

SERIE EDITORIALE

# **Disease** **Management**

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

# **Osteoporosi**

## **La corretta gestione in Medicina Generale**

**Giorgia Dogà, Raffaella Michieli, Maurizio Rossini**



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

# Autori

Giorgia Dogà

*Medico di Medicina Generale, SIMG, Venezia*

Raffaella Michieli

*Responsabile Nazionale Area Salute della Donna SIMG*

Maurizio Rossini

*Università di Verona*

Con la collaborazione di *Sara Rossini*

© Copyright 2017 by Pacini Editore Srl – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it) – [info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

*Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)



---

# Indice

## Capitolo 1

Scenario clinico-assistenziale ..... 4

## Capitolo 2

Eziopatogenesi, classificazione e fattori di rischio..... 7

## Capitolo 3

Diagnosi ..... 16

## Capitolo 4

Terapia..... 24

---

# 1. Scenario clinico assistenziale

Dati internazionali dell'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) dimostrano quant'è importante il problema dell'osteoporosi e delle fratture conseguenti: 75 milioni sono le persone colpite da osteoporosi in Europa, Usa e Giappone e quasi 4 milioni le fratture da osteoporosi registrate nel 2000 in Europa. La complicità più grave dell'osteoporosi è la frattura da fragilità: dopo i 50 anni una donna su tre e un uomo su cinque ne subiscono una e in Europa più di 600.000 donne, e 180.000 uomini, subiscono ogni anno una frattura dell'anca <sup>1</sup>. La prevalenza dell'osteoporosi e dell'osteopenia in Italia è stata indagata attraverso lo studio *Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis* (ESOPO), eseguito nel 2000: si tratta di uno studio trasversale condotto in 83 Centri distribuiti in tutto il territorio nazionale. Nell'intero campione, la prevalenza di osteopenia e di osteoporosi fra le donne è risultata pari a 44,7% e 18,5%, rispettivamente, mentre i corrispondenti tassi sono stati del 36% e del 10% nel sesso maschile. Dati ricavati dal *data base* regionale Veneto Milleinrete segnalano una prevalenza del 28% per le donne tra i 60 e i 70 anni e valori fino al 40% per le donne ultrasettantenni.

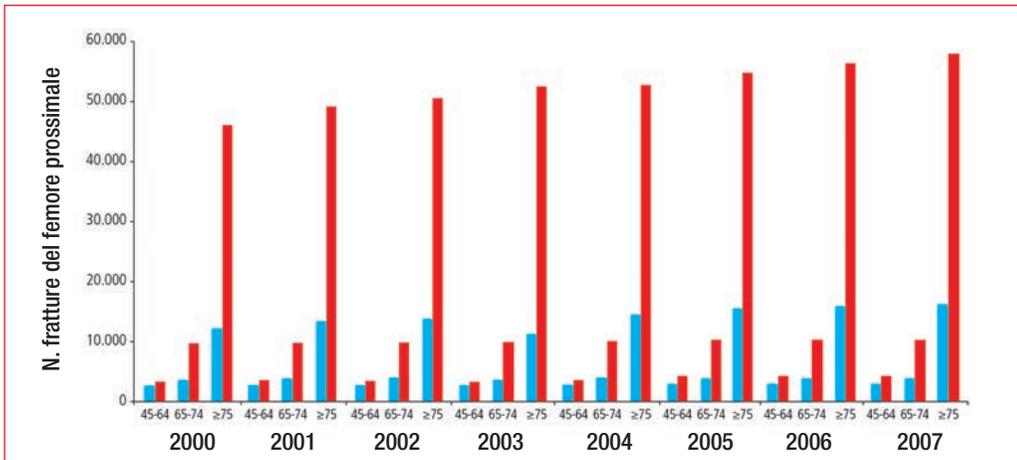
In Italia ogni anno si registrano circa 80.000 fratture di femore, di cui il 75% si verifica nella popolazione femminile e, di questa percentuale, il 94% avviene nelle donne con età > 65 anni. L'incidenza raddoppia nelle donne a partire dai 65 anni di età (osteoporosi postmenopausale), mentre negli uomini questo fenomeno si osserva al di sopra dei 75 anni (osteoporosi senile; Fig. 1) <sup>2</sup>. A oggi i dati epidemiologici raccolti in Italia su vasti

campioni sono scarsi e quelli più rappresentativi sono stati estrapolati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), raccolte dal Ministero della Salute. Essi, tuttavia, si riferiscono solo ai soggetti in cui la frattura ha richiesto un ricovero.

Il 90% delle fratture femorali è legato a una caduta e il rischio di cadute aumenta con l'età: circa un terzo degli individui oltre i 65 anni cade almeno una volta l'anno e l'1% delle cadute, nelle donne, provoca una frattura del femore. La mortalità per frattura di femore risulta essere del 5% nel periodo immediatamente successivo all'evento traumatico e del 15-25% a un anno dallo stesso. Nel 20% dei casi si verifica una perdita definitiva della capacità di deambulare in maniera autonoma e solo il 30-40% dei soggetti torna alle condizioni precedenti la frattura <sup>2</sup>.

Le fratture da fragilità causano disabilità complesse, morbidità, riduzione della qualità di vita, limitazione funzionale e inoltre quelle vertebrali e femorali aumentano il rischio relativo di mortalità: in particolare per le fratture di femore l'incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario. Per le donne dopo i 45 anni le giornate di ospedalizzazione per osteoporosi sono superiori a quelle dovute a molte altre malattie come diabete, infarto e cancro al seno <sup>1</sup>. 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 e delle sue complicanze <sup>3</sup>.

Il polso rappresenta la sede più comune di frattura nelle donne di mezza età. L'aumen-



**FIGURA 1.**

Incidenza annuale delle fratture del femore prossimale dal 2000 al 2007 in Italia nella popolazione maschile (blu) e femminile (rosso) con età > 45 anni (dati SDO) (Fonte: Quaderni del Ministero della Salute – [http://www.quaderni-dellasalute.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_1701\\_allegato.pdf](http://www.quaderni-dellasalute.it/imgs/C_17_publicazioni_1701_allegato.pdf), mod.).

to di incidenza inizia subito dopo la menopausa e si stima che il 16% delle donne di etnia bianca (ma solo il 2-3% degli uomini) subirà una frattura di polso dopo i 50 anni. È stato calcolato che nelle donne di oltre 65 anni circa un terzo cade ogni anno e nell'1-2% dei casi si riscontra una frattura di polso.

I dati riguardanti le fratture vertebrali sono meno accurati, perché le deformità del rachide sono spesso misconosciute, diagnosticate come reperto occasionale, e comunque solo in rari casi richiedono un ricovero. L'incidenza ricavata dalle SDO ne sottostima il numero in maniera evidente: il 50-80% delle fratture vertebrali è asintomatico e viene identificato casualmente in occasionali radiografie del torace, per perdita progressiva dell'altezza o per ipercifosi dorsale<sup>2</sup>. Vi sono comunque alcune caratteristiche clinico-anamnestiche da tenere in considerazione come spie per il sospetto di frattura vertebrale: trauma recente, uso prolungato di corticosteroidi, età avanzata, presenza di deformità strutturali al rachide, perdita di

altezza > 6 cm, distanza tra le ultime coste e le creste iliache < 2 dita. Anche le fratture non femorali spesso vengono trattate incruentemente in Pronto Soccorso senza successivo ricovero ospedaliero e pertanto non sono rilevabili dall'analisi delle SDO: le fratture dell'estremo prossimale dell'omero e distale del radio, e quelle di bacino risultano anch'esse ampiamente sottostimate dalle statistiche sui ricoveri ospedalieri.

Questo comporta una conseguente presa in carico del paziente dalle Cure Primarie. Proprio la Medicina Generale deve essere chiamata alla responsabilità di un ruolo chiave nella lotta alle fratture da fragilità oltre che alla prevenzione primaria dell'insorgenza dell'osteoporosi nella popolazione sana. È il medico di medicina generale (MMG) che meglio di chiunque altro può contribuire all'identificazione capillare dei soggetti a maggiore rischio di frattura, attraverso la ricerca sistematica dei fattori di rischio clinico, che richiedano un approfondimento diagnostico attraverso la densitometria ossea e le altre eventuali indagini. Ed è sempre

il MMG che potrebbe contribuire tramite la corretta registrazione dei dati nelle cartelle informatizzate, a rendere più efficace e reale la stima di incidenza di tale patologia e delle sue complicanze.

L'osteoporosi rientra tra le prime 5 patologie che 'portano' il paziente ad accedere all'ambulatorio del MMG. Dai dati registrati nel database regionale Veneto Milleinrete, il numero medio di contatti annuali, dei pazienti affetti da osteoporosi (maschi e femmine) risulta di 20,29 rispetto a 8,95 dei pazienti che non presentano tale patologia. Valutando poi la differenza di genere emerge un dato interessante: i maschi osteoporotici accedono di più all'ambulatorio del MMG rispetto alle femmine (numero medio di contatti 25,34 vs 19,93). Se a questo dato affianchiamo anche la valutazione del *Charlson Index* dei nostri pazienti,

risulta chiaro che i maschi presentano una situazione clinica più compromessa con la sovrapposizione di pluripatologie (*Charlson Index* 3-4) rispetto alle donne che presentano più spesso un *Charlson Index* più basso. Ciò sottolinea la necessità di prendere attentamente in considerazione anche il genere maschile nella diagnosi di osteoporosi.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> [www.iofbonehealth.org/epidemiology](http://www.iofbonehealth.org/epidemiology).
- <sup>2</sup> Ministero della Salute. Gruppo di Lavoro: Brandi ML, Guglielmi G, Masala S, et al. *Quaderni della Salute. Appropriatelyzza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi* - 2010.
- <sup>3</sup> Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Linee guida per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi*. *Reumatismo* 2016;68:1-42.

## 2. Eziopatogenesi, classificazione e fattori di rischio

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni qualitative scheletriche tali da determinare una compromissione della resistenza dell'osso che predispone a un aumentato rischio di frattura <sup>1</sup>. Viene classicamente distinta in due grandi gruppi:

- osteoporosi primitiva, che comprende l'osteoporosi idiopatica (giovanile e dell'adulto) e l'osteoporosi involutiva;
- osteoporosi secondaria, che può essere causata da farmaci o da malattie di vario tipo che possono, con meccanismi diretti, o indirettamente attraverso l'interazione di molteplici fattori di rischio e/o concause, determinare una riduzione della resistenza scheletrica.

