

8

Osteoporosi post-menopausale

8.1 Definizione, epidemiologia e carattere sociale dell'osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (ossia della macro e microarchitettura, o delle proprietà materiali) con conseguente aumento del rischio di frattura. (1,2).

Sono considerate “primitive” le forme postmenopausali e senili. Osteoporosi “secondarie” sono determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.

Oggi la diagnosi di osteoporosi si basa sulla quantificazione della massa ossea ottenuta mediante la densitometria ossea (chiamata anche Mineralometria Ossea Computerizzata / MOC). La densitometria ossea è quindi il test diagnostico di osteoporosi e di rischio di frattura (3). Il parametro di riferimento è la *Bone Mineral Density* (BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata.

Si stima che il rischio di frattura per il resto di vita nella donna di 50 anni sia del 15% per polso, vertebre e femore, con un rischio per ogni tipo di frattura osteoporotica del 45% (4). Il rischio nei maschi è circa metà di quello nella donna. Le fratture osteoporotiche sono una causa importante di morbidità, disabilità e eccesso di mortalità.

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo. Si associa ad aumentato rischio di fratture da fragilità. Le più tipiche sono quelle a carico di polso, vertebre e femore, responsabili di un importante eccesso di morbidità, disabilità e mortalità.

8.2 L'osteoporosi post-menopausale

L'osteoporosi postmenopausale per le sue caratteristiche fisiopatologiche è da considerarsi una forma primitiva di malattia in continuità clinica con la successiva forma senile (5). Patogeneticamente è determinata dalla condizione di ipo-estrogenismo che si verifica

dopo la menopausa: gli ormoni sessuali (prevalentemente l'estradiolo) sono importanti modulatori del metabolismo scheletrico. Mediamente, con l'avvento della menopausa la donna perde in 1-3 anni (e più velocemente se l'ipoestrogenismo è netto, come in caso di menopausa chirurgica) circa il 10 % della massa ossea, soprattutto a livello dei segmenti a prevalente componente trabecolare (quindi corpi vertebrali e radio ultradistale). Tale perdita è sufficiente a

La carenza di estrogeni nel periodo post-menopausale amplifica le perdite di massa ossea legate all'età. Ciò contribuisce a spiegare la maggior incidenza (x 2 volte) delle fratture osteoporotiche nel sesso femminile.

determinare la comparsa di osteoporosi in circa il 2% dei casi in ciascun sito misurato e ciò spiega l'incremento del rischio di fratture di polso e vertebrali oltre i 55 anni di età. Questo rischio aumenterà poi lentamente e continuativamente con l'avanzare dell'età. Assai più lento l'effetto dell'ipoestrogenismo sui segmenti scheletrici in cui prevale l'osso compatto (quindi sul femore prossimale): per questa ragione il rischio di frattura di femore nella donna aumenta significativamente solo

dopo la 6^a sesta decade di vita ed è solo modestamente più elevato di quello osservato nei maschi (5).

Ruolo degli estrogeni nella fisiologica dinamica dell'osso: solitamente la dinamica dell'osso è caratterizzata da continue fasi di demolizione/istruzione e di ricostruzione: come un continuo cantiere di rifacimento e rinnovamento, funzionale all'accrescimento, o anche soltanto alla buona conservazione dell'apparato scheletrico. Questa continua dinamica prende il nome di *turnover*, o di *rimodellamento*. Più elevata l'entità del *turnover*, più marcati i *lavori in corso*. Un aumento del turnover determina in sé una netta perdita di massa ossea.

Il ruolo degli estrogeni si inserisce specificamente nella intensità del turnover: nettamente aumentato in carenza di estrogeni. Ciò comporta livelli elevati di turnover sia in fase *pre-pubere* (da cui la più elevata incidenza di fratture nel periodo prepuberale rispetto a quello postpuberale) che in fase *post-menopausale*, quando risulta quasi raddoppiato (6). Ma, mentre in età infantile prevale la neofor-

mazione rispetto alla demolizione ossea, favorendo l'accumulo finale di tessuto osseo, nel periodo post-menopausale, quando l'elevato *turnover* si inserisce in un quadro comunque di ridotta neoformazione, il bilancio finale è quello di perdita di densità ossea di circa il 20% del tessuto osseo spugnoso e del 1-2% di quello corticale (“spazio di rimodellamento”).

La specifica capacità degli estrogeni ed il ruolo dell'ipoestrogenismo si evincono chiaramente dall'aver visto che lo “spazio di rimodellamento” perso con la menopausa può essere interamente recuperato entro 6-18 mesi ripristinando il normale *turnover* scheletrico con terapia ormonale sostitutiva (HRT) o con altri inibitori del *turnover* osseo.

A differenza di quanto succede in post-menopausa, l'aumento della velocità di perdita di massa ossea legata all'invecchiamento è irreversibile.

