

LINEE GUIDA PER OSTEOPOROSI

(approvate con D.D. N. 233 del 20.09.2007)

L'Obiettivo di questo Documento, che va considerato suscettibile di periodici aggiornamenti in relazione a successive evidenze scientifiche, è di proporre sinteticamente un percorso diagnostico e terapeutico validato, razionale e condiviso da Specialisti e da Medici di Medicina Generale ,per la gestione dell'Osteoporosi, da parte dei Medici Piemontesi in relazione alla specifica realtà del Servizio Sanitario Regionale. Dalla corretta applicazione potrà derivare un appropriato accesso alle prestazioni strumentali, una definizione diagnostica precoce della malattia, un suo trattamento più efficace ed in ultima analisi una prevenzione delle fratture.

Le raccomandazioni sono state classificate in base alla validità delle prove documentali disponibili. Non sono stati presi in considerazione i casi in cui tale documentazione fosse insufficiente e le raccomandazioni fossero basate soltanto su consensi d'opinione.

Per quanto riguarda il Metodo, sono stati identificati differenti categorie di evidenza per valutare fattori specifici, per definire ciascuno dei quali sono stati presi in considerazione i dati della letteratura e le linee guida già pubblicate (**Tabella 1**). I dati ottenuti sono stati prevalentemente ricavati da articoli originali presenti in alcuni database (*Medline, Embase, HealthStar, Cancerlit, Cinahl, Grateful Med, Toxline, Psychinfo e Cochrane Collaboration*).

Tab. 1 Livelli di evidenza e Gradi di raccomandazione

Livelli di evidenza	
Ia	Meta-analisi di studi randomizzati e controllati
Ib	Almeno uno studio randomizzati e controllato
IIa	Almeno uno studio controllato senza randomizzazione
IIb	Almeno uno studio prospettico
III	Studi descrittivi, comparativi, caso-controllo, ecc
IV	Opinione di "esperti" o "opinion leaders"
Gradi di raccomandazione secondo i livelli di evidenza	
A	Livello di evidenza I
B	Livello di evidenza II o estrapolata da evidenza I
C	Livello di evidenza III o estrapolata da evidenza II
D	Livello di evidenza IV o estrapolata da evidenza III

DEFINIZIONE: L'osteoporosi è definita come *"un disordine dello scheletro caratterizzato da una compromessa resistenza ossea che predispone ad un elevato rischio di frattura. La resistenza ossea riflette l'interazione di due elementi principali: densità ossea e qualità ossea"*
L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la frattura atraumatica come *"una frattura causata da una lesione altrimenti insufficiente ad indurre una frattura in ossa normali, ovvero la conseguenza di una diminuita resistenza compressiva e/o torsionale dell'osso"*. Da un punto di vista clinico, una frattura da fragilità potrebbe essere definita come una frattura conseguente ad un trauma minimo, quale la caduta da una posizione eretta o meno, oppure come un trauma non identificabile.

IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI AD ELEVATO RISCHIO FRATTURATIVO

I Fattori di rischio (FR) giocano un ruolo fondamentale nell'identificare i soggetti che richiedono una valutazione del rischio di osteoporosi e di frattura ed eventualmente un trattamento farmacologico specifico. Si raccomanda che tutti i soggetti di età superiore ai 50 anni debbano essere valutati per la presenza di fattori di rischio.

Alcuni di questi fattori influenzano il rischio di frattura attraverso una riduzione della massa ossea altri aumentano la probabilità di frattura agendo anche con meccanismi indipendenti dalla massa ossea (**Tabelle 2, 3A e 3B**). Pertanto l'intervento terapeutico va attivato non tanto a seguito del valore densitometrico (soglia diagnostica), ma soprattutto considerando il profilo di rischio assoluto del Paziente.

Tabella 2: Fattori di rischio clinici e livelli di evidenza

FATTORI DI RISCHIO (FR)	PER BASSA MASSA OSSEA	PER FRATTURA
Età	Ia	Ia
Precedenti fratture occorse dopo i 40 anni di età, non dovute a traumi efficienti ¹	II	Ia
Familiarità per fratture	II	II
Terapia steroidea cronica	Ia	Ia
Menopausa precoce (< 45 anni)	Ia	II
Ridotto peso corporeo	Ia	II
Ridotto apporto di calcio	Ia	Ia
Ridotta attività fisica	II	II
Fumo	II	II
Abuso di alcolici	II	III
Ridotta densità minerale ossea (BMD)	-	Ia
Fattori predisponenti alle cadute ²	-	Ia

Note:

¹ Si definisce "trauma non efficiente" il trauma di entità uguale o inferiore a quello di una caduta a terra da stazione eretta in ambiente piano

² riassunti nelle **Tabelle 3A e 3B**

Al fine di razionalizzare il rapporto costi/benefici del trattamento, si tende oggi a distinguere la soglia diagnostica, determinata applicando i criteri del WHO, da quella terapeutica, avviando al trattamento soltanto coloro che, pur in presenza di un BMD inferiore alla norma, presentino fattori di rischio aggiuntivi. Il rischio di incorrere in una frattura da osteoporosi nei successivi 10 anni aumenta infatti con l'età, in presenza di fattori di rischio ed a seguito

dell'uso di glucocorticoidi, mentre risulta inversamente proporzionale all'indice di massa corporea (BMI) (1).