Il riconoscimento delle forme di osteoporosi secondaria è di estrema importanza, poiché esse, se correttamente diagnosticate, possono essere trattate con una terapia eziologica (Tab. I).

Nel 1983, Riggs e Melton hanno proposto la suddivisione dell'osteoporosi involutiva in due sindromi distinte: l'osteoporosi di tipo I e di tipo II, differenti tra loro in rapporto ai meccanismi patogenetici e alle modificazioni regionali della massa ossea e caratterizzate dall'occorrenza di fratture in sedi scheletriche diverse. Secondo tale classificazione, l'osteoporosi di tipo I (osteoporosi post-menopausale) interessa tipicamente la donna entro i venti anni dalla menopausa, riconosce come meccanismo patogenetico fondamentale la carenza estrogenica ed è caratterizzata dall'occor-

renza delle fratture in siti scheletrici ricchi di tessuto osseo trabecolare, come le vertebre e il radio distale. L'osteoporosi di tipo II (osteoporosi senile) colpisce entrambi i sessi con l'avanzare degli anni e riflette le influenze esercitate sul tessuto osseo dalle modificazioni ormonali conseguenti all'invecchiamento, quali l'iperparatiroidismo secondario e la compromissione della formazione ossea. In questo caso le fratture riguardano tipicamente siti composti da tessuto osseo sia corticale che trabecolare, come il femore, l'omero, la tibia e il bacino. La suddivisione in due sindromi dell'osteoporosi involutiva ha in realtà un valore puramente didattico ed esemplificativo; infatti, attualmente si preferisce considerarla come una malattia multifattoriale, nella quale diversi fattori – genetici, fisici, nutrizionali, ormonali – operano, da soli o in concerto, nel compromettere l'integrità scheletrica <sup>1</sup>.

### Osteoporosi giovanile

Il termine di osteoporosi giovanile è comunemente usato per indicare le forme di osteoporosi che si riscontrano nell'infanzia e nell'adolescenza: queste patologie sono per lo più dovute a mutazioni genetiche che possono comportare alterazioni quantitative o qualitative della componente connettivale dell'osso, oppure a un'alterata attività osteoplastica con interessamento soprattutto dell'osso trabecolare. Quando non si riescono a identificare possibili cause della perdita ossea e delle fratture da fragilità si parla di osteoporosi idiopatica giovanile. In

**TABELLA I.**  
**Cause di osteoporosi secondaria.**

Malattie endocrine e metaboliche	Malattie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperparatiroidismo</li> <li>• Ipogonadismo</li> <li>• Tireotossicosi</li> <li>• Ipercorticossurrenalismo</li> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Iperprolattinemia</li> <li>• Deficit di GH</li> <li>• Acromegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite reumatoide</li> <li>• LES</li> <li>• Spondilite anchilosante</li> <li>• Artrite psoriasica</li> </ul>
Malattie ematologiche	Malattie renali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemie</li> <li>• Mieloma multiplo</li> <li>• Mastocitosi sistemica</li> <li>• Talassemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Ipercalciuria idiopatica</li> <li>• Acidosi tubulare renale</li> </ul>
Malattie gastrointestinali	Altre malattie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celiachia</li> <li>• Gastrectomia e bypass gastrico</li> <li>• Malassorbimento intestinale</li> <li>• Malattie infiammatorie intestinali</li> <li>• Epatopatie croniche</li> <li>• Cirrosi biliare primitiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anoressia nervosa</li> <li>• Fibrosi cistica</li> <li>• Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)</li> <li>• Malattia di Parkinson</li> <li>• Sclerosi multipla</li> </ul>
Malattie genetiche	Malattie da farmaci
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteogenesi imperfetta</li> <li>• Sindrome di Ehler-Danlos</li> <li>• Malattia di Gaucher</li> <li>• Glicogenosi</li> <li>• Ipofofosfatasi</li> <li>• Emocromatosi</li> <li>• Omocistinuria</li> <li>• Fibrosi cistica</li> <li>• Sindrome di Marfan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoidi</li> <li>• L-tiroxina a dosi soppressive</li> <li>• Eparina e anticoagulanti orali (AVK)</li> <li>• Anticonvulsivanti</li> <li>• Inibitori dell'aromatasi</li> <li>• Antiandrogeni</li> <li>• Antagonisti del GnRH</li> <li>• Immunosoppressori</li> <li>• Antiretrovirali</li> <li>• Tiazolinedioni</li> <li>• Inibitori di pompa protonica (PPI)</li> <li>• Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)</li> </ul>

accordo con le *Pediatric Official Positions* della *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), la diagnosi di osteoporosi nell'infanzia viene posta sulla base dell'anamnesi di una o più fratture vertebrali da fragilità, oppure in presenza di una storia clinica caratterizzata da almeno due fratture a carico delle ossa lunghe prima dei dieci

anni, oppure da tre o più fratture a carico delle ossa lunghe prima dei diciannove anni in assenza di patologie distrettuali, di traumi ad alta energia e di una densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD) *Z-score*  $\leq 2,0$  deviazioni standard (SD) a livello del rachide lombare o della scansione *Total Body Less Head* (TBLH) <sup>2</sup>.

### Osteoporosi post-menopausale

L'osteoporosi post-menopausale è la più frequente forma di osteoporosi primitiva ed è dovuta al *deficit* estrogenico legato alla menopausa che determina un'accelerazione della perdita ossea dovuta all'età. Essa è caratterizzata da una rapida perdita di massa ossea a livello dell'osso trabecolare con perforazione delle trabecole ossee mentre l'osso corticale è parzialmente risparmiato. Tale perdita è responsabile di fratture da fragilità a carico soprattutto delle vertebre e del radio distale. È inoltre generalmente caratterizzata da un elevato *turnover* osseo, con espansione del midollo osseo e prevalente aumentato riassorbimento endostale, ma anche da una inibizione della formazione ossea periostale <sup>1</sup>.

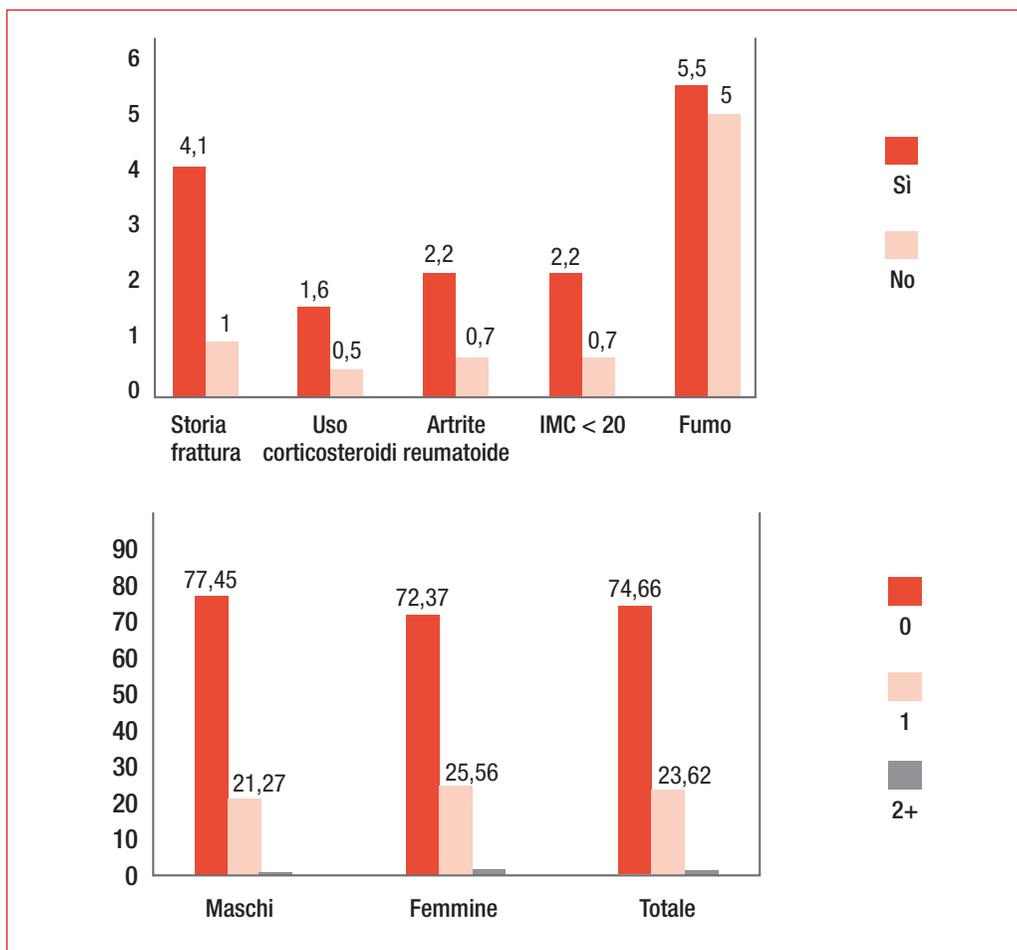
### Osteoporosi maschile

L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica anche nei maschi; infatti, oltre 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 quella riportata nelle donne. L'osteoporosi maschile è frequentemente secondaria (circa due/terzi nei maschi contro un terzo nelle donne) per cui vanno sempre escluse condizioni patologiche associate all'osteoporosi <sup>3</sup>.