8.3 Fattori di rischio per l'osteoporosi

I fattori genetici giustificano circa il 70% della variabilità individuale della massa ossea ad ogni età. Una spiccata familiarità per fratture osteoporotiche giustifica uno screening precoce della malattia. Tuttavia l'utilizzo di polimorfismi genetici per l'individuazione di soggetti geneticamente a rischio appare al momento ingiustificata.

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale (7-10).

Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea (BMD), mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalla BMD (11) (tabella 1).

I fattori di rischio **indipendenti** dalla massa ossea sono spesso connessi alla propensione a cadere (scarsa acuità visiva, abuso di psicofarmaci, difetti di deambulazione, età, ecc). In altri casi la causa è da far risalire a fattori definiti genericamente come “qualitativi ossei” (terapia cortisonica, elevato *turnover* osseo, lunghezza collo femore, ecc) o di svariata natura (età, peso corporeo).

Tab. 1 – Fattori di rischio di fratture osteoporotiche con un livello di evidenza 1-2

Fattori	Evidenza
Sesso femminile	1
Menopausa prematura	1
Età*	1
Amenorrea primaria o secondaria	2
Ipogonadismo maschile primitivo o secondario	2
Etnia europea o asiatica	1
Storia di fratture atraumatiche*	1
Bassa densità minerale ossea (BMD)	1
Trattamento cortisonico*	1
Elevato turnover osseo*	2
Familiarità per frattura di femore*	2
Basso peso corporeo*	1
Malattie neuromuscolari*	2
Fumo di sigarette*	1
Eccessivo consumo di alcolici	1
Immobilizzazione protratta	2
Basso apporto di calcio	1
Carenza di vitamina D*	1

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

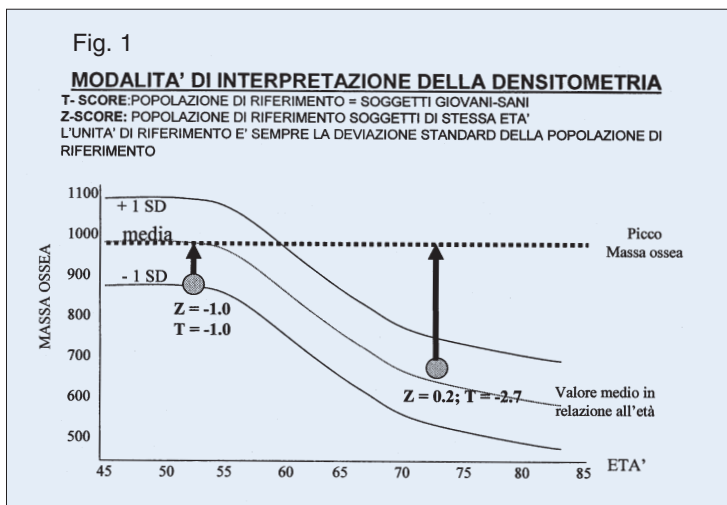
8.4 Tecniche di valutazione della massa ossea

1. La Densitometria ossea valutata con tecnica DXA (dual x-ray absorbiometry) è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. Essa consente di valutare il *Bone Mineral Content* (BMC, g/cm di segmento osseo) ed la *Bone Mineral Density* (BMD, g/cm² di segmento osseo) virtualmente su ogni segmento scheletrico. I siti più frequentemente misurati sono la colonna lombare, il femore prossimale, il radio prossimale e distale, il calcagno ed il “total body”.

L'accuratezza del risultato densitometrico è minata da numerosi condizioni interferenti. La valutazione lombare è poco accurata

dopo i 65 anni per l'interferenza di osteofiti vertebrali, addensamenti artrosici, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione della densità femorale può essere preferibile dopo questa età.

È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici inferiori alla 2,5a deviazione standard (DS): per definizione statistica si assume che le variazioni misurate nell'85% della popolazione di riferimento è inclusa tra +1 deviazione standard (DS) e -1 DS (valori al di sotto della media). I valori oltre $\pm 2,5$ DS sono quelli che si riscontrano nell'1% della popolazione normale di riferimento. Per i valori di riferimento rapportati alla popolazione normale di 20-30 anni, nell'epoca del picco di massa ossea, l'unità di misura prende il nome di T-score (Figura 1).



La OMS (12) ha quindi convenzionalmente riconosciuto e definito precisi valori soglia (in fondo come accade per ipertensione o diabete):

1. Normale: Un *T-score* compreso fra +1 DS e -1 DS indica una condizione di normalità.

2. Osteopenia: ridotta BMD, espressa da un *T-score* compreso

tra $-1,0$ e $-2,5$ DS. Valori superiori a $-2,5$ si riscontrano per definizione in circa il 99% della popolazione di riferimento (giovani sani).