Tabella 3A: Fattori individuali di rischio per cadute

- Deterioramento delle capacità funzionali
- Storia di precedenti cadute
- Alterazioni della deambulazione, dell'equilibrio e della forza muscolare
- Deterioramento cognitivo e deficit della funzione visiva
- Malattie croniche neurologiche, articolari, cardiovascolari
- Urgenza minzionale
- Farmaci agenti sul SNC , antipertensivi, alcol

Tabella 3B : Fattori ambientali di rischio per cadute

- Superfici scivolose
- Ostacoli (scale, gradini, mobili, tappeti, cavi elettrici)
- Illuminazione eccessiva o insufficiente
- Bagno senza appigli
- Calzature troppo larghe, con soles lisce e tacchi alti
- Animali domestici
- Interruttori poco accessibili
- Letti troppo alti/bassi
- Sedili troppo alti/bassi
- Sedie poco stabili e prive di braccioli

Alcune importanti informazioni al riguardo sono state ottenute dal Registro Svedese delle fratture da cui è risultato che per una paziente di 50 anni la soglia del rischio alla quale un intervento terapeutico sarebbe conveniente è collocata ad un livello di probabilità dell'1,4% di incorrere in una frattura femorale nei successivi 10 anni, mentre per una paziente di 70 anni la soglia terapeutica si colloca in corrispondenza di un rischio fratturativo a 10 anni del 5,6%. Poiché tale modello non può trovare applicazione in Italia a causa della diversità dell'incidenza di fratture, dell'attesa di vita, dell'impatto di diversi fattori di rischio e del loro peso medio, nonché delle diverse caratteristiche etnografiche delle popolazioni, nel nostro Paese sono stati elaborati alcuni algoritmi che tengono conto dei dati strumentali e dei fattori di rischio, l'uno dei quali considera il BMD femorale (ottenuto con tecnica DXA) e può essere utilizzato per la previsione del rischio di fratture a livello vertebrale (**Tabella 4**) e femorale (**Tabella 5**), mentre l'altro considera invece il dato ultrasonografico e può essere utilizzato per la stima del rischio fratturativo vertebrale (**Tabella 6**).

Pur non essendo ancora disponibili sufficienti e convincenti dati scientifici atti a redarre una sorta di "carta del rischio fratturativo" allo stesso modo di come è stato attivato per gli

eventi cardiovascolari, vi è sufficiente accordo circa la sostanziale inopportunità di assumere il dato relativo al BMD come unico elemento decisionale per avviare i pazienti al trattamento, fatta eccezione per i casi in cui la BMD risulti particolarmente compromessa. Fra i diversi fattori di rischio, particolare attenzione deve essere riservata alla familiarità per fratture, alla assunzione cronica di corticosteroidi, alla precedente insorgenza di una frattura, al BMI, alla menopausa precoce, al tabagismo, all'assunzione di calcio ed ai ridotti livelli plasmatici di Vitamina D.

Tabella 4: Algoritmo per la stima del rischio di frattura vertebrale clinicamente manifesta a 10 anni in donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25 OH vit D maggiore di 12 ng/ml) in assenza di pregresse fratture vertebrali o femorali e non in terapia cortisonica.

$1.12(\text{età in anni}) - 0.008(\text{età in anni})^2 - 2.3(\text{BMDhip T-score}) - 0.24(\text{BMI kg/m}^2) - 33$	
Se fuma più di 10 sigarette/die	+ 12%
Storia familiare per frattura vertebrale	+ 59%
Presenza di Artrite Reumatoide	+ 26%
Pregresse Fratture osteoporotiche al polso	+ 23%
Menopausa prima dei 46 anni	+ 27%

Tabella 5: Algoritmo per la stima del rischio di frattura di femore a 10 anni in donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25 OH vit D maggiori di 12 ng/ml) in assenza di pregresse fratture vertebrali o femorali e non in terapia cortisonica. Nelle pazienti con età maggiore di 85 anni, il valore età va fissato a 85 anni (l'aumento del rischio oltre questa età non è ridotto dall'intervento farmacologico).

$0.33(\text{età in anni}) - 4.31(\text{BMDhip T-score}) - 0.25(\text{BMI kg/m}^2) - 20.7$	
Se fuma più di 10 sigarette/die	+ 21%
Storia familiare per frattura femorale	+ 102%
Presenza di Artrite Reumatoide	+ 46%
Pregresse Fratture osteoporotiche al polso	+ 33%
Menopausa prima dei 46 anni	+ 7%

Tabella 6: Algoritmo per la stima del rischio di frattura vertebrale clinicamente manifesta a 10 anni in donne con normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di

25 OH vit D maggiore di 12 ng/ml) in assenza di pregresse fratture vertebrali o femorali e non in terapia cortisonica cronica.

1.12 (età in anni) - 0.008 (età in anni)² - 0.80 (AD-Sos T-score falange) - 0.24 (BMI kg/m²) - 33	
Se fuma più di 10 sigarette/die	+12%
Se storia familiare per fratture vertebre	+59%
Presenza di Artrite Reumatoide	+26%
Pregresse fratture osteoporotiche al polso	+23%
Menopausa prima dei 46 anni	+27%

Tabella 7: Miglioramento dei fattori di rischio modificabili

Intervento	Effetto su:	Grado di Raccomandazione
Adeguate apporto alimentare di calcio e di vitamina D	Perdita di massa ossea	A
Adeguate apporto alimentare di calcio e di vitamina D	Rischio di frattura	C
Astensione dal fumo	Perdita di massa ossea	C
Astensione dal fumo	Rischio di frattura	C
Esercizi con "carico"	Rischio di frattura	C
Esercizi con "carico"	Perdita di massa ossea	A
Esercizi con "carico"	Rischio di caduta	A
Evitare abuso alcolico	Rischio di frattura	C
Evitare abuso alcolico	Perdita di massa ossea	D
Modificazioni ambientali	Rischio di caduta	A
Modificazioni ambientali	Rischio di frattura	D