### Eziopatogenesi dell'osteoporosi

Un concetto importante, per poter inquadrare la problematica dell'osteoporosi, riguarda il picco di massa ossea (PMO), definito come il valore massimo del contenuto di minerali nell'osso, che si raggiunge a circa 25-30 anni di età. In seguito la massa ossea più o meno lentamente è destinata a diminuire. Una volta raggiunto il picco di massa ossea, il bilancio scheletrico viene regolato dal processo di rimodellamento, articolato in due fasi – il riassorbimento e la neoformazione – che, procedendo appaia-

tà scheletrica. Il rimodellamento scheletrico è regolato da numerosi fattori ormonali, locali e meccanici. Un fattore di differenziazione osteoclastica, il *RANK-Ligand*, stimolerebbe la produzione degli osteoclasti attraverso il legame con il suo recettore *RANK*, presente sulla membrana cellulare dei loro precursori. Una seconda proteina, detta *osteoprotegerina* (OPG), complessandosi con il *RANK-Ligand*, ne impedirebbe il legame al *RANK* <sup>1</sup>. Quando il rimodellamento osseo aumenta, una maggiore quantità di *RANK-Ligand* si legherebbe al suo recettore specifico, promuovendo così un aumento della proliferazione osteoclastica. Al contrario, quando il rimodellamento si riduce, la produzione di *RANK-Ligand* diminuisce, aumenta la produzione di OPG che, competendo con il *RANK*, determina una riduzione della proliferazione osteoclastica. Il sistema *RANK/RANKL/OPG* è a sua volta controllato e modulato da numerosissimi fattori, soprattutto ormonali, quali il paratormone (*Parathyroid Hormone*, PTH) e gli estrogeni. Il meccanismo attraverso il quale gli estrogeni inibiscono il riassorbimento scheletrico non è ancora del tutto conosciuto; certamente la carenza ormonale induce a livello locale una modificazione di citochine e fattori di crescita che direttamente, o modificando localmente gli effetti dei fattori circolanti, sono in grado di attivare il *turnover* scheletrico. L'aumento del *turnover* scheletrico e il disaccoppiamento negativo conducono a una perdita di tessuto osseo pari a circa l'1-3% per anno; in altri termini, nei primi 5-10 anni dalla menopausa la donna può perdere fino al 10-15% del patrimonio osseo iniziale. Il fenomeno si evidenzia soprattutto sulle superfici trabecolari ed endostali dell'osso, metabolicamente più attive, spiegando così l'aumento dell'incidenza delle fratture vertebrali che si osserva tipicamente in questo periodo della vita della donna <sup>1</sup>.



**FIGURA 2.**

Osteoporosi: prevalenza dei fattori di rischio, suddivisi per genere (dati Health Search) <sup>5</sup>.

### Fattori di rischio

La valutazione del rischio di frattura deve essere distinta dalla diagnosi di osteoporosi, tenendo conto del valore individuale di tutti i fattori di rischio clinico. La valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica) ma l'identificazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico (soglia terapeutica) richiede la combinazione di BMD e fattori di

rischio indipendenti <sup>4</sup>. Questi includono: età, basso peso corporeo, precedenti fratture da fragilità, storia familiare di fratture da fragilità, fumo, uso di corticosteroidi sistemici, eccessivo consumo di alcool e artrite reumatoide (Fig. 2). Il contributo di ognuno di questi fattori di rischio può essere valutato al fine di calcolare la probabilità di frattura, con o senza l'integrazione della BMD. A seguito di un rapporto tecnico prodotto nel 1994 da un gruppo di lavoro promosso

dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il valore di  $\leq -2,5$  *T-score* è stato ampiamente accettato come soglia diagnostica dell'osteoporosi e spesso adottato anche come soglia per decidere la terapia. Tuttavia, sia per gli uomini che per le donne, due aspetti importanti devono essere presi in considerazione. In primo luogo, benché la soglia diagnostica di  $\leq -2,5$  *T-score* identifichi una percentuale della popolazione con più di 60 anni che è circa la stessa della popolazione con fratture da fragilità prevalenti, una parte significativa di fratture incidenti si verifica in soggetti che sono al di sopra di questa soglia. In secondo luogo, il rischio assoluto di frattura per ogni dato valore di *T-score* aumenta con l'età, indicando che l'età costituisce per se stessa un importante fattore di rischio per le fratture da osteoporosi, agendo in modo indipendente dalla BMD <sup>1</sup>.

Valutiamo i fattori di rischio singolarmente.

### **Età**

Per ogni dato *T-score*, il rischio di frattura è molto più elevato negli anziani rispetto ai giovani, perché l'età contribuisce al rischio indipendentemente dalla BMD. Per un valore di BMD alla soglia di definizione dell'osteoporosi (*T-score*  $\leq -2,5$  DS), la probabilità di frattura dell'anca nei 10 anni successivi varia in funzione dell'età, negli uomini e nelle donne, passando per esempio da 1,4% per una donna di 50 anni a 14,2% per una donna di 80 anni, dimostrando che la valutazione combinata di questi due parametri permette di identificare con maggiore accuratezza l'intervallo di rischio di un soggetto.

### **Terapia steroidea protratta**

L'uso cronico di glucocorticoidi è una causa importante di osteoporosi e fratture. La perdita ossea risulta più rapida nei primi mesi di trattamento e colpisce sia lo scheletro assiale sia quello appendicolare, ma è più marcata a livello della colonna in cui predomina l'osso spugnoso. I dati epidemiologi-

ci indicano che il rischio di frattura di anca, avambraccio e omero è aumentato di circa 2 volte. L'effetto sul rischio di frattura vertebrale risulta anche superiore.

### **Anamnesi personale di fratture**

Svariati studi di coorte, caso-controllo e trasversali hanno dimostrato in modo chiaro che le fratture osteoporotiche determinano un aumento del rischio di future fratture.

Particolare rilevanza prognostica va data alle fratture vertebrali, di polso, di femore e di omero. Soggetti con 3 o più fratture hanno un rischio di nuove fratture circa 10 volte superiore a chi non ha avuto fratture e 2-3 volte superiore a chi ha avuto una sola frattura.

### **Anamnesi familiare positiva per fratture da fragilità**

Numerose evidenze scientifiche attestano l'importanza dei fattori genetici nel determinare la BMD. Anche un'anamnesi familiare positiva per fratture da fragilità rappresenta un fattore di rischio per incorrere in fratture. L'incidenza di frattura di femore è più elevata nelle figlie di madri che hanno subito fratture da fragilità dopo l'età di 50 anni. Sulla scorta di queste evidenze, una storia familiare di fratture (in particolare di femore prossimale) è contemplata come fattore di rischio maggiore nella maggior parte delle attuali linee guida dell'osteoporosi e in molti casi costituisce un criterio per l'accesso alla terapia, se associato a valori di densità ossea al di sotto di una certa soglia.

### **Fumo**

L'associazione tra fumo di tabacco e riduzione di BMD risulta ben dimostrata da numerosi studi concordanti, sia nell'uomo sia nella donna. L'effetto negativo del fumo risulta più evidente per la probabilità di subire fratture di femore, mentre non sembra che la frattura di polso sia influenzata significativamente dall'abitudine al fumo. Va anche tenuto presente che, seppure con effetto

più contenuto, anche un'anamnesi di pregressa abitudine al fumo determina un rischio di frattura superiore rispetto a coloro che non hanno mai fumato.

### **Indice di massa corporea (IMC)**

Il basso peso corporeo è stato dimostrato associarsi al rischio di fratture future, con un aumento di circa 2 volte della probabilità di incorrere in fratture per IMC di 20 kg/m<sup>2</sup> nei confronti di individui con IMC di 25 kg/m<sup>2</sup>. Poiché l'IMC è un fattore di rischio indipendente da età e sesso, ma fortemente dipendente dalla BMD, il suo impiego nel predire il rischio individuale di frattura è utile quando non sia disponibile il dato di densità ossea.

### **Alcool**

Un elevato consumo di alcool è noto essere causa di osteoporosi secondaria ed è stato dimostrato associarsi a un aumento del rischio di fratture, sia per gli uomini sia per le donne. Tale effetto è rilevabile solo al di sopra di una soglia di 2 unità di alcool al giorno. Non è risultata esistere alcuna interazione significativa con il sesso, l'età e con i valori di BMD<sup>4</sup>.

Molti altri sono i fattori di rischio collaterali, non inseriti nelle valutazioni dei vari algoritmi predittivi, ma che devono comunque essere presi in considerazione da noi operatori sanitari che conosciamo la storia clinica dei nostri pazienti. Numerose condizioni patologiche si associano a un aumento del rischio di frattura: artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, ipogonadismi non trattati (ipopituitarismi, annessiectomia o orchietomia bilaterali, da deprivazione androgenica nei maschi con carcinoma prostatico, da chemioterapia o terapie ormonali adiuvanti nelle donne con carcinoma mammario), trapianti d'organo, BPCO, diabete mellito tipo 1 e 2, malattie motorie disabilitanti, immobilità prolungata (malattia di Parkinson, stroke, distrofia muscolare, traumi spinali). Spes-

so entrano in gioco meccanismi diversi, tra cui infiammazione cronica, alterazioni della qualità ossea, compromissione dello stato generale di salute, riduzione della mobilità, riduzione della massa e della funzione muscolare (sarcopenia). Importante valutare anche i fattori di rischio per cadute, che sono di fondamentale importanza soprattutto nei soggetti più anziani: sordità, disturbi del *visus*, patologie neuromuscolari, demenze, malnutrizione, abuso di alcol, ipovitaminosi D. Vanno inoltre rimossi i fattori ambientali in grado di favorire le cadute come le barriere architettoniche, i tappeti, i pavimenti scivolosi, la scarsa illuminazione degli ambienti ecc.

### **Valutazione complessiva del rischio di frattura**

Come già sottolineato, i valori del *T-score* utilizzati dalla OMS per stabilire le soglie diagnostiche non coincidono con la soglia di intervento farmacologico. Infatti, il rischio di frattura va sempre ricavato dall'integrazione del dato densitometrico con altri importanti fattori clinici che concorrono a determinarlo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la familiarità, un'eventuale terapia concomitante cortisonica o di blocco ormonale adiuvante, le pregresse fratture da fragilità, le comorbilità, la magrezza ecc. È possibile attraverso specifici algoritmi effettuare una valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio, parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD, tale da consentire una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi), e quindi l'identificazione di soggetti in cui un approfondimento diagnostico piuttosto che l'inizio di un trattamento farmacologico risulti più appropriato. Nella definizione dei fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD inclusi in questi algoritmi si è tenuto conto di una serie di studi e di metanalisi che ne hanno identificato la rilevanza, ma

anche della facilità nell'identificazione e quantificazione <sup>4</sup>.