3. Osteoporosi: bassa BMD, con un *T-score* inferiore a $-2,5$ DS, ossia come riscontrabile nell'1% della popolazione di riferimento.

4. Osteoporosi conclamata: un valore di *T-score* inferiore a $-2,5$ DS, associato alla presenza di una o più fratture da fragilità.

Va tuttavia ricordato che:

- La soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (*T-score* $< -2,5$ SD) è applicabile oggi solo ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA (vedi sotto).

- Si tratta di una diagnosi densitometrica che può tradursi in diagnosi clinica solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale.

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

2. La tomografica computerizzata quantitativa (QCT) consente di misurare oltre che BMC e BMD anche la densità vera (g/cm^3 di tessuto) a livello di substrutture ossee (ad esempio componente trabecolare o corticale) e l'area sezionale.

3. L'indagine ultrasonografica fornisce due indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea. Questi indici (talora combinati in uno cumulativo) sono predittivi del rischio di frattura in donne in menopausa in maniera non inferiore alla DXA (13,14).

Dal momento che l'ultrasonografia non misura direttamente la densità o il contenuto minerale osseo, non può essere usata per la diagnosi dell'osteoporosi secondo i criteri WHO. Un ulteriore limite di questa indagine è la ampia eterogeneità di strumenti che danno valori non correlabili tra loro. Alcuni di questi sono stati recentemente testati contemporaneamente in uno studio policentrico europeo denominato OPUS (15). Da questo studio emerge la buona accuratezza diagnostica delle tecniche ultrasonografiche al calcagno ed alle falangi.

Valore diagnostico di tecnica e sito misurato

Esistono evidenze di I° livello che la DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa (7-9,16-19). Il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea (unità di T score) (vedi tabella 2). Le valutazioni densitometriche a radio, calcagno, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura, anche se ogni sede densitometrica predice meglio il rischio di frattura per la sede misurata. Il sito “total body” ha invece scarso valore diagnostico.

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea. Il sito lombare è tuttavia poco accurato specie dopo i 60 anni per l'interferenza di osteofiti vertebrali, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. La BMD femorale è oggi il test diagnostico di riferimento sia nei giovani che negli anziani.

La BMD femorale misurata con tecnica DXA è oggi il test diagnostico di riferimento sia nei giovani che negli anziani.

Le tecniche ultrasonografiche sono utilizzate per una diagnosi di screening. La tecnica QCT non ha documentazioni adeguate di accuratezza diagnostica, dose di radiazioni e di costi.

Tab. 2 – Accuratezza diagnostica di siti di misurazione della massa ossea per la predizione del rischio di frattura (Meta-analisi di più studi) (20, 21). Il valore esprime l'aumento del rischio relativo (con intervallo di confidenza al 95%) per ogni calo del valore di una deviazione standard (T score).

Siti di misurazione della densità ossea	Tipo di frattura			
	Avambraccio	Femorale	Vertebrale	Tutte
DXA Radio prossimal	1.8(1.5-2.1)	2.1(1.6-2.7)	2.2(1.7-2.6)	1.5(1.3-1.6)
DXA Radio distale	1.7(1.4-2.0)	1.8(1.4-2.2)	1.7(1.4-2.1)	1.4(1.3-1.6)
DXA Femore	1.4(1.4-1.6)	2.6(2.0-3.5)	1.8(1.1-2.7)	1.6(1.4-1.8)
DXA Lombare	1.5(1.3-1.8)	1.0(1.2-2.2)	2.3(1.9-2.8)	1.5(1.4-1.7)
DXA Calcagno	1.6(1.4-1.8)	2.0(1.5-2.7)	2.4(1.8-3.2)	1.5(1.3-1.8)
DXA una di 3	1.6(1.5-1.7)	2.0(1.7-2.4)	2.1(1.9-2.3)	1.5(1.4-1.6)
Ultrasuoni Calcagno		2.2(1.8-2.7)	1.8(1.5-2.2)	1.5(1.4-1.7)

Tab. 3 – Tecniche di misurazione della massa ossea con minimi livelli di evidenza per capacità di valutare il rischio di frattura vertebrale e non-vertebrale e di monitorare una eventuale terapia.

Sito / tecnica	Rischio frattura vertebrale	Rischio frattura non vertebrale	Monitoraggio terapeutico
BMD colonna/DXA	I	I	II
BMD collo femore/DXA	I	I	II
BMD polso/DXA	I	I	II
BMD calcagno/DXA	II	I	II
Ultrasuoni calcagno	II	II	III
Ultrasuoni (altri)	III	III	IV

8.4.1 Criteri di appropriatezza per l'accesso alla densitometria: i "livelli essenziali di assistenza"

La densitometria ossea permette di quantificare in modo accurato e preciso la massa ossea, che costituisce il principale indicatore del rischio di frattura (12, 20). Per questo trova indicazione, oltre che nella valutazione del *rischio da menopausa*, anche nelle patologie metaboliche ossee, restando un ausilio dirimente nella diagnostica delle osteoporosi.