Riassunto e raccomandazioni

1) I principali fattori di rischio per frattura osteoporotica sono rappresentati da :

- Ridotta massa ossea (Livello di evidenza Ia)
- Precedente frattura da trauma non efficiente (Livello di evidenza Ia)
- Terapia corticosteroidica cronica (Livello di evidenza Ia)
- Ridotto apporto di calcio (Livello di evidenza Ia)
- Età (Livello di evidenza Ia)
- Fattori di rischio per cadute (Livello di evidenza Ia)
- Familiarità per fratture (Livello di evidenza II)

- 2) I soggetti che hanno subito una frattura vertebrale o altre fratture per traumi non efficienti vanno considerati osteoporotici anche se la loro densità ossea non rientra nei criteri OMS per la diagnosi (Livello di evidenza Ia).
- 3) I fattori di rischio hanno un effetto cumulativo. Per esempio: una ridotta massa ossea associata ad una frattura da trauma non efficiente o un'età superiore a 65 anni con densità ossea nel range osteoporotico individuano soggetti ad alto rischio di frattura, candidati alla terapia (Livello di evidenza Ia).
- 4) E' possibile ottenere un effetto favorevole su acquisizione, mantenimento e limitazione della perdita ossea con il miglioramento dei fattori di rischio modificabili (**Tabella 7**)

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Attualmente il gold-standard per la diagnosi strumentale di osteoporosi è rappresentato dalla densitometria ossea che consente di misurare in modo accurato e preciso la densità minerale ossea (BMD) e rappresenta il miglior predittore del rischio di frattura.

Fra i differenti tipi di strumentazione disponibili, la **tecnica DXA** è certamente quella con un migliore rapporto costo/beneficio, non è gravata da rilevanti costi di gestione, presenta una variabilità analitica contenuta ed espone il paziente ad una limitata dose radiologica. Essa può essere effettuata a livello del rachide lombare, del femore prossimale e del radio, e appare particolarmente utile per valutare il rischio fratturativo vertebrale (Livello di evidenza Ia) e non vertebrale (Livello di evidenza Ia) ed anche per monitorizzare l'esito del trattamento (Livello di evidenza Ib).

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea postmenopausale o in corso di terapia cortisonica. Il sito lombare è tuttavia poco accurato in presenza di osteofiti vertebrali, calcificazioni extra-scheletriche e di esiti di frattura vertebrale. Per questo motivo la valutazione della densità femorale si sta affermando come quella di riferimento non solo nei pazienti anziani, ma anche in soggetti più giovani con patologie del rachide. Nella pratica clinica viene generalmente effettuata la valutazione densitometrica a livello lombare in pazienti di età inferiore ai 65 anni ed a livello femorale nei soggetti di età superiore. Tale comportamento, suggerito dalle linee guida internazionali, non trova piena assonanza con il testo della Nota 79 che, per consentire il rimborso dei farmaci attivi contro l'osteoporosi a pazienti senza fratture, richiede particolari valori del T-score femorale. Un comportamento a nostro avviso ragionevole per conciliare tale contraddizione potrebbe essere quello di attenersi comunque alle linee guida per quanto attiene la scelta del distretto da valutare mantenendo cioè discriminante l'età del paziente, ma eseguire anche la BMD del femore nei soggetti con meno di 65 anni nei quali i valori riscontrati a livello lombare risultino particolarmente compromessi e nel contempo sia presente l'indicazione al trattamento farmacologico. La valutazione DXA "total body" è meno sensibile e non è validata per la diagnosi e per la valutazione del rischio di frattura (Livello di evidenza IV).

La tomografia computerizzata quantitativa (**QCT**) consente la misurazione della sola componente trabecolare del corpo vertebrale (Livello di evidenza III); la strumentazione QCT per lo studio di segmenti ossei periferici (**pQCT**) presenta una diffusione ed un'esperienza clinica piuttosto limitate (Livello di evidenza III). In generale, la tecnica DXA è preferibile alla QCT vertebrale per minore dose radiante e minori costi.

L'ultrasonografia ossea (**QUS**) misura 2 parametri (velocità ed attenuazione) considerati indici indiretti di massa ed integrità strutturale ossea. Alcuni studi hanno evidenziato che alcune delle apparecchiature QUS sono in grado di predire il rischio di frattura del soggetto esaminato; anche se questa metodica non risulta ancora sufficientemente validata a livello internazionale e non può essere raccomandata da sola né per la valutazione del rischio di frattura vertebrale e non vertebrale, né per il follow-up dopo trattamento farmacologico, la Nota 79 la suggerisce, limitatamente alle rilevazioni a livello del calcagno e della falange, come un'indagine, da eseguire soltanto nelle strutture pubbliche o convenzionate con il Sistema

Sanitario Nazionale., per identificare i soggetti più a rischio e di conseguenza per consentire loro il rimborso del trattamento.

La diagnosi di osteoporosi si basa sulla valutazione del risultato densitometrico raffrontato a quello medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea): le unità di misura sono rappresentate dalla deviazione standard rispetto al picco medio di massa ossea (T-score) o rispetto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score).