Attualmente, per la valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio, si possono usare algoritmi matematici che quantizzano il rischio in termini di "10 year fracture risk". Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)), che presenta tuttavia dei limiti intrinseci dovuti soprattutto all'utilizzo di variabili solo dicotomiche. Per migliorare l'accuratezza del FRAX<sup>®</sup> in Italia ne è stata ricavata una versione definita *Derived Fracture Risk Assessment* o DeFRA ([defra-osteoporosi.it](http://defra-osteoporosi.it)), che fornisce una stima del rischio analoga al FRAX<sup>®</sup> sulla base delle sole variabili continue (età, IMC, BMD), ma più accurata in quanto va a valutare altri fattori di rischio clinici in maniera più dettagliata (ad es. sede e numero delle pregresse fratture) e completa (ad es. altri farmaci osteopenizzanti, altre comorbidità, BMD vertebrale e non solo femorale). I dati dei pazienti di età compresa fra i 50 e gli 85 anni, presenti nel database *Health Search*, dove sono state registrate le informazioni di circa 1 milione di pazienti hanno permesso la creazione di un algoritmo in linea con il FRAX<sup>®</sup>, denominato Fra-HS ([www.frahs.it](http://www.frahs.it)) (Fig. 3) <sup>6</sup>. Questo strumento produce un valore che non solo

ci permette di allertarci in caso di pazienti che già necessitano di terapia, ma ci guida anche nel caso ci sia invece necessità di una procedura di approfondimento diagnostico come la densitometria ossea. Tale algoritmo è integrato nella cartella informatizzata usata dai MMG e quindi di uso immediato su tutta la popolazione che accede alle Cure Primarie. Lo score FRAHS, rispetto al FRAX<sup>®</sup>, può avere maggior validità nella popolazione Italiana di *Primary Care*, proprio perché rappresentativo di tale popolazione. Le potenzialità date dalla completezza della registrazione dei dati ne fanno uno strumento prezioso per la valutazione del rischio di frattura dei pazienti e per la conseguente presa in carico da parte del MMG.

Purtroppo i dati OSMED <sup>7</sup> recentemente pubblicati dall'AIFA indicano che:

- in Italia circa l'80% dei pazienti con fratture femorali o vertebrali da fragilità, oppure in trattamento cronico con glucocorticoidi, non riceve un adeguato trattamento farmacologico;
- molti dei pazienti in trattamento non sembrano essere stati sottoposti a un adeguato inquadramento diagnostico (mediante esecuzione di densitometria, esami laboratoristici di I livello e radiografie della colonna vertebrale);
- per molti dei pazienti in trattamento non risulta esservi l'importante associazione con la supplementazione di calcio e/o vitamina D;
- una consistente porzione di pazienti dopo un anno presenta un'aderenza alla terapia non superiore al 50%.

Ci si aspetta quindi dal MMG, soprattutto nelle nuove forme associative, una maggior presa in carico dei pazienti affetti da osteoporosi e da fratture da fragilità.

**TABELLA II.**

**I fattori di rischio valutati nel FRA-HS.**

Demografici/stile di vita: età, sesso, IMC, fumo, unità alcoliche/die
Storia personale di fratture
Cause secondarie di osteoporosi, diabete mellito tipo 1, osteogenesi imperfetta, ipertiroidismo, ipogonadismo, menopausa precoce, malassorbimento, malattia epatica cronica, uso di corticosteroidi cronico, artrite reumatoide

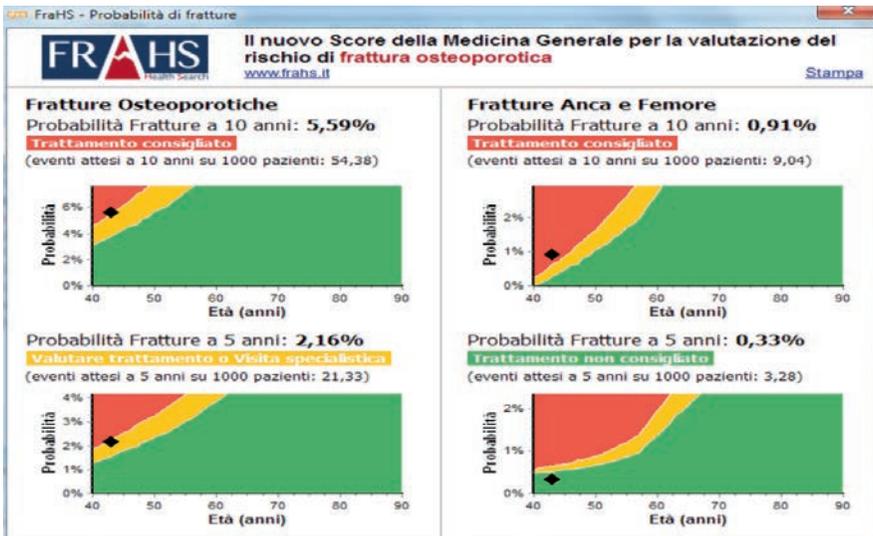
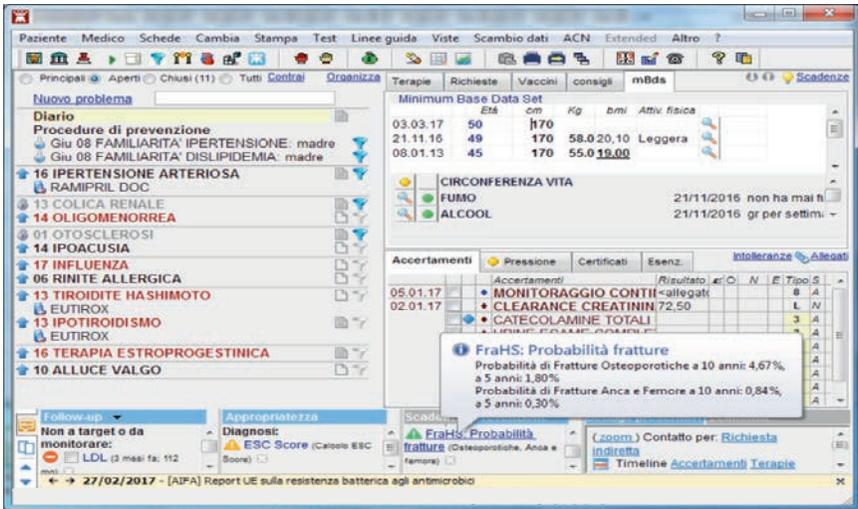


FIGURA 3.

Il Fra-HS integrato nella cartella informatizzata Millewin.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Ministero della Salute. Gruppo di Lavoro: Brandi ML, Guglielmi G, Masala S, et al. *Quaderni della Salute, appropriatezza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi* - 2010.
- <sup>2</sup> Garcia IJ, Chiodo V, Ma Y, et al. *Evidence of altered matrix composition in iliac crest biopsies from patients with idiopathic juvenile osteoporosis*. Connect Tissue Res 2016;57:28-37.
- <sup>3</sup> *L'osteoporosi maschile, perché le cose devono cambiare*. [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org).
- <sup>4</sup> Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Linee guida per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi*. Reumatismo 2016;68:1-42.
- <sup>5</sup> Lapi F, Simonetti M, Michieli R, et al. *Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care*. Bone 2012;50:85-90.
- <sup>6</sup> Lapi F, Bianchini E, Michiel R, et al. *Assessing risk of osteoporotic fractures in Primary Care: development and validation of the FRA-HS algorithm*. Calcif Tissue Int 2017;100:537-49.
- <sup>7</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMED). AIFA. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2015*.

### 3. Diagnosi

#### Valutazione clinica del paziente e appropriatezza dell'iter diagnostico

La diagnosi di osteoporosi si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo e sull'esito di alcune indagini strumentali<sup>1-4</sup>. Il laboratorio serve essenzialmente per indagare alcune forme secondarie, per la diagnostica differenziale e può in alcuni casi indirizzare la scelta terapeutica.

L'**anamnesi** prevede innanzitutto la raccolta di informazioni sulla familiarità: abbiamo visto come le fratture di femore o di vertebra da fragilità nei genitori rappresentino un significativo fattore di rischio. Nell'ambito dell'anamnesi fisiologica va in particolare esplorata nella donna quella ginecologica (menarca, menopausa, ciclo RQD). È importante inoltre valutare l'anamnesi alimentare, in particolare l'apporto di calcio e di proteine e gli eventuali disordini alimentari anche pregressi. Il riscontro anamnestico nel paziente di pregresse fratture da fragilità, sia vertebrali che non vertebrali, è indicatore di sospetta osteoporosi. Vanno quindi attentamente valutate comorbidità esistenti e l'assunzione di farmaci che, interferendo con il metabolismo osseo o fosfo-calcico, possono avere effetti osteopenizzanti.

L'**esame obiettivo** deve valutare la postura del paziente e in particolare se si è verificato un aumento della cifosi dorsale e/o una riduzione dell'altezza che potrebbero indicare la presenza di uno o più cedimenti vertebrali. Opportuna, inoltre, una valutazione del tono e del trofismo muscolare, e dell'IMC, ricordando che la sua riduzione può avere effetti osteopenizzanti.

La **diagnosi strumentale** dell'osteoporosi si basa essenzialmente:

- sulla valutazione della BMD mediante la metodica computerizzata (Mineralometria Ossea Computerizzata, MOC) a doppi raggi X (*Dual X-ray Absorptiometry*, DXA);
- sulla radiologia convenzionale.

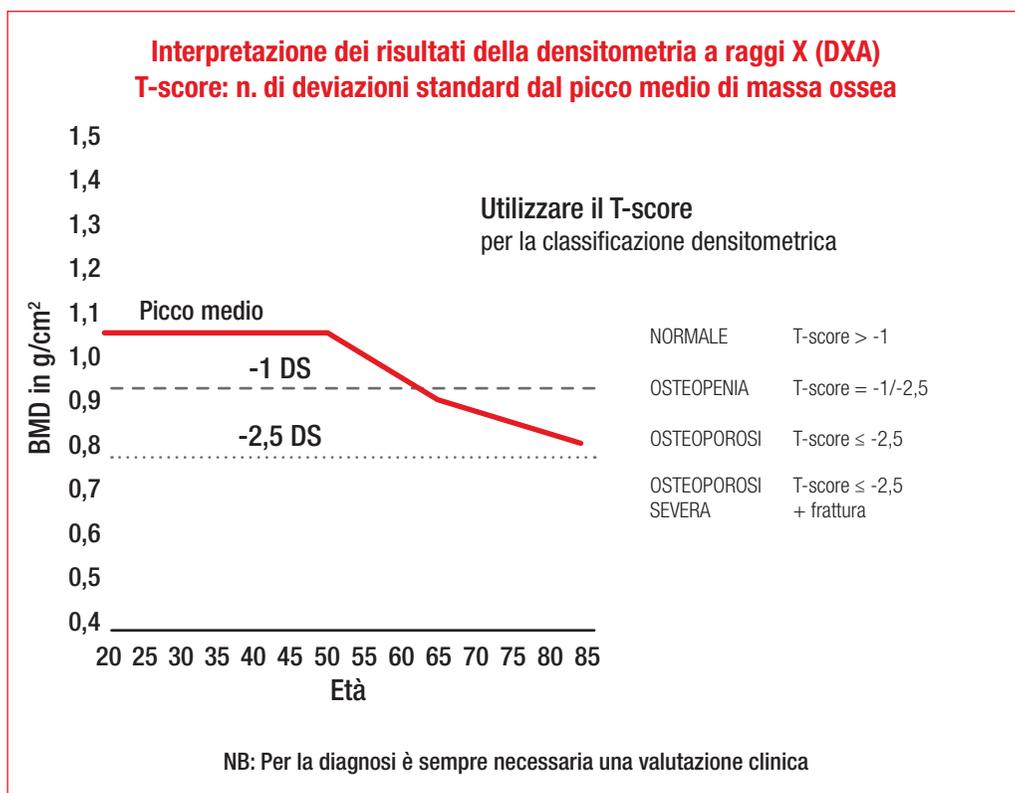
Ai fini di screening o per valutare in alternativa alla DXA il rischio di frattura osteoporotica sono disponibili metodiche ultrasonografiche, che tuttavia attualmente non consentono la diagnosi di osteoporosi e da sole non sono raccomandate ai fini della decisione terapeutica e del monitoraggio. Raramente nel campo della diagnostica dell'osteoporosi si deve ricorrere alla RMN o alla TAC, da riservare solo in caso di particolari dubbi diagnostici.