Essa risulta soprattutto utile perchè:

- l'osteoporosi può essere del tutto silente sino alla comparsa della prima complicanza fratturativa;
- i fattori di rischio clinici per ridotta massa ossea non sono sufficientemente sensibili per la diagnosi di osteoporosi o per la sua esclusione;
- per meglio valutare il rischio di frattura e le opportunità terapeutiche, insieme ad altri fattori clinici;
- consente una più specifica valutazione del rischio di nuove fratture anche quando la presenza di fratture per traumi minimi sarebbe genericamente sufficiente per una diagnosi di osteoporosi.

La principale finalità clinica dell'indagine densitometrica è la valutazione del rischio di frattura sia a breve che a lungo termine. Naturalmente è ben comprensibile il desiderio di conoscere i propri

valori densitometrici con ampio anticipo (ad esempio subito dopo la menopausa), ma rimane il fatto che tale esame non può mai rappresentare un esame da prescrivere con caratteristiche d'urgenza.

Esso diventa strettamente indicato solo quando la conoscenza dei valori densitometrici è rilevante nella gestione clinica del paziente (ossia quando si presume si debba eventualmente insistere con una serie di prescrizioni mediche, dalla dieta, alla maggiore attività fisica, con modificate abitudini di vita, accorgimenti per ridurre il rischio di cadute, o addirittura specifici trattamenti medici e riabilitativi).

Al momento non sono disponibili evidenze scientifiche, né stime del rapporto costo/beneficio che giustifichino l'impiego della densitometria come screening generalizzato, per cui essa può trovare indicazione su base individuale solo in presenza di specifiche condizioni cliniche caratterizzate da un rischio aumentato di frattura.

In particolare, per le donne in menopausa, le più recenti revisioni scientifiche basate sulla medicina delle evidenze hanno dimostrato che a partire dai 65 anni di età la prevalenza di osteoporosi e di fratture da fragilità è tale da giustificare in termini di rapporto costo/beneficio la valutazione diagnostica densitometrica anche in assenza di altri fattori di rischio (1,8,22). In pazienti con pregresse fratture da traumi minimi l'indagine densitometrica serve a confermare il dubbio diagnostico di osteoporosi. Del tutto inappropriata è, per altro verso, la richiesta di densitometria solo per sintomatologia algica diffusa, e/o con segni e sintomi attribuibili ad artrosi, rachialgia o lombosciatalgia, in assenza di fattori di rischio per osteoporosi.

Nelle donne dopo i 65 anni, la prevalenza di osteoporosi e di fratture di fragilità è tale da giustificare la densitometria anche in assenza di altri fattori di rischio.

8.4.2 Follow up diagnostico terapeutico nell'ambito dei LEA

Tenuto conto della precisione diagnostica delle varie tecniche (ovvero CV% e "cambiamento minimo rilevabile" o "Least

Una valutazione delle variazioni della massa ossea è generalmente giustificato solo dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno.

Detectable change”), la ripetizione di esami densitometrici è giustificata di regola non prima di 18 mesi e solo se la conoscenza delle variazioni di massa ossea serve a modificare le decisioni cliniche sul singolo paziente. L’intervallo di tempo può essere più breve, comunque non inferiore a 12 mesi, in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (terapia cortico-steroidica ad alte dosi, neoplasie maligne iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione).

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l’efficacia di alcune terapie, sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell’1-6% all’anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto “least-detectable change” (LTD) ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile

L’indagine US non può essere usata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri WHO. Tuttavia la buona accuratezza diagnostica delle misurazioni al calcagno e alle falangi, ed i bassi costi, ne raccomandano l’utilizzo per uno screening di I livello.

all’errore della misura. Il LTD può variare a seconda di sito e tecnica dal 2 al 4% per cui un controllo dell’indagine è generalmente giustificato solo dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno.

Anche se alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento dei parametri ultrasonografici, in particolare del calcagno, in pazienti trattati con farmaci antiriassorbitori, non esiste a tutt’oggi la possibilità di raccomandare l’ultrasonografia ossea per il monitoraggio terapeutico del singolo individuo. L’indagine ultrasonografica per i suoi bassi costi può essere raccomandata per uno screening di primo livello.

Criteria generali di appropriatezza per l'accesso alla densitometria secondo una commissione istituita presso il Ministero della Salute

1. Per donne e uomini di ogni età solo in presenza di:

- a. Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali **(Livello Ia)**
- b. Riscontro radiologico suggestivo di osteoporosi **(Livello Ia)**
- c. Terapie croniche (attuata o previste)
 - Cortico-steroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie ≥ 5 mg/die di equivalente prednisone) **(Livello Ia)**
 - Levotiroxina (a dosi soppressive) **(Livello Ia)**
 - Antiepilettici **(Livello Ia)**
 - Anticoagulanti (eparina) **(Livello Ia)**
 - Immunosoppressori **(Livello Ia)**
 - Antiretrovirali **(Livello II)**
 - Sali di litio **(Livello II)**
 - Agonisti del GnRH **(Livello Ia)**
 - Chemioterapia **(Livello II)**
 - Radioterapia **(Livello II)**
- d. Patologie associate ad 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) **(Livello I)**
 - Rachitismo **(Livello Ia)**
 - Sindromi da denutrizione **(Livello 2)**
 - Celiachia e sindromi da malassorbimento, malattie infiammatorie intestinali croniche severe, epatopatie croniche colestatiche **(Livello Ia)**

- Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica **(Livello Ia)**
- Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, mastocitosi) **(Livello Ia)**
- Reumatismi infiammatori cronici (artrite reumatoide e patologie reumatiche correlate), connettiviti sistemiche **(Livello Ia)**
- Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico **(Livello Ia)**
- Trapianto d'organo **(Livello Ia)**
- Allettamento e immobilizzazioni prolungate (>3 mesi) **(Livello Ia)**
- Paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale **(Livello Ia)**

2. Limitatamente a donne in menopausa:

- Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni **(Livello Ia)**
- Menopausa prima di 45 anni **(Livello Ia)**
- Magrezza: indice di massa corporea < 19 kg/m² **(Livello Ia)**

3. Per le donne in menopausa la coesistenza di altri fattori di rischio:

- Età superiore a 65 anni **(Livello Ia)**
- Anamnesi familiare per severa osteoporosi **(Livello 2)**
- Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale **(Livello 2)**
- Inadeguato apporto di calcio **(Livello Ia)**
- Carenza di vitamina D **(Livello Ia)**
- Fumo > 20 sigarette **(Livello 2)**
- Abuso alcolico (>60 g/die di alcool) **(Livello 2)**

4. Per gli uomini di età superiore a 60 anni la coesistenza di altri (3 o più) fattori di rischio

- Anamnesi familiare per severa osteoporosi **(Livello 2)**
- Magrezza (indice di massa corporea $< 19 \text{Kg/m}^2$) **(Livello 2)**
- Inadeguato apporto di calcio **(Livello 2)**
- Carenza di vitamina D **(Livello 1a)**
- Fumo >20 sigarette **(Livello 2)**
- Abuso alcolico (>60 g/die di alcool) **(Livello 2)**

Il follow-up diagnostico e terapeutico

La ripetizione di esami densitometrici è giustificata di regola non prima di 18 mesi e solo se la conoscenza delle variazioni di massa ossea serve a modificare le decisioni cliniche sul singolo paziente. L'intervallo di tempo può essere più breve, comunque non inferiore a 12 mesi, in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (ad esempio, terapia cortico-steroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata).

8.5 Le osteoporosi secondarie

L'osteoporosi postmenopausale e quella senile vanno sempre distinte dalle forme secondarie di osteoporosi. Le condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi sono:

- ◆ **Malattie endocrine:**
 - Ipogonadismo
 - Ipercortisolismo
 - Iperparatiroidismo
 - Ipertiroidismo
 - Iperprolattinemia
 - Diabete mellito tipo I
 - Acromegalia
 - Deficit GH
- ◆ **Malattie ematologiche:**
 - Malattie mielo e linfoproliferative
 - Mieloma multiplo
 - Mastocitosi sistemica
 - Talassemia
- ◆ **Malattie apparato gastro-enterico:**
 - Malattie croniche epatiche
 - Morbo celiaco
 - Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
 - Gastrectomia
 - Intolleranza al lattosio
 - Malassorbimento intestinale
 - Insufficienza pancreatica
- ◆ **Malattie reumatiche:**
 - Artrite reumatoide
 - LES
 - Spondilite anchilosante
 - Artrite psoriasica
 - Sclerodermia
- ◆ **Malattie renali:**

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

Particolare rilievo tra le forme secondarie di osteoporosi assume per gravità e frequenza quella da terapia protratta con glucocorticoidi.

La osteoporosi da terapia protratta con glucocorticoidi (GLC) è particolarmente rapida, dose-dipendente ed influenzata dalla malattia di base e dall'età. Circa 1/3 dei pazienti trattati con corticosteroidi sviluppa fratture da fragilità dopo 5 anni di trattamento. Il rischio di frattura è considerevolmente più elevato (sino a 20 volte) di quanto atteso dai valori densitometrici.

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

Apparentemente anche dosi modeste si associano ad aumentato

rischio di frattura. Tuttavia il trattamento farmacologico è da raccomandare solo per dosi giornaliere > 5 mg di prednisone (o equivalenti) in donne o uomini di età superiore a 50 anni.