Secondo l'OMS, la diagnosi va effettuata, limitatamente alla tecnica DXA, considerando i valori densitometrici, espressi in T-score secondo il seguente schema:

≥ -1	NORMALE
< -1 e ≥ -2.5	OSTEOPENIA
< -2.5	OSTEOPOROSI
< -2.5 con frattura	OSTEOPOROSI SEVERA

Nell'interpretazione del dato densitometrico deve essere tenuto presente che non è sempre agevole confrontare i risultati ottenuti con apparecchiature diverse: il T-score, infatti, risente della differenza nei valori di riferimento utilizzati dai diversi produttori e tratti da diverse popolazioni di soggetti normali. Un altro problema consiste nel non infrequente rilievo di differenti T-score ottenuti nello stesso soggetto nei diversi siti scheletrici esaminati: non sempre, infatti, vi è concordanza del dato, e tali differenze sono in genere maggiori quanto maggiore è l'età del paziente. Si conviene tuttavia di definire osteoporotico un soggetto con un T-score < -2.5 SD a livello del collo femorale e/o del rachide lombare. Inoltre, per ogni riduzione del BMD pari ad una deviazione standard, si stima che il rischio di frattura aumenti di circa 2 volte. Non è considerato realistico e "cost/effective" uno screening densitometrico generalizzato, specie in perimenopausa. C'è invece ampio consenso nel consigliare l'indagine densitometrica solo su base individuale ed in considerazione dell'età e della presenza di fattori di rischio. In pratica l'indagine densitometrica è indicata in presenza di una delle seguenti condizioni cliniche riportate nella **Tabella 8**.

Tabella 8 Indicazioni alla Densitometria

- Menopausa precoce (prima di 45 anni)
- Terapie croniche (attuate o previste): vedi **Tabella 8 A**
- Donne in postmenopausa con anamnesi familiare materna positiva per fratture non dovute a traumi efficienti e verificatesi prima dei 75 anni di età.
- Donne in postmenopausa con indice di massa corporea <19 Kg/m²
- Riscontro radiologico (o ultrasonografico) di osteoporosi
- Condizioni riconosciute come possibile causa di osteoporosi secondaria: vedi **Tabella 8 B**
- Per le donne in menopausa presenza di 3 o più fattori di rischio minori: vedi **Tabella 8 C**
- Per gli uomini di età superiore o uguale ai 70 anni oppure di età superiore ai 60 anni ed in presenza di 3 o più fattori di rischio minori: vedi **Tabella 8 D**
- Precedenti fratture non dovute a traumi efficienti o riscontro radiologico di fratture vertebrali

Tabella 8A**Terapie croniche (attuate o previste):**

- cortico-steroidi sistemici (per più di tre mesi a posologie \geq 5 mg/die di equivalente prednisonico);
 - levotiroxina (a dosi soppressive);
 - antiepilettici;
 - anticoagulanti (eparina);
 - immunosoppressori;
 - antiretrovirali;
 - sali di litio;
 - agonisti del GnRH;
 - Inibitori dell'aromatasi
 - chemioterapia in età pediatrica (1);
 - radioterapia in età pediatrica (2)
- (1) La Chemioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a tre o più criteri minori.
- (2) La Radioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori.

E' assai importante sottolineare che una densitometria ridotta (T-score < -2.5 SD) non rappresenta di per sé una diagnosi di osteoporosi, bensì un dato strumentale assai importante ed utilissimo per la formulazione della diagnosi; è necessario pertanto, in tale condizione, attivare le opportune indagini biochimiche o strumentali al fine di differenziare l'osteoporosi primitiva dalle non infrequenti forme di osteoporosi secondaria, con immediate ricadute di ordine terapeutico. L'esame densitometrico, inoltre, è importante per monitorare l'efficacia di alcune terapie e per individuare i soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. Vi sono tuttavia numerosi dati che hanno puntualizzato come la riduzione del rischio di frattura ottenuta con vari farmaci attivi nell'osteoporosi non si accompagni costantemente ad un significativo incremento della massa ossea: evidentemente tali farmaci agiscono non soltanto a livello della massa ossea, ma anche migliorando la qualità del tessuto scheletrico. Ne deriva pertanto che il trattamento farmacologico va continuato anche in assenza di significativi incrementi del BMD. In ogni caso, controlli ripetuti e frequenti, sono spesso inutili e, considerata l'attuale precisione standardizzata (CVs) delle tecniche densitometriche, un controllo è generalmente giustificato non prima di 18-36 mesi. Sono da paragonare solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento, che deve ovviamente essere sottoposto a periodici controlli di qualità.

Tabella 8 B

Patologie a rischio di osteoporosi:

- malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo:
 - amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno,
 - ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia,
 - deficit di GH, iperprolattinemia, diabete mellito tipo 1.
- rachitismi/osteomalacia;
- sindromi da denutrizione, compresa l'anorexia nervosa e le sindromi correlate;
- celiachia e sindromi da malassorbimento;
- BPCO
- malattie infiammatorie intestinali croniche severe;
- epatopatie croniche colestatiche;
- fibrosi cistica;
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica,
- nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica;
- emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, drepanocitosi, mastocitosi);
- artrite reumatoide (incluso Morbo di Still), spondilite anchilosante, artropatia psoriasica, connettiviti sistemiche;
- patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico; trapianto d'organo;
- allettamento e immobilizzazioni prolungate (> tre mesi);
- paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale.

Tabella 8 C**Fattori di rischio minori per le donne in menopausa:**

1. età superiore a 65 anni;
2. anamnesi familiare per severa osteoporosi;
3. periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale;
4. inadeguato apporto di calcio (< 1200 mmg/die);
5. fumo > 20 sigarette/die;
6. abuso alcolico (> 60 g/die di alcool).

Tabella 8 D**Fattori di rischio minori per gli uomini di età superiore a 60 anni:**

1. anamnesi familiare per severa osteoporosi;
2. magrezza (indice di massa corporea a 19 Kg/m²);
3. inadeguato apporto di calcio (< 1200 mmg/die);
4. fumo >20 sigarette/die;
5. abuso alcolico (> 60 g/die di alcool).

Le fratture vertebrali possono essere diagnosticate attraverso la **Morfometria vertebrale**, che consiste nella misurazione dell'altezza anteriore, media e posteriore dei corpi vertebrali e che può essere effettuata sui radiogrammi del rachide lombare e dorsale ottenuti con la radiologia tradizionale (MRX) o con la metodica DXA (MXA).

OSTEOPOROSI SECONDARIE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

1. Svariate condizioni possono causare osteoporosi. Stabilita la presenza di osteoporosi, prima di prescrivere una terapia, è *sempre* indispensabile discriminare le *forme primarie* (post-menopausale e senile) dalle *forme secondarie*. E' di regola un errore intraprendere una terapia per l'osteoporosi senza averne indagato l'eziologia.
2. E' disponibile un elenco delle principali condizioni causa di osteoporosi secondaria. **(Tabella 9)**
3. Oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, fanno sempre parte della valutazione iniziale del paziente con osteoporosi alcuni accertamenti di laboratorio, definiti di primo livello. Solo nel caso che gli accertamenti di laboratorio di primo livello siano tutti normali si può diagnosticare con ragionevole certezza una forma primaria (Grado di raccomandazione A). Nel caso vi siano anomalie negli esami occorrerà procedere con approfondimenti diagnostici mirati.
4. Gli esami di laboratorio di primo livello (da eseguire in tutti i pazienti) comprendono: VES, Emocromo, Protidemia frazionata, Calcemia, Fosforemia, Fosfatasi alcalina totale, Creatininemia, Calciuria delle 24 ore
N.B. la calcemia può essere falsata dai livelli di albumina; la formula di correzione è la seguente: calcemia totale corretta = calcemia totale (mg/dl) + 0.8 x (4 - albuminemia g/dl).
5. I marcatori del turnover osseo non trovano spazio attualmente nella routine clinica.
6. Il ricorso agli esami di secondo livello (es. PTH, TSH, Cortisoluria, anticorpi anti transglutaminasi e, nei maschi, testosterone libero) è giustificato a seconda della situazione clinica del Paziente.
7. L'iperparatiroidismo primario è tra le forme più comuni di osteoporosi secondaria e deve essere indagato in tutti i pazienti con osteoporosi tramite il dosaggio della calcemia (utilmente corretta per l'albuminemia). Se la calcemia è elevata, anche in modo marginale, è sempre necessario ricercarne la causa, che è l'iperparatiroidismo primario nella maggioranza dei casi. L'osteoporosi primaria non è una causa di ipercalcemia.
8. Le indagini diagnostiche per immagini a carico delle paratiroidi (ecotomografia, TC, scintigrafia) sono giustificate solo dopo che la diagnosi di iperparatiroidismo primario è stata stabilita con certezza sulla base dei dati di laboratorio e valgono esclusivamente a scopo di localizzazione pre-operatoria della sede dell'iperfunzione paratiroidea.

Tabella 9***Cause principali di osteoporosi secondaria*****Malattie endocrine**

Tireotossicosi
 Ipogonadismo
 Iperparatiroidismo
 Eccesso di glicocorticoidi

Malattie ematologiche

Talassemia
 Mieloma Multiplo
 Malattie mielo e linfoproliferative

Farmaci

Uso prolungato di cortisonici
 Uso di ormoni tiroidei a dosi "soppressive"
 Eparina, ciclosporina, medrossiprogesterone acetato ad alte dosi, inibitori dell'Aromatasi, vari chemioterapici, anticoagulanti orali, antiacidi contenenti alluminio, diuretici dell'ansa, metotressato, orlistat, anticonvulsivanti, analoghi del GnRH,

Altre

Malattie infiammatorie intestinali
 Gastrectomia
 BPCO
 Celiachia
 Malattie epatiche croniche con insufficienza epatica
 Trapianti d'organo
 Osteogenesi Imperfetta
 Ipercalciuria idiopatica
 Artrite Reumatoide
 Anoressia nervosa
 Immobilizzazione prolungata

INTERVENTO NON FARMACOLOGICO

Calcio e Vitamina D

Per la prevenzione primaria dell'Osteoporosi è di sostanziale importanza perseguire il mantenimento di un adeguato BMI e l'attivazione di una dieta con sufficiente introito di calcio (Grado di raccomandazione B) (**Tabella 10**) e di Vitamina D, ma poiché il loro apporto alimentare è generalmente modesto, va presa in considerazione la loro supplementazione (Grado di raccomandazione A). In tal modo è possibile ottenere un ottimale picco di massa ossea (Livello I) e, in età più avanzata, un rallentamento della perdita ossea

L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana è insufficiente (Livello di evidenza II), specie in età senile ed in postmenopausa. La supplementazione con calcio si è dimostrata in grado di determinare modesti incrementi densitometrici (livello I) ed una riduzione del rischio di fratture vertebrali (livello II), ma non vi sono evidenze di un effetto preventivo della sola supplementazione calcica sul rischio di fratture non vertebrali (livello II) L'introduzione alimentare di calcio può essere stimata all'anamnesi alimentare tenendo presente che:

- Latte e yogurt contengono 120mg di calcio per 100 ml
- I formaggi stagionati contengono circa 1000mg di calcio per 100g
- I formaggi freschi contengono circa 500mg di calcio per 100g
- La quota di calcio contenuta negli altri alimenti assunti durante la giornata (esclusi latte e derivati) è approssimabile a 250 mg complessivamente
- L'eventuale consumo di un'acqua minerale ad alto tenore calcico va conteggiato a parte (le acque più ricche di calcio arrivano a contenerne circa 350mg per litro)

Tabella 10 Apporto giornaliero di calcio raccomandato 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 e Uomini di età superiore ai 65 anni	1500

Nelle donne italiane è stata documentata un'elevata prevalenza di ipovitaminosi (livello I) che favorisce lo sviluppo di osteoporosi e/o osteomalacia.. L'ipovitaminosi D nell'anziano è stata associata ad un aumento del rischio di fratture, in particolare di femore (livello I). e la promozione di esposizione alla luce solare fornisce un contributo insufficiente in età senile, specie in soggetti istituzionalizzati. Sono stati descritti quadri di miopatia prossimale con disturbi dell'equilibrio e conseguente aumentato rischio di cadute (livello I), nonché numerosi effetti extraossei dell'ipovitaminosi D

La somministrazione di sola vitamina D ha dimostrato effetti densitometrici modesti e la capacità di ridurre significativamente il rischio di fratture solo in età senile (700-800 UI/die

in associazione con il calcio). (livello I). E' stato recentemente pubblicato un RCT che ha coinvolto oltre 36000 donne seguite per circa 7 anni e che ha confermato l'efficacia della supplementazione di calcio e vitamina D nel preservare la BMD a livello femorale ma non a livello della colonna vertebrale. Non sono emerse differenze nell'incidenza delle fratture vertebrali., mentre le fratture di femore benchè minori (-12 %) nel gruppo delle pazienti trattate (RR=0,71), non hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa. E' stato invece segnalato un aumentato rischio di litiasi renale (RR: 1.17) nel gruppo dei pazienti trattati.

E' raccomandato un apporto quotidiano, (eventualmente ricorrendo a supplementi), di 200 UI (5 ug) di vitamina D dal secondo mese di vita fino all'adolescenza; di 400 UI (10 ug) tra i 51-70 anni e almeno di 600 UI (15 ug) sopra i 70 anni (Livello 1)

La somministrazione di dosi di vitamina D sino a 2000 unità/die è considerata priva di effetti collaterali, ha costi molto contenuti e può essere raccomandata anche senza il controllo preliminare dei livelli sierici di 25OH-vitamina D. La farmacocinetica della Vitamina D consente la somministrazione di dosi depot (400000 UI per os), con documentati benefici in termini di prevenzione delle fratture femorali (Livello II) L'uso dei metaboliti idrossilati della Vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalciuria ed è attualmente giustificato solo in casi di grave insufficienza renale od epatica, di malassorbimento intestinale o di ipoparatiroidismo).

Altri nutrienti

L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi (Livello III). Per altri elementi non vi sono evidenze di correlazione con rischio di frattura o densità minerale nelle donne. La riduzione dell'introito alcolico, si accompagna a miglioramento della salute ossea e riduzione del rischio di cadute (livello IIa, III). Un consumo elevato di caffeina (superiore alle 4 tazzine/die) è stato da taluni associato ad un aumento del rischio di frattura di femore in entrambi i sessi (Livello II).. Sono stati riportati effetti negativi sulla densità minerale ossea di un introito alimentare di sodio superiore a 2100 mg (90 nmol), sia nelle femmine (Livello III) che nei maschi (Livello III). Non è stata documentata alcuna evidenza riguardante l'efficacia dell'assunzione alimentare di isofalvoni della soia.

Attività fisica

Le metanalisi disponibili giungono alla conclusione che l'attività fisica è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale; il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi con carico (**Livello I**). Per le attività senza carico non sono stati documentati effetti densitometrici sul femore. Gli esercizi fisici finalizzati a migliorare la forza e la resistenza di specifici gruppi muscolari (ad esempio quelli che utilizzano pesi od attrezzature statiche) producono risultati densitometrici contrastanti (**Livello II**). L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (Livello I) che di traumi correlati.

La limitazione dell'immobilizzazione e la promozione di attività fisiche possibilmente personalizzate rappresentano anche i capisaldi della riabilitazione dei pazienti osteoporotici .

Interventi sul rischio di caduta

Buona parte delle fratture da fragilità, specie di femore, ha come concausa un evento traumatico non efficiente quale la caduta, il cui rischio può essere modificato. (*Livello II*). La revisione della terapia farmacologica (riduzione del numero di farmaci in uso e sospensione degli psicofarmaci) si è associata ad una diminuzione del rischio di cadute (*Livello II*)

Gli interventi per ridurre questo rischio dovrebbero quindi essere multidisciplinari ed includere uno screening dello stato di salute, una valutazione dei fattori di rischio ambientali specie domiciliari, l'analisi e l'adeguamento dell'attività fisica ed una revisione dell'uso di farmaci (*Livello I*).

Dispositivi di protezione dell'anca

Per ridurre il rischio di frattura è possibile cercare di attenuare l'energia traumatica della caduta su specifici segmenti scheletrici. Sono stati sviluppati e testati alcuni dispositivi di protezione dell'anca (livello I). Due metanalisi, comprendenti anche una valutazione dei costi, hanno documentato evidenze adeguate per sostenere l'uso di tali dispositivi nei soggetti anziani istituzionalizzati (Livello I). Il problema maggiore è rappresentato dalla compliance.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

L'obiettivo fondamentale del trattamento dell'Osteoporosi (sia esso preventivo o di cura di forme già avanzate) è di ridurre il rischio di fratture: di conseguenza la scelta di un farmaco deve essere ispirata da solide evidenze scientifiche, ottenute a seguito di studi clinici controllati su ampie popolazioni di soggetti a rischio nei quali il farmaco in oggetto ha consentito di ridurre significativamente il numero delle fratture rispetto a quello osservato nel gruppo in placebo. La **Tabella 11** riassume, per ciascun farmaco preso in esame, i livelli di evidenza differenziati per i vari obiettivi terapeutici, il loro costo annuo ed il tipo di popolazione studiata. In Italia il Servizio Sanitario Nazionale ammette a rimborso totale alcuni farmaci ai sensi della **Nota 79** limitatamente a precise condizioni di rischio fratturativo (**Tabelle 12 e 13**) (da somministrare sempre in associazione con Calcio e Vitamina D).

Tabella 11 Livelli di evidenza e costo annuo dei diversi trattamenti farmacologici

Farmaco	Costo anno (€)	Popolazione studiata (&)	Obiettivo terapeutico			
			Massa ossea	Fratt. Vertebr.	Fratt. Non-vert.	Fratt. Femorali
Etidronato (**^)	68	R, S	Ia	Ia	III	III
Clodronato 800 mg/die (*)	1910	R, S	Ib	Ib	III	III
Alendronato 70 mg/sett (*)	313	R, S	Ia	Ia	Ib	Ia
Alendronato + Vitamina D (*)	508	R, S	Ia	Ia	Ib	Ia
Risedronato 35 mg/sett (*)	450	R, S	Ia	Ia	Ib	Ia
Ibandronato 150 mg/mese (*)	498	R, S	Ia	Ia	II	--
TOS (**)	180	N, R, I, S	Ia	III	III	Ib
Raloxifene 60 mg/die (*)	429	N, S	Ib	Ib	--	--
Ormone Paratiroideo 1-84	6500	R, S	Ia	Ib	--	--
Teriparatide 20mcg/die s.c	7046	R, S	Ia	Ia	Ia	--
Str. Ranelato 2 g/die (*)	631	R, S	Ia (^)	Ia	Ia	Ib

(**^)**400 mg/die** (in Italia sono disponibili le compresse da 300 mg) X 14-20 giorni seguiti da 56-91 giorni di calcio e/o Vitamina D. La riduzione del Rischio Relativo di fratture vertebrali presenta un ampio intervallo di confidenza.

(*) per via orale

(**) Estrogeni coniugati 0.625 mg X 28 gg e MAP 10 mg X 12 gg (per via orale)

(&) Normale (N); A rischio (R); Malattia iniziale (I); Malattia severa (S)

(^)**L'entità degli incrementi di BMD è condizionata dalle caratteristiche fisiche dello Stronzio**

I Bisfosfonati

I Bisfosfonati sono i farmaci più studiati e da più tempo utilizzati nella cura dell'osteoporosi postmenopausale. Essi sono forniti di una convincente documentazione di efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali. Il loro assorbimento orale è assai modesto (0.5-5%) anche quando il farmaco è assunto a stomaco vuoto, la loro emivita plasmatica è di circa 1 ora con clearance prevalentemente renale (40-80%). La rimanente quota viene captata dal tessuto osseo dove il farmaco presenta una lunga emivita. Gli eventi avversi che più frequentemente si associano al trattamento con bisfosfonati sono quelli a carico dell'apparato gastrointestinale e sono spesso dose dipendenti.

L'Etidronato ed il Clodronato, assunti per via orale, aumentano la BMD vertebrale nelle donne in menopausa e mantengono stabile quella del collo femorale (Livello Ib), mentre la loro efficacia antifratturativa è stata documentata in studi non conclusivi e solo per le fratture vertebrali (Livello Ia e Ib). Sulla base delle evidenze scientifiche possono entrambi essere considerati farmaci di seconda scelta che possono essere utilizzati nella prevenzione primaria. La somministrazione parenterale del Clodronato non è supportata da sufficienti livelli di evidenza nella prevenzione delle fratture da osteoporosi.

Tabella 12 Condizioni per il rimborso dei diversi farmaci per l'Osteoporosi

1) Condizione:

- Soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento >3 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi

Farmaci

- Alendronato, Risedronato, Alendronato + vitamina D3 (*)

2) Condizioni:

- Soggetti con pregresse fratture vertebrali o di femore
- Soggetti di età superiore a 50 anni e con T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-4 (o <-5 per ultrasuoni falangi) (*)
- Soggetti di età superiore a 50 anni e con T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-3 (o <-4 per ultrasuoni falangi) (*) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:

- ✓ Storia familiare di fratture vertebrali
- ✓ Artrite reumatoide e altre connettiviti
- ✓ Pregressa frattura osteoporotica al polso
- ✓ Menopausa prima dei 45 anni di età
- ✓ Terapia cortisonica cronica

Farmaci:

- Alendronato, Risedronato, Alendronato + vitamina D3, Ibandronato, Raloxifene, Ranelato di Stronzio (* *)

(*) Esami eseguiti con tecnica DXA o ad Ultrasuoni presso Strutture Pubbliche o

Convenzionate con il SSN

(**) Pur ammessi a piena rimborsabilità negli uomini ai sensi della Nota 79, non risulta nella scheda tecnica dell'Alendronato da 70 mg e del Risedronato da 5 mg e da 35 mg l'indicazione "Osteoporosi Maschile"

L'Alendronato ed il Risedronato presentano entrambi un'ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (in particolare quelle di femore) che sono in grado di ridurre del 40-50% in 3 anni (Livello Ia). Inoltre si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nell'osteoporosi da corticosteroidi (Livello Ia), dove il rischio di frattura è assai elevato (1/3 dei pazienti si frattura entro 5 anni) e a rapida insorgenza (significativo già dopo tre mesi).

L'Ibandronato ha mostrato effetti significativi sulle fratture vertebrali (Livello Ia) e su quelle non vertebrali limitatamente ad un sottogruppo di Pazienti a più elevato rischio fratturativo (Livello II). Non sono disponibili dati relativi alla sua efficacia nell'osteoporosi da Corticosteroidi.

I Bisfosfonati, considerati di scelta nelle donne in menopausa con osteoporosi ed elevato rischio di frattura, in Italia vengono concessi gratuitamente, ai sensi della **Nota 79** limitatamente a precise condizioni di rischio fratturativo (**Tabella 11**)

La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)

L'indicazione alla somministrazione di **Estrogeni e di Progestinici** in donne in postmenopausa per la prevenzione e la terapia dell'Osteoporosi (TOS), ha subito di recente una radicale variazione essenzialmente in relazione ai risultati dello studio WHI, che ne ha messo in evidenza gli sfavorevoli rapporti rischi/benefici: in conseguenza, le varie Agenzie governative europee hanno suggerito di eliminare l'indicazione "Prevenzione e trattamento dell'Osteoporosi" dai foglietti illustrativi dei farmaci impiegati nella TOS.

Occorre tenere presente che la TOS, che rappresenta un efficace mezzo per compensare i disturbi vasomotori tipici della menopausa, pur essendosi dimostrata efficace nella prevenzione delle fratture (livello Ia), non può essere considerata una valida opzione per il trattamento a lungo termine essenzialmente per ragioni di safety in particolare connesse al maggiore rischio di carcinoma mammario, di fenomeni ischemici e di tromboembolismo venoso; in ogni caso essa deve essere considerata efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea (livello Ia) oppure in menopausa precoce (insorta in età < ai 45 anni) (Livello IV).

I Modulatori Selettivi Del Recettore Estrogenico (SERMs)

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) sono composti sintetici non ormonali in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici (estrogeno-simili) o antagonisti a seconda del tessuto-bersaglio. Attualmente è approvato, per la prevenzione e per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, il solo **Raloxifene**, che produce effetti simil-estrogenici a livello del tessuto osseo e dei lipidi plasmatici ed effetti anti-estrogenici a livello di utero e mammella. L'efficacia antifratturativa del Raloxifene è

stata valutata nello studio MORE che ha evidenziato che il farmaco riduce dopo tre anni l'incidenza delle fratture vertebrali sia in donne che già erano andate incontro ad una frattura (-30%), sia in quelle senza precedenti fratture (-50%). In sintesi il **Raloxifene**:

- E' indicato nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta densità ossea (Livello Ib)
- E' in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi postmenopausale (Livello Ib) e può essere considerato favorevolmente in donne osteoporotiche ed a rischio di neoplasia mammaria.
- Non si è dimostrato efficace nella prevenzione delle fratture extravertebrali ed in particolare in quelle di femore.
- E' controindicato in presenza di fattori di rischio per tromboembolismo venoso
- In Italia può essere prescritto gratuitamente, ai sensi della **Nota 79** limitatamente a precise condizioni di rischio fratturativo (**Tabella 12**)

Il Ranelato Di Stronzio

Il Ranelato di Stronzio, in due sperimentazioni cliniche controllate, si è dimostrato in grado di ridurre di circa il 50% il rischio di fratture vertebrali e del 20 % quello di fratture non vertebrali (Livello Ia). Poichè il farmaco incrementa i marker di neoformazione e riduce quelli di riassorbimento, ne è stato proposto un duplice meccanismo di azione (stimolatore degli osteoblasti, potenzialmente utile nei pazienti anziani, ed inibitore degli osteoclasti). Gli incrementi del BMD osservati sono almeno in parte legati ad artefatti tecnici. In Italia è concesso gratuitamente, ai sensi della **Nota 79** limitatamente a precise condizioni di rischio fratturativo (**Tabella 12**)

Il Teriparatide (PTH 1-34) e l'Ormone Paratiroideo 1-84

Il frammento 1-34 del Paratormone (**Teriparatide**) e l'Ormone Paratiroideo 1-84, somministrati a donne in menopausa con almeno una frattura vertebrale, si sono entrambi dimostrati in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura vertebrale ed il solo Teriparatide ha mostrato un effetto significativo sulla riduzione delle fratture non vertebrali (Livello Ia). Di conseguenza sono stati ammessi al trattamento dell'osteoporosi severa nella donna in menopausa: stimolano la neoformazione ossea da parte degli osteoblasti, così come documentato dall'incremento dei livelli di fosfatasi alcalina ossea e della BMD lombare e femorale. In Italia la loro prescrizione è a carico del SSN ai sensi della Nota 79 limitatamente a precise condizioni di rischio fratturativo (**Tabella 13**)

Tabella 13 Condizioni per il rimborso del Teriparatide e dell'Ormone Paratiroideo 1-84

- Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifene, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa.
- Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifene, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali >50% rispetto alle equivalenti altezze dei corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe e una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Provincie autonome di Trento e Bolzano

In Piemonte i seguenti Centri sono stati autorizzati a rilasciare il piano terapeutico:

- | | |
|-----------------------|--|
| 1) TORINO | ASO San Giovanni Battista Medicina-Malattie Metaboliche dell'Osso |
| 2) TORINO | Presidio Sanitario San Camillo. Recupero e Rieducazione funzionale |
| 3) TORINO | Ospedale Giovanni Bosco ASL 4 Medicina generale B |
| 4) ORBASSANO | ASO San Luigi Medicina Interna I |
| 5) NOVARA | ASO Maggiore della Carità Recupero e Riabilitazione funzionale |
| 6) VERCELLI | Ospedale S Andrea ASL 11 Malattie Metaboliche e Diabetologia |
| 7) CUNEO | ASO S. Croce e Carle Endocrinologia e Malattie Ricambio |
| 8) ALESSANDRIA | ASO SS Antonio Biagio e C Arrigo Medicina Generale I |