#### Densitometria ossea computerizzata a raggi X

La densitometria a raggi X (DXA) consente di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea e in particolare la BMD, espressa in g/cm<sup>2</sup>. Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica 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 (DS) dal picco medio di massa ossea (*T-score*) di giovani adulti sani dello stesso sesso (Fig. 4). Secondo l'OMS, nell'interpretare i risultati della BMD si conviene di adottare le seguenti definizioni:

- la BMD normale è definita da un *T-score* compreso fra +2,5 e -1,0;
- l'osteopenia è definita da un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5.

L'osteoporosi è definita da un *T-score* ≤ -2,5.

**FIGURA 4.**

Definizione e interpretazione del T-score.

L'osteoporosi severa è definita da un *T-score* < -2,5 e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Va ricordato che la diagnosi di osteoporosi non può essere formulata sulla base del solo dato densitometrico, che va a completamento di una valutazione clinica completa. Il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di *T-score* < -2,5 che, secondo l'OMS, rappresenta quindi la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi. La densitometria ossea rappresenta, quindi, il test diagnostico principale per la valutazione della presenza di osteoporosi e conseguente rischio di frattura, così come la misurazione della pressione arte-

riosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione. Il risultato dell'indagine densitometrica è tuttora considerato uno dei migliori predittori del rischio di fratture osteoporotiche. Tuttavia la soglia diagnostica in *T-score* non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto, sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico.

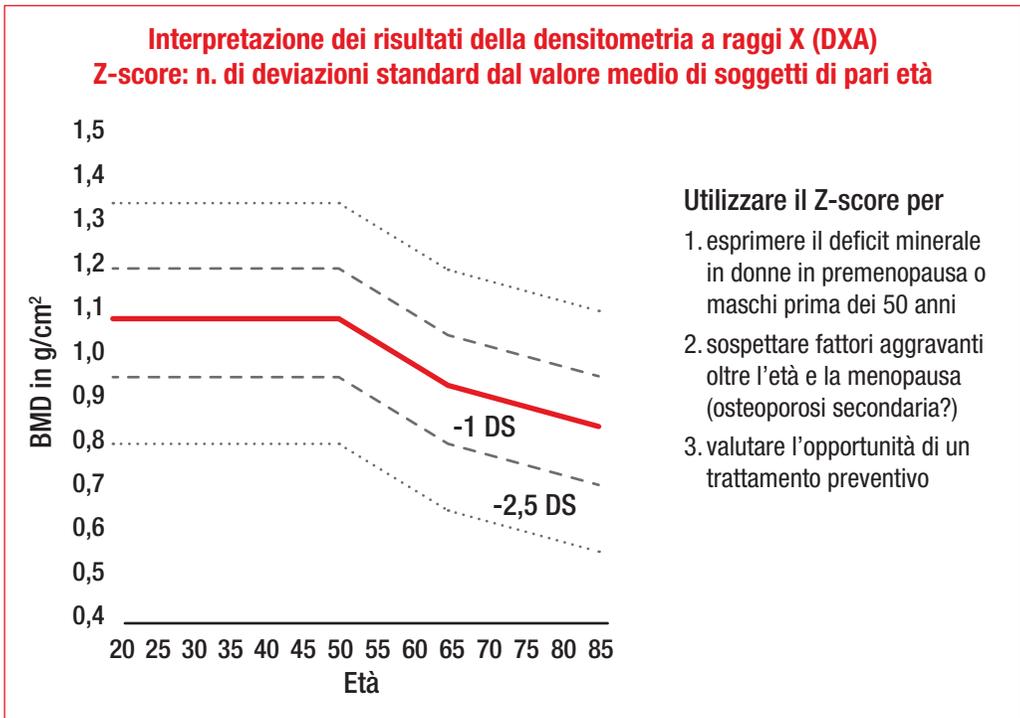
Un altro parametro densitometrico da considerare è lo *Lo Z-score*, espressione della BMD in termini di DS in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Fig. 5). Lo *Z-score* va considerato in particolare se < -2:

- in donne in premenopausa o uomini di età inferiore ai 50 anni, perché esprime un deficit minerale maggiore di quanto previsto per l'età;
- perché fa sospettare forme di osteoporosi secondaria;
- perché può indicare l'opportunità di trattamenti preventivi.

Poiché le fratture da osteoporosi clinicamente più rilevanti avvengono a livello vertebrale e femorale, i siti che vengono valutati in corso di esame densitometrico sono la colonna lombare e il femore prossimale (collo e totale). In caso di discrepanza nei risultati ai fini della diagnosi va considerato il valore di T-score più basso tra questi 3 siti<sup>5</sup>. L'accuratezza del risultato densitometrico è diminuita dalla possibile presenza di condizioni interferenti che de-

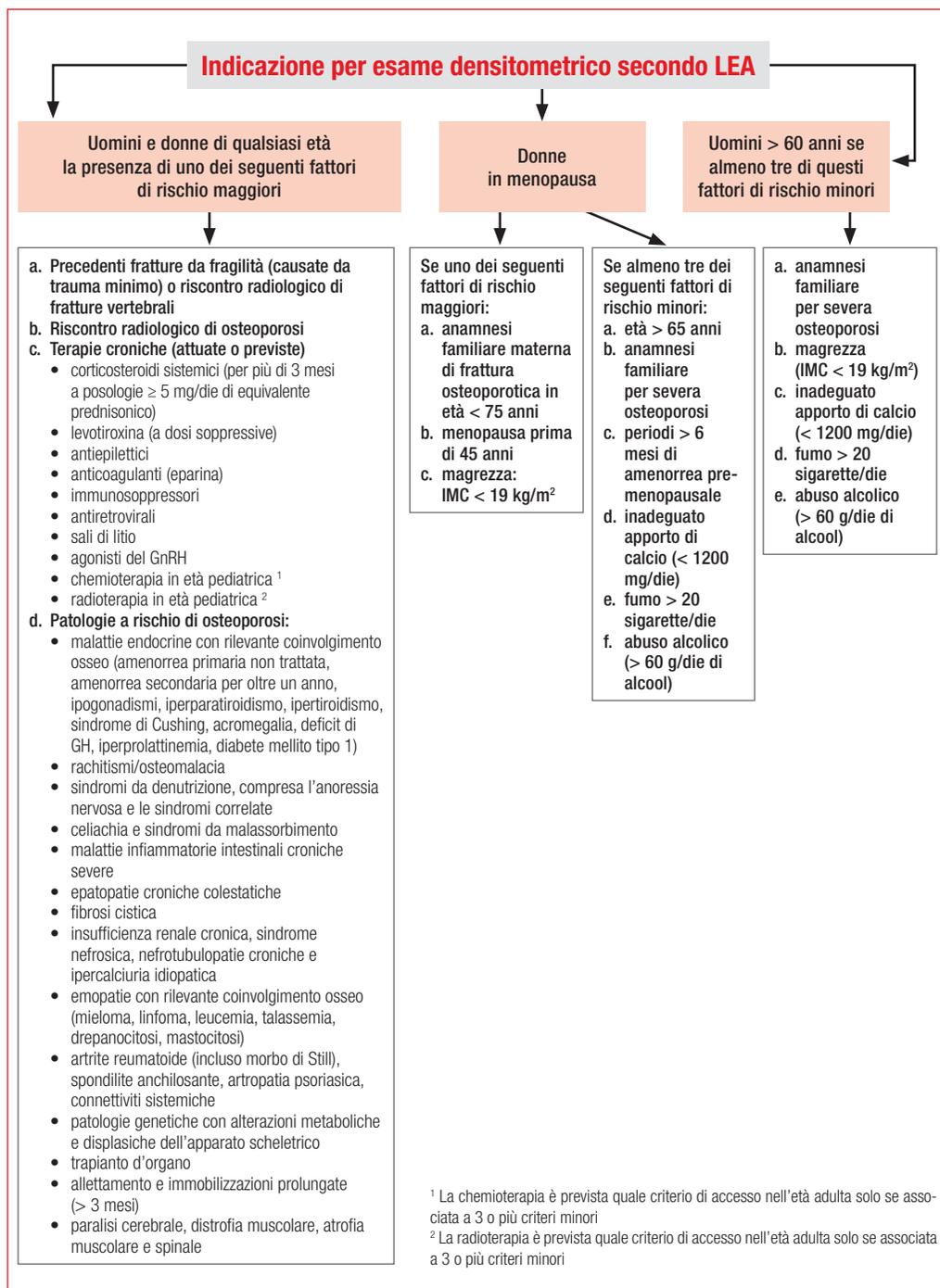
vono essere considerate da chi referta o esegue la misurazione: ad esempio, una vertebra fratturata o con addensamenti focali post-artrosici può alterare la corretta valutazione e va pertanto esclusa dall'analisi densitometrica (almeno due vertebre devono comunque essere valutabili per ritenere l'esame utile). Per questo motivo la valutazione densitometrica lombare è talvolta poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. La densitometria del polso va riservata a particolari circostanze: pazienti in cui la valutazione lombare e femorale non sia praticabile o non accurata, che siano gravemente obesi o affetti da iperparatiroidismo primitivo.

Il ricorso all'indagine densitometrica nella



**FIGURA 5.**

Definizione e interpretazione dello Z-score.

**FIGURA 6.**

Livelli Essenziali di Assistenza per la densitometria.

pratica clinica è giustificato solo in condizioni di rischio per osteoporosi e si basa su valutazioni di opportunità in termini di costi/benefici. Le attuali indicazioni all'esecuzione della densitometria a carico del SSN sono descritte nel D.M. del 12/01/2017 (GU Serie Generale n. 65 del 18-3-2017 - Suppl. Ordinario n. 15) che regola i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) (Fig. 6).

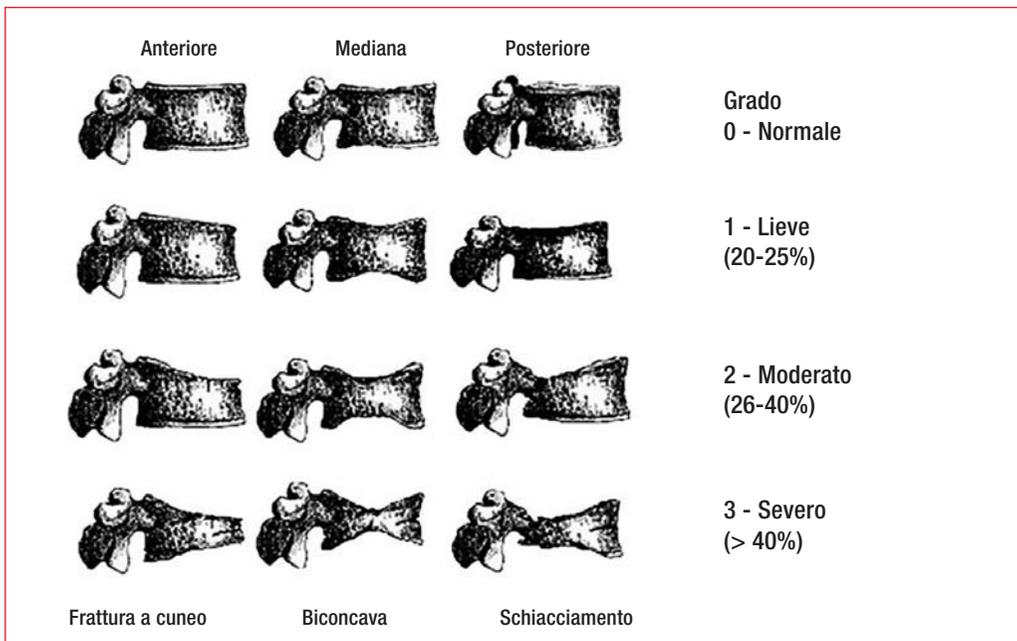
Un controllo densitometrico può essere consigliato non prima di 12-18 mesi, in caso di monitoraggio di valori bassi o per valutare l'esito della terapia intrapresa.

### Radiologia Convenzionale

La radiografia tradizionale può mostrare segni di riduzione del trofismo osseo, generalmente tuttavia tardivi e solo in presenza di una già importante riduzione (> 30%) della massa ossea. Il suo ruolo essenziale nel campo dell'osteoporosi è quello di permet-

tere la diagnosi di fratture, e in particolare di quelle, spesso non clinicamente manifeste, della vertebre. Lo studio radiologico della colonna vertebrale con il fine specifico di valutare le fratture vertebrali è detta morfometria vertebrale e prevede una valutazione qualitativa e quantitativa delle deformità vertebrali ai fini di differenziare le fratture vertebrali da altre deformità vertebrali e di individuare le fratture tipicamente osteoporotiche. La valutazione delle radiografie, a seconda dell'altezza vertebrale che viene a essere ridotta e della sua entità (almeno 20%), consente in particolare di identificare 3 tipi di fratture vertebrali osteoporotiche più o meno gravi: a cuneo anteriore, concava (o biconcava) o da collasso totale (schiacciamento) (criteri di Genant)<sup>6</sup> (Fig. 7).

La morfometria vertebrale va effettuata sulle immagini in proiezione laterale del rachide dorso-lombare (sede tipica di fratture



**FIGURA 7.**

Criteri di Genant per la diagnosi e il grading di frattura vertebrale.

- **Ogni qualvolta ci sia sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso**
- **Anche in assenza di sintomatologia:**
  - in tutte le donne > 70 anni e uomini > 80 anni
  - in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando T-score < -1,5
  - in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio:
    - pregresse fratture da fragilità
    - riduzione dell'altezza > 4 cm rispetto alla giovane età o > 2 cm rispetto all'ultimo controllo
    - marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score < -3)
    - terapia con cortisonici equivalente a > 5 mg di prednisone o equivalenti al giorno per > 3 mesi
    - patologie concomitanti associate di per sé a un aumentato rischio di fratture vertebrali

### FIGURA 8.

Condizioni nelle quali valutare l'esecuzione di una RX dorso-lombare.

vertebrali osteoporotiche). Nella Figura 8 sono riassunte le condizioni nelle quali va valutata l'opportunità di una radiografia dorso-lombare<sup>3</sup>.

### Diagnosi di laboratorio

La diagnostica di laboratorio riveste i seguenti ruoli:

- consentire la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello sche-

letro anch'esse caratterizzate da una BMD ridotta;

- permettere di diagnosticare forme di osteoporosi secondaria;
- orientare nelle scelte farmacologiche e fornire elementi utili per valutare l'aderenza alla terapia.

Considerato anche il bilancio costi/benefici, gli esami di laboratorio si distinguono in I e II livello (Fig. 9).

#### Esami di I Livello

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

\* Calcemia corretta (mg/dl):  
calcemia + 0,8 x (4 - albumina in g/dl)

#### Esami di II Livello

- Calcio ionizzato
- Ormone tireotropo (TSH)
- Paratormone sierico
- 25-OH-vitamina D sierica
- *Free Androgen Index*
- Test overnight desametasone
- Immunofissazione sierica e urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (ad es. ferritinemia e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

### FIGURA 9.

Esami di I e II livello.

**TABELLA III.**  
**Interpretazione degli esami di I livello.**

	Calcemia	Fosforemia	ALP	VES
Osteoporosi post-menopausale	N	N	N	N
Osteoporosi secondaria	↓/N/↑	↓/N/↑	↓/N/↑	N/↑
Mieloma multiplo	N/↑	↑	N/↑	↑
Metastasi ossee	N/↑	↑	↑	N/↑
Iperparatiroidismo I	↑	↓	N/↑	N
Osteomalacia	N/↓	↓	↑	N

Gli esami di I livello rappresentano un elemento imprescindibile nel percorso diagnostico dell'osteoporosi: la loro normalità consente di escludere nel 90% dei casi altre malattie metaboliche dello scheletro o forme di osteoporosi secondaria (Tab. III).

Gli esami di II livello sono eventualmente giustificati nel sospetto di forme secondarie di osteoporosi e la loro scelta deve essere basata sulla valutazione anamnestica e clinica dei singoli pazienti.

### **I Marker del turnover osseo**

I *marker* laboratoristici del *turnover* osseo, espressione dei processi di neoformazione e di riassorbimento osseo, indicano complessivamente il grado di rimodellamento scheletrico. Presentano un'ampia variabilità analitica e biologica e, con l'eccezione della fosfatasi alcalina (ALP), hanno un costo non irrilevante: pertanto non trovano indicazione nella valutazione routinaria dei singoli pazienti. In assenza di epatopatie, specie colestatiche, che possano alterare l'isoenzima epatico dell'ALP, può bastare il dosaggio di quest'ultima per individuare condizioni di basso o alto *turnover* osseo. In taluni casi può essere giustificato il ricorso al dosaggio sierico di *marker* più specifici di turnover osseo e in particolare del propeptide del collagene di tipo I (P1NP), indicatore di neoformazione, e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo

I (CTX). Nell'osteoporosi primitiva solitamente questi *marker* rientrano nel range di normalità. Poiché è possibile riscontrare cambiamenti significativi dei *marker* già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento, a differenza di quelli densitometrici che richiedono anni, è stato proposto il loro utilizzo per valutare precocemente l'efficacia del trattamento farmacologico e l'aderenza dei pazienti. Il riscontro di *marker* di *turnover* osseo fuori dai *range* di normalità deve orientare la diagnosi verso forme secondarie di osteoporosi o verso altre malattie primitive o secondarie dello scheletro.

### **Bibliografia**

- 1 Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi. *Linee guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità*.
- 2 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
- 3 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- 4 Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative*

- technique*. J Bone Miner Res 1993;8:1137-48.
- <sup>5</sup> Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*. Reumatismo 2016;68:1-39.
- <sup>6</sup> Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, et al. *Executive summary of the 2013 ISCD position development conference on bone densitometry*. J Clin Densit 2013;16:455-67.

## 4. Terapia

### Prevenzione non farmacologica

La prevenzione non farmacologica si attua mediante la correzione dei fattori di rischio modificabili: ad esempio carenze alimentari, in particolare di calcio o proteiche, carenza di vitamina D, scarsa attività fisica, fumo, abuso di alcool<sup>1-4</sup>.

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (Tab. IV).

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre si riduce con una dieta ricca di calcio. Per la correzione dell'introito calcico si raccomanda di seguire le seguenti indicazioni:

- stimare sempre l'apporto alimentare mediante anche semplici questionari specifici;
- tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con alimenti e acque ricche in calcio;
- ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente,

indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno, generalmente pari a 500-600 mg; se necessarie dosi maggiori suddividerle in più somministrazioni (ad es. 500 mg a pranzo e 500 mg a cena).

Solo circa il 20% della vitamina D deriva dall'alimentazione, essendo in gran parte prodotta dalla sintesi endogena a livello cutaneo conseguente all'esposizione solare ai raggi UVB, sintesi peraltro sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età. Ne consegue la frequente necessità di una supplementazione con vitamina D, che, se associata a un corretto introito di calcio, negli anziani si è rivelata utile nella prevenzione delle fratture. Il dosaggio dei livelli sierici della 25(OH)D è ritenuto il miglior indicatore dello stato vitaminico D, anche se, considerato il suo costo non indifferente, non è sempre giustificato, specie negli anziani nei quali una condizione di ipovitaminosi D è notoriamente molto diffusa. Non

**TABELLA IV.**

**Fabbisogno di calcio a diverse età e condizioni  
(da Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi)<sup>1</sup>.**

Fabbisogno di calcio	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico/uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico/uomini di età > 65 anni	1200

**TABELLA V.**  
**Interpretazione dei livelli di 25(OH)D**  
**(da Commissione Intersocietaria**  
**per l'Osteoporosi) <sup>1</sup>.**

nmol/l	ng/ml	Interpretazione
< 25	< 10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti collaterali
> 375	> 150	Intossicazione

ne è raccomandata pertanto una valutazione di routine e tantomeno di screening, che è invece da riservarsi ai casi dubbi, con comorbidità o a rischio per severa ipercalcemia. Se si usano le dosi usualmente raccomandate (< 4000 UI/die) non è ritenuto indispensabile il dosaggio del 25(OH)D neppure ai fini del monitoraggio. Ove si ritenga opportuno in corso di supplementazione una verifica del dosaggio ematico di 25(OH)D questa va effettuata al raggiungimento dello *steady state*, indicativamente 3-6 mesi dopo l'inizio della supplementazione. Le attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D sono riportate nella Tabella V.

L'obiettivo ideale da raggiungere è una concentrazione di 25(OH)D circolante tra i 30 e i 50 ng/ml (75-125 nmol). La sup-

plementazione raccomandata è quella con colecalciferolo (D3). L'approccio più fisiologico è quello giornaliero; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento è consentito nella pratica clinica il ricorso a dosi equivalenti settimanali, quindicinali o mensili. Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI. Per ottenere più rapidamente livelli sierici adeguati di 25(OH)D è preferibile ricorrere alla via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento. L'obiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare normali livelli sierici e quindi dei depositi di 25(OH)D, in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza (Tab. VI) e deve essere maggiore nei soggetti obesi. A ciò deve seguire una dose di mantenimento fino a 2.000 UI giornaliere o dosi equivalenti settimanali, quindicinali o mensili.

Sull'impiego alternativo di metaboliti idrosilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il colecalciferolo e va considerato che essi superano le tappe regolatorie endogene. Essi trovano una

**TABELLA VI.**  
**Dosi cumulative da somministrare in 8-12 settimane**  
**per il trattamento e la prevenzione della carenza di vitamina D.**

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
< 10 ng/mL o 25 nmol/L	600.000	2000
10-20 ng/mL o 25-50 nmol/L	400.000	1000
20-30 ng/mL o 50-75 nmol/L	100.000	800

indicazione razionale solo in presenza di specifiche condizioni:

- il calcifediolo [25(OH)D3] può essere indicato in caso di deficit di 25-idrossilazione (es. severa insufficienza epatica, mutazioni inattivanti del gene codificante l'enzima 25-idrossilasi);
- il calcitriolo [1-25 (OH)2D3] o l'1- $\alpha$  calcidiolo sono indicati in condizioni di deficit dell'enzima 1-alfa-idrossilasi (ad es. insufficienza renale medio-grave, ipoparatiroidismo e mutazioni del gene codificante l'enzima 1- $\alpha$ -idrossilasi) e di malassorbimento intestinale. Anche in questi casi va tuttavia comunque garantito un apporto di colecalciferolo o D3 in considerazione delle sue note attività autocrine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici. Va ricordato che i metaboliti 1-idrossilati della vitamina D possono indurre ipercalcemia e ipercalciuria, che vanno pertanto escluse mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico e urinario.

### Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi

I medicinali disponibili in Italia per la cura dell'osteoporosi possono essere distinti in tre categorie: gli anti-riassorbitivi (bisfosfonati e denosumab), che inibiscono il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, i modulatori selettivi del recettore estrogenico (raloxifene e basedoxifene) e gli anabolici che stimolano la neoformazione ossea osteoblastica (teriparatide)<sup>1-4</sup>.

#### Farmaci anti-riassorbitivi

##### Bisfosfonati

I bisfosfonati sono composti sintetici analoghi del pirofosfato in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. I BF sono assorbiti solo per lo 0,5-5% dal tratto gastrointestinale e sono controindicati nei pazienti con ipocalcemia,

malattie gastrointestinali e insufficienza renale (CCr < 30 ml/min). I bisfosfonati con maggiore documentazione di efficacia antifratturativa sono alendronato, risedronato e zoledronato. In considerazione dei seppur rari eventi avversi associati alla terapia a lungo termine con bisfosfonati (osteonecrosi dei mascellari e fratture in sedi atipiche), una rivalutazione dell'opportunità di proseguire il trattamento dovrebbe essere fatta dopo 5 anni di trattamento con alendronato, ibandronato o residronato e dopo 3 anni di trattamento con zoledronato. È consigliabile la prosecuzione sino a 10 anni in pazienti a elevato rischio di frattura, come quelli con *T-score* femorale  $\leq 2,5$  oppure con pregresse fratture vertebrali e *T-score* al femore  $\leq 2,0$ . Nei pazienti in trattamento con zoledronato da 3 anni e che risultino ad alto rischio è indicato continuare la terapia per ulteriori 3 anni, ma non di più.

##### Denosumab

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di denosumab sotto-cute ogni 6 mesi. Denosumab è risultato efficace nel ridurre il rischio di fratture in donne in postmenopausa e uomini a elevato rischio di frattura, anche durante trattamenti di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi e in uomini con carcinoma prostatico in trattamento con antiandrogeni. Il trattamento con denosumab può talora provocare ipocalcemia che pertanto va corretta e prevenuta con un adeguato apporto di calcio e vitamina D. A differenza dei bisfosfonati l'interruzione del trattamento con denosumab è seguito da un brusco incremento del turnover osseo e da una rapida

perdita della BMD. Pertanto, se si valuta la sospensione del denosumab, è generalmente consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con bisfosfonati.

### Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (*Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs*)

I SERMs sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonisti a livello osseo e antagonisti a livello di mammella e apparato genito-urinario. I SERMs attualmente approvati in Italia per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene e il bazedoxifene. Nello studio registrativo il raloxifene (60 mg/die) ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali (ma non di quelle non-vertebrali e femorali) e di carcinoma mammario invasivo, accentuando tuttavia in alcune pazienti i fenomeni vasomotori. Il bazedoxifene (20 mg/die) ha ridotto significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (ma non di quelle femorali) nelle donne ad alto rischio di frattura. I SERMs, al pari della terapia estrogenica sostitutiva, si associano ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non sono consigliabili in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa.

### Farmaci anabolici

#### Teriparatide

La somministrazione sc una volta al giorno di ormone paratiroideo e in particolare del suo frammento attivo 1-34 (teriparatide) stimola più la neoformazione che il riassorbimento osseo, soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento. La sua somministrazione non può superare complessivamente i 24 mesi e poiché alla sospensione del trattamento si assiste a un rapido calo densitometrico è consigliabile far seguire una terapia con anti-riassorbitivi. Per il suo elevato costo è rimborsato dal SSN solo nella prevenzione secondaria in pazienti a

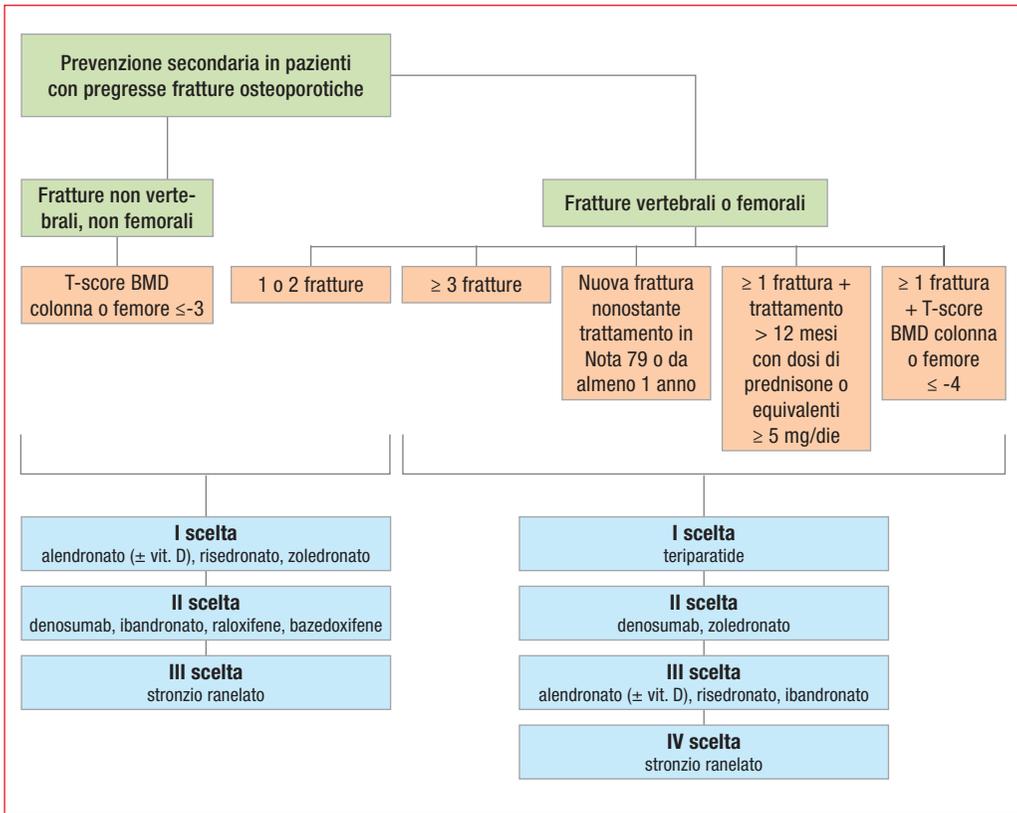
elevato rischio di frattura oppure in quelli che si rifratturano nonostante trattamento adeguato con farmaci anti-riassorbitivi. La terapia con teriparatide si associa a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro solitamente asintomatica. Teriparatide è controindicato nei pazienti con iperparatiroidismo, malattia ossea di Paget, grave insufficienza renale, malattie tumorali primitive o metastatiche dello scheletro o pregressa radioterapia sullo scheletro.

### Appropriatezza prescrittiva.

#### Nota AIFA 79

Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha rivisto i criteri per l'accesso al trattamento farmacologico per l'osteoporosi a carico del SSN (nota 79; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n. 115 del 20-05-2015 e n. 75 del 30-03-2017), sia per la prevenzione secondaria (Fig. 10) che per quella primaria delle fratture osteoporotiche (Fig. 11).

La valutazione dell'opportunità di un trattamento farmacologico è complessa, derivando dal convergere di fattori legati ai farmaci (evidenze di efficacia, dati di *safety*, credibilità in termini di praticabilità e di prolungata aderenza, costi) ma anche ai pazienti (rischio di frattura, comorbidità ecc.). In particolare un'accurata valutazione del rischio di frattura del paziente è altrettanto importante quanto la scelta di un trattamento efficace. Anche la nuova nota, come la precedente, considera pertanto come validi criteri di accesso alla terapia a carico del SSN i più importanti e validati fattori di rischio non modificabili di frattura osteoporotica. È stato innanzitutto conservato della vecchia nota il criterio più importante che ha consentito sino a ora di identificare i pazienti a maggior rischio di frattura osteoporotica: la pregressa frattura vertebrale o di femore. È stata inoltre confermata la considerazione del numero di pregresse fratture vertebrali

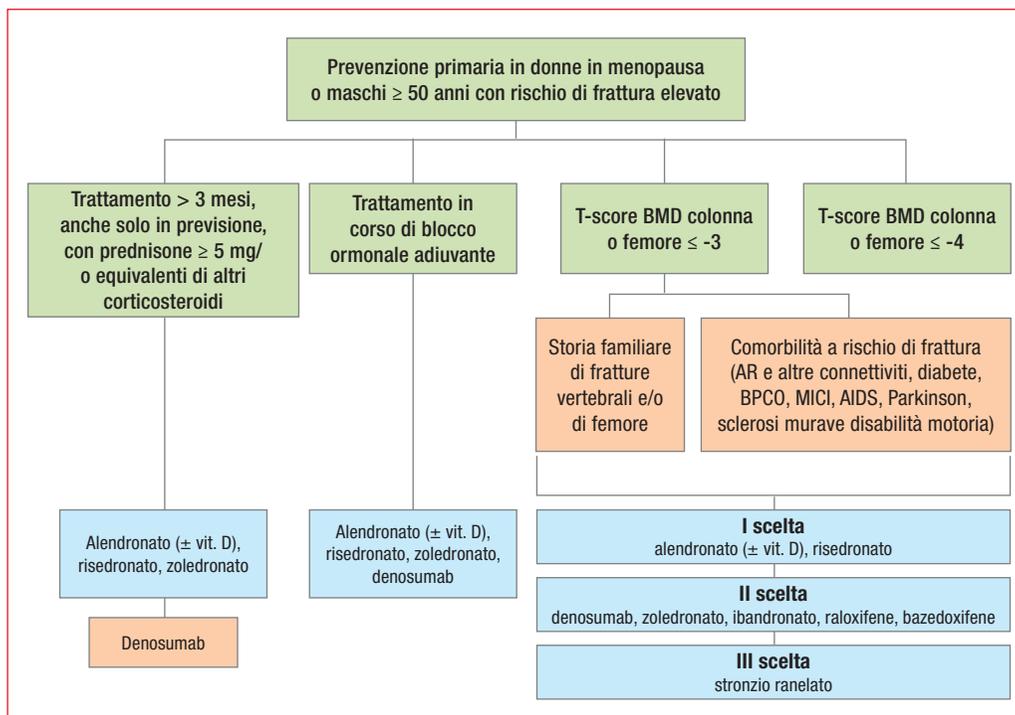


**FIGURA 10.**

Nota 79 per la prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche.

o di femore, notoriamente condizionanti il rischio di recidiva o di fratture di altre sedi scheletriche. Sempre in termini di prevenzione secondaria nella nuova nota vi è l'innovativo riconoscimento dell'importanza, al pari della pregressa frattura di polso, anche di fratture osteoporotiche di altre sedi scheletriche. Pertanto, in presenza anamnestica di qualsiasi frattura osteoporotica, anche non vertebrale o non femorale, purché sia documentata densitometricamente una significativa condizione osteoporotica, viene garantita la possibilità di fare prevenzione secondaria. Anche la nuova nota 79 prevede occasioni di prevenzione primaria, cioè anche prima di un evento fratturativo, in

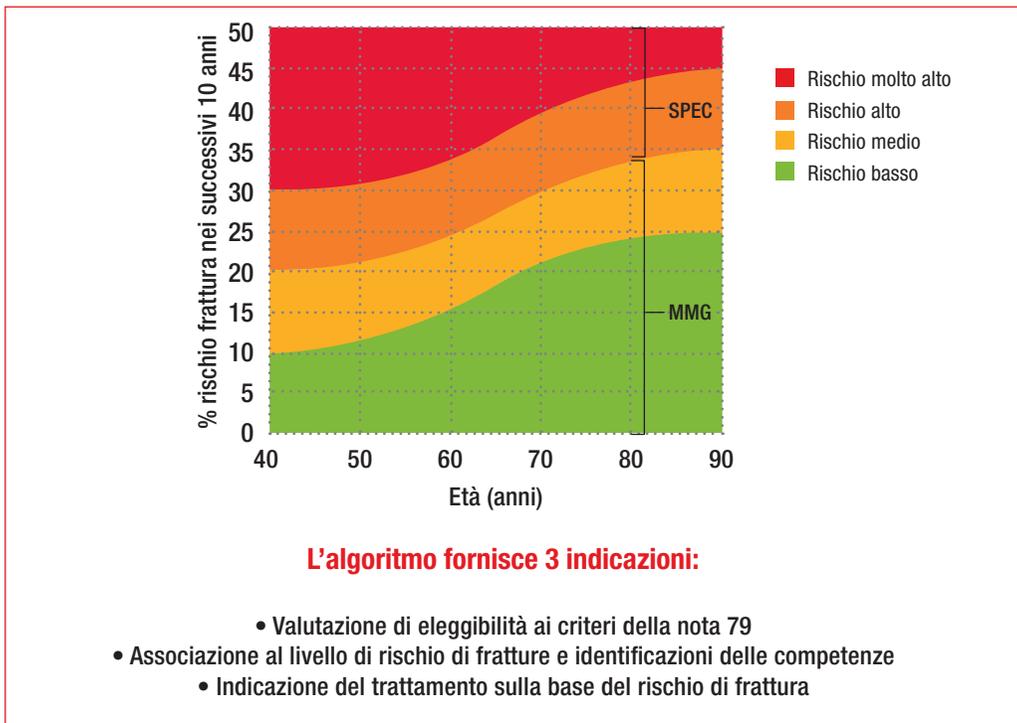
particolare in donne in postmenopausa o in uomini di età superiore ai 50 anni, purché a elevato rischio di frattura. Indiscusso e pertanto confermato nella nuova nota come importante fattore di rischio di frattura osteoporotica il criterio del trattamento corticosteroidico, anche in assenza di pregresse fratture o solo in previsione, includendo nel dosaggio considerato anche i 5 mg di prednisone o equivalenti, frequentemente usati nella pratica clinica. Tra le novità principali della rivista nota 79 vi è la considerazione di una nuova condizione iatrogena di rischio di frattura. In particolare vi è il riconoscimento dell'accesso al trattamento e alla prevenzione dell'osteoporosi a carico

**FIGURA 11.**

Nota 79 per la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche.

del SSN di pazienti a rischio perché in blocco ormonale adiuvante, come ad esempio pazienti in trattamento di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata o in trattamento con inibitori dell'aromatasi per carcinoma al seno. Tra le più importanti novità della nuova nota vi è la possibilità di considerare, ai fini della prescrivibilità, anche i risultati densitometrici alla colonna, notoriamente, quando accurati, più predittivi di fratture vertebrali rispetto a quelli al femore. Un'altra importante nuova possibilità di trattare adeguatamente i pazienti a rischio di frattura osteoporotica deriva dal riconoscimento nella nuova nota dell'importanza di altre comorbidità, oltre a quelle reumatiche (artriti e altre connettiviti) già considerate dalla precedente nota: in particolare negli ultimi anni è stato documentato un signifi-

cativo aumento del rischio di frattura osteoporotica in presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie intestinali croniche, diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, AIDS, sclerosi multipla, morbo di Parkinson e altre condizioni di grave disabilità motoria. Una documentata significativa condizione osteoporotica associata a una di queste comorbidità, come a familiarità per fratture di vertebre o femore, giustifica un trattamento a carico del SSN. Nella nuova nota si forniscono anche indicazioni sui farmaci di I, II o III livello nelle diverse condizioni di rischio, sulla base fondamentalmente dei seguenti criteri: le evidenze di efficacia antifratturativa, il costo corretto per l'efficacia, l'esperienza in termini di *safety* e il razionale fisiopatologico del loro uso. Nonostante la classificazione in farmaci di I, II o III linea, è



**FIGURA 12.**

Algorithmo AIFA per l'osteoporosi.

importante comunque sottolineare come la nuova nota 79 garantisca al medico la possibilità di passare da una linea a un'altra in presenza di giustificate motivazioni cliniche, a tutela del paziente e nel rispetto del giudizio clinico del medico. Tuttavia l'attuale nota 79 pone delle limitazioni discutibili relativamente alla prescrivibilità di alcuni farmaci da parte di alcuni medici ma non di altri, escludendo in particolare i MMG dalla possibilità di prescrivere alcuni trattamenti. Si auspica che vi sia presto una revisione della nota 79 che consenta anche al MMG di poter accedere a tutte le potenzialità terapeutiche nel campo di una malattia sociale come l'osteoporosi, evitando discriminazioni rispetto allo specialista che possano limitare il diritto del paziente all'accesso alle cure.

La complessità della valutazione integrata del rischio di frattura, prevista anche dalla nota 79, ha reso opportuna l'espressione di quest'ultima in termini di diagrammi di flusso (Figg. 1, 2). Il passo successivo da parte di AIFA è stato lo sviluppo di un algoritmo informatizzato ([www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/787365/lang-it](http://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/787365/lang-it)) che consente rapidamente una verifica dell'applicabilità della nota 79, la classificazione del paziente in termini di rischio di frattura, l'indicazione del farmaco raccomandato di prima linea e delle competenze del MMG o dello Specialista sulla base della diversa prescrivibilità dei vari farmaci prevista dall'attuale nota 79 (denosumab, teriparatide e zoledronato sono attualmente prescrivibili solo da alcuni specialisti ma non dal MMG) (Fig 12).

A supporto del MMG in tal senso è disponibile online anche uno specifico algoritmo matematico informatizzato, derivato dal Defra ma basato sui criteri della nuova nota 79, chiamato Defracal79 (<https://defra-osteoporosi.it/Account/>).

La prescrizione dei farmaci a carico del SSN va comunque fatta nel rispetto della nota 79, delle indicazioni e delle avvertenze da scheda tecnica dei singoli farmaci e del giudizio clinico del medico.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi. *Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità*.
- <sup>2</sup> Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
- <sup>3</sup> Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. *Scientific advisory board of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) and the committee of scientific advisors of the international osteoporosis foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- <sup>4</sup> Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*. *Reumatismo* 2016;68:1-39.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2017  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