8.6 Diagnosi biumorale differenziale

Nei pazienti con una osteoporosi non spiegata dai fattori di rischio individuali va sempre ricercata la probabile secondarietà dell'osteoporosi. Nella maggior parte dei casi l'anamnesi e l'esame obiettivo indirizzano le procedure diagnostiche da eseguire. È possibile tuttavia che l'osteoporosi rappresenti l'unica manifestazione di una malattia come il mieloma multiplo o altre malattie maligne, l'iperparatiroidismo primitivo, l'ipertiroidismo specie nell'anziano, l'insufficienza renale, sindromi da malassorbimento, ipercalciuria idiopatica, ipogonadismo maschile, Morbo di Cushing.

Una valutazione ematochimica è raccomandata nei pazienti con una osteoporosi, o anche con solo una forma di osteopenia molto superiori a quanto atteso per l'età. Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi perchè consente di individuare forme secondarie di osteoporosi (non postmenopausale o senile) e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico.

La normalità dei seguenti semplici esami biumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie

Esami di I Livello

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

Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche:

Esami di II Livello

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

*I markers specifici del turnover osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in markers della neoformazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I) ed in markers di riassorbimento osseo (idrossiprolina, piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I).

Un incremento dei marker del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità suggerisce che il paziente sta perdendo osso in modo significativo (23, 24). In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in postmenopausa, i marker del turnover osseo sembrano essere utili per la stima del rischio di frattura **[Livello III]** (25, 26). Ulteriori studi che utilizzino come end-point l'evento fratturativo sono necessari per confermare l'utilità di questi marker nei singoli pazienti. I marker del turnover osseo possono avere un ruolo futuro nella valutazione clinica del trattamento dell'osteoporosi.

In studi di popolazione, la combinazione di ridotti valori di BMD con elevati livelli dei marker del turnover può fornire una indicazione superiore rispetto alla singola misura della densitometria ossea o dei marker del turnover. **(Livello III)**. I markers del turnover osseo sono stati proposti per monitorare l'effetto di farmaci anti-riassorbitivi (27), ma il reale vantaggio clinico di questo uso rimane ipotetico.

I tipici utilizzi dei markers (valutazione del rischio di frattura e monitoraggio terapeutico) sono condizionati dalla loro ampia variabili-

I marker del turnover scheletrico non dovrebbero essere ancora utilizzati per una valutazione clinica routinaria.

tà di dosaggio e biologica. Al momento i markers del turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria.

8.7 Prevenzione e Trattamento dell'Osteoporosi post-menopausale e senile

Ai fini dell'osteoporosi la **prevenzione** consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la perdita di massa ossea in soggetti ancora a basso rischio di frattura. Gli obiettivi di un programma di prevenzione sono: 1. Ottimizzare il picco di massa ossea; 2. Prevenire la perdita di massa e struttura ossea, entrambi da realizzare senza correre rischi significativi di reazioni avverse o di pesanti effetti collaterali. Per questi obiettivi la prevenzione può durare molto a lungo e può trovare impiego anche in soggetti in buone condizioni.

Per **trattamento** si intende l'insieme dei provvedimenti rivolti a soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura. I provvedimenti non farmacologici offrono quasi sempre vantaggi sullo stato di salute generale, soprattutto per l'essere solitamente esenti da effetti collaterali o da rischi iatrogeni. Spesso tuttavia richiedono un livello di attenzione e di disponibilità che non li rendono facilmente applicabili ed universalmente

La prevenzione dell'osteoporosi deve basarsi in primo luogo sulla correzione dei fattori di rischio modificabili. L'utilizzo di farmaci specifici è raramente giustificato in "prevenzione".

seguiti. L'utilizzo di farmaci viene oggi riservato quasi esclusivamente a pazienti ad elevato rischio di frattura (trattamento). In aggiunta è da considerare che, nel caso di osteoporosi, può essere utile seguire una strategia che consenta di prevenire il rischio di frattura, amplificato proprio dalla condizione osteoporotica, ad esempio rendendo meno elevato il rischio di traumi e di cadute.

8.7.1 Modifiche dello stile di vita e correzione dei fattori di rischio

Le abitudini elencate sono ritenute fattori di rischio.

- Magrezza (peso <57 kg)
- Fumo

- Moderata sedentarietà
- Uso-abuso alcolico
- Eccessivo apporto di sale

Malgrado manchino o derivino soltanto da studi retrospettivi (**Livello IV**) le dimostrazioni di un concreto beneficio dal superamento di queste *cattive abitudini* alla loro eliminazione può essere assegnato un grado di **Raccomandazione A**.

8.7.2 *Provvedimenti dietetico-nutrizionali*

Apporto dietetico di Calcio e Vitamina D.

L'introito medio giornaliero di calcio, nella popolazione italiana, risulta mediamente insufficiente, specie in età senile, anche per ridotte capacità di assorbimento. Ancora più significativa, dopo i 60 aa, l'incidenza di ipovitaminosi D (28,29). A queste carenze alimentari viene ascritto un largo eccesso di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbidità generale. (**Livello I**) La documentazione di efficacia legata ad un aumento dell'apporto dietetico di calcio o di vitamina D (prevalentemente con l'esposizione solare) è legata a studi osservazionali non controllati, per la difficoltà di quantificare correttamente gli interventi. Bisogna inoltre convenire che, di fronte ad una spiccata carenza di questi elementi, diventa più facile prescrivere dei supplementi che modificare l'alimentazione. È infatti spesso impossibile incoraggiare diete ricche di grassi animali, pericolose per altri versi, o una maggiore esposizione al sole.

L'introito quotidiano di calcio è mediamente insufficiente, specie in età senile (supplementazione consigliata 500-1000 mg/die). Più drammatica è l'incidenza di ipovitaminosi D oltre la sesta decade di vita (supplementazione consigliata da 400 U/die a 400.000 U ogni 1-6 mesi).

8.7.3 *L'attività fisica*

Periodi anche brevi di immobilizzazione sono particolarmente deleteri per la massa ossea. Più incerto appare il ruolo di un programma di attività fisica sulla prevenzione dell'osteoporosi. L'impatto di tali programmi appare variare in funzione della frequenza, durata, intensità del programma, dell'età di inizio. Le diver-

se possibili forme di attività fisica rientrano in due categorie:

1. attività d'impatto o comportanti carico (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica);
2. attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

Nei casi nei quali è stato osservato un beneficio, questi appariva comunque limitato alla sede scheletrica sottoposta a carico (30,31).

In ragazzi prepuberi o in giovani adulti solo gli esercizi che comportano carico scheletrico risultano efficaci (**Livello II**). Al momento non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria, né secondaria.

In donne in postmenopausa il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (**Livello I**). L'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (**Livello I**).

Sono disponibili solo studi epidemiologici di connessione tra attività fisica e minor rischio di frattura.

Lo svolgere un minimo di attività fisica (camminare > 30 minuti al dì) pur non avendo alcun supporto scientifico di efficacia in termini di massa ossea, appare condivisibile per l'effetto sul rischio di caduta e per quello indiretto sui livelli di vitamina D.

8.7.4 Interventi sul rischio di caduta

L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (32) (**Livello 1**) che di traumi correlati (**Livello III**). Un impatto positivo hanno anche test di valutazione individuale delle condizioni di rischio di caduta associati a raccomandazioni sulla loro prevenzione. (**Livello III**) Ad esempio il minor uso di psicofarmaci si è associato ad una diminuzione del rischio di cadute (33). Una strategia di prevenzione delle cadute in soggetti anziani che includa un adeguato apporto di vitamina D, esercizi fisici ed educazione sui rischi domestici è altamente raccomandabile. (**Forza Raccomandazione A**)

Una strategia alternativa o meglio integrativa per ridurre il rischio di frattura è quella di attenuare l'energia traumatica sul segmento scheletrico, ad es. utilizzando imbottiture per i glutei. L'uso di questi protettori ha dato risultati non univoci (34,35) per cui per ora il loro impiego è consigliato solo in casi specifici (altissimo rischio di caduta e di frattura osteoporotica).

Trattamento Farmacologico

8.7.5 La soglia di intervento farmacologico

Mentre i provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) vanno fortemente raccomandati a tutti, l'utilizzo di farmaci specifici, sia in prevenzione che in terapia, deve tener conto di possibili effetti collaterali e di costi eventuali, specie quando si disegnino strategie rivolte ad interi segmenti di popolazione.

I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) vanno fortemente raccomandati a tutti.

Un primo concetto importante riguarda la differenza fra farmaci utilizzabili in prevenzione e farmaci in terapia. Ciò che più differenzia le valutazioni di opportunità o di vantaggiosità risiedono nella diversa visuale nella quale ci si pone: nel caso della prevenzione qualsiasi effetto collaterale, qualsiasi rischio aggiuntivo, viene sopportato malissimo. Uno stesso farmaco, nell'ambito di una terapia acuta, può risultare adeguato e vantaggioso, malgrado comporti una certa pericolosità; ed essere invece del tutto sconsigliabile, proprio per il rischio iatrogeno, in prevenzione.

Una seconda considerazione riguarda il costo sanitario che si può avere per prevenzioni e/o terapie che riguardino interi segmenti di popolazione. Ciò spiega le note che accompagnano alcuni farmaci e che ne garantiscono la gratuità. Ai farmaci specifici per l'osteoporosi è attribuita la nota 79, che li riconosce di *classe A* limitatamente alle seguenti indicazioni: “*profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausa in donne con pregresse fratture vertebrali o*

del femore non dovute a traumi efficienti". In termini di *farmaco-economia* la nota identifica una categoria di pazienti ad elevato rischio di frattura. In pazienti con una pregressa frattura osteoporotica il rischio di una nuova frattura aumenta di 5 volte ed è di circa il 5-15 % all'anno in relazione all'età. I farmaci della nota 79 riducono il rischio di frattura di circa il 50% per cui è necessario trattare circa 10-30 pazienti per un anno per prevenire una frattura [*il cosiddetto Number Needed to Treat (NNT)*]. Ove si trattasse una popolazione con un rischio di frattura dello 0.5% all'anno il NNT salirebbe a 400, probabilmente superiore al *Number Needed to Harm (NNH)* (ovvero il numero di pazienti da trattare perché si riveli un grave effetto collaterale farmaco-correlato).

Pertanto se la nota 79 appare ben motivata e coerente anche con concetti di razionalizzazione della spesa sanitaria, essa può apparire eccessivamente restrittiva per il concedere la gratuità dei farmaci anti-osteoporosi solo quando si siano già verificate delle fratture da osteoporosi, e non prima che si abbiano a manifestare.

Molte linee guida hanno cercato di identificare la soglia di intervento "farmacologico" sulla base di valori densitometrici (ad esempio T-score -2.5). Tale valore tuttavia non risulta sempre adeguato: un valore di -2.5, che per definizione dovrebbe essere discriminante fra *fisiologico e patologico*, può risultare esagerato per una donna di novant'anni o comunque in una donna con una attesa di vita molto ridotta. Nel breve termine può essere considerato eccessivamente aggressivo anche in una donna di 50 nella quale il rischio immediato di frattura con un T-score di -2,5 è ancora molto basso (a parità di T-score il rischio di frattura aumenta con l'avanzare dell'età). In realtà un approccio basato solo su quel discrimine appare piuttosto limitato dal tener conto solo del rischio "attuale" di frattura piuttosto che del "life-time risk" ossia del rischio prevedibile nell'intera esistenza, o comunque in un arco di tempo realistico (ad esempio 10 anni): è proprio alla luce di questa *proiezione del rischio* che il peso di risultati densitometrici equivalenti può apparire diverso da caso a caso.

In generale l'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni supera il 20-30%. Condizioni di rischio di questa entità sono quelle associate a precedenti fratture

osteoporotiche (vedi nota 79) ma anche alla terapia cortisonica (almeno per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti assunti per più di tre mesi in persone di età > 50 anni) (vedi nuova nota 79 a Novembre 2004). In questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici.

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

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

Oggi, in analogia con il rischio cardiovascolare l'approccio ritenuto clinicamente più valido è rappresentato dallo sviluppo di tabelle di rischio. Attualmente sono disponibili solo quelle stimate su dati svedesi (36) che tengono conto solo di BMD femorale ed età (vedi come esempio la tabella 4).

In un prossimo futuro saranno sviluppate tabelle più complesse che terranno conto di fattori di rischio aggiuntivi come peso, fumo, rischio di cadute, ecc. È inoltre augurabile che venga attuata una validazione di queste tabelle di rischio per la popolazione italiana.

Tab. 4 – Percentuale di rischio a 10 anni, nella popolazione svedese, per qualsiasi tipo di frattura osteoporotica calcolato in base alla BMD femorale (T-score) ed all'età della paziente.

Età (anni)	T score (collo femore)									
	1	0.5	0	-0.5	-1	-1,5	-2	-2,5	-3	-4
<i>Rischio a 10 anni di ogni tipo di frattura osteoporotica (%)</i>										
45	1.8	2.3	2.8	3.5	4.3	5.4	6.6	8.1	10.0	15.0
50	2.4	3.0	3.8	4.7	5.9	7.4	9.2	11.3	14.1	21.3
55	2.6	3.3	4.1	5.3	6.7	8.5	10.7	13.4	16.8	26.0
60	3.2	4.1	5.1	6.5	8.2	10.4	13.0	16.2	20.2	30.6
65	4.0	5.0	6.3	8.0	10.0	12.6	15.6	19.3	23.9	35.5
70	4.3	5.5	7.1	9.0	11.5	14.6	18.3	22.8	28.4	42.3
75	4.2	5.4	7.0	9.1	11.8	15.2	19.4	24.5	30.8	46.2
80	4.6	6.0	7.7	9.9	12.7	16.2	20.5	25.6	31.8	46.4
85	4.5	5.8	7.4	9.4	12.0	15.3	19.1	23.8	29.4	42.7

Queste tabelle di rischio debbono essere utilizzate in maniera flessibile tenendo conto di una serie di fattori:

1. Valutazione individuale. Un rischio di frattura a 10 anni del 10% ha un significato enormemente diverso per una persona in perfetta salