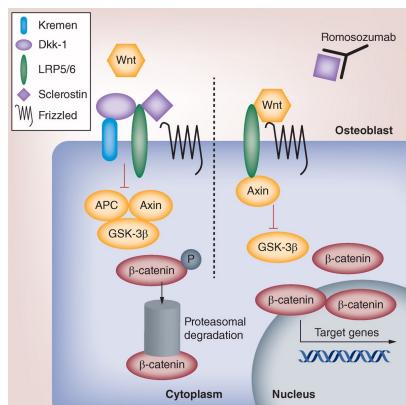
ROMOSOZUMAB

Recentemente è stato approvato il ROMOsozumab: si tratta di un farmaco che ha ancora qualcosa in più rispetto agli altri perché, oltre a stimolare gli osteoblasti, riduce anche l'attività osteoclastica.

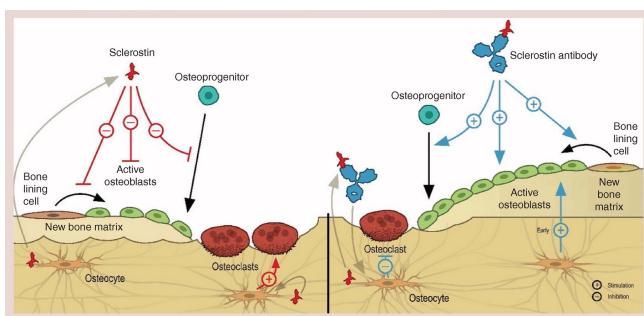
Sclerostina: prodotta da osteoblasti e osteociti



ROMOsozumab: meccanismo d'azione (1)



ROMOsozumab: meccanismo d'azione (2)



AZIONE ANABOLICA + ANTI-RIASSORBITIVA = azione duplice = maggior guadagno densitometrico

Come abbiamo visto, ci sono tanti farmaci disponibili, ma ciò non vuol dire che ogni volta che ne esce uno più potente devo per forza utilizzare quello o che dobbiamo abbandonare il vecchio per il nuovo, ma è importante imparare a riconoscere il paziente che è più indicato per fare una terapia di un certo tipo rispetto ad un'altra.

In endocrinologia, il campo in cui oggi abbiamo più farmaci a disposizione su cui ragionare è il diabete di tipo 2; ne stanno veramente nascendo tanti e questo ci permette di personalizzare molto la terapia, ma anche sull'osteoporosi iniziamo ad avere farmaci anti-riassorbitivi, anabolici e misti...

Cosa ci orienta sulla terapia?

Gioca un ruolo fondamentale il laboratorio: ad esempio, potrebbe dirci che il turnover osseo del soggetto è più indirizzato verso una osteoporosi (fosfatasi alcalina alta e, quindi, una prevalenza di attivazione osteoclastica), in questo caso si deve intervenire in prima linea con i bifosfonati, farmaci che bloccano l'attività osteoclastica; nel caso in cui invece si abbia un paziente che, nonostante la giovane età, sia particolarmente compromesso ma non abbia una grande attività osteoclastica, si mira principalmente a far recuperare l'osso senza bloccare l'osteoclasta: ci si orienta quindi sul Teriparatide; se invece l'osso è compromesso e

l'attività osteoclastica è molto alta, si userà l'anticorpo monoclonale. A volte è necessario cambiare terapia in corso d'opera perché un farmaco risponde poco o per niente e il paziente, di conseguenza, peggiora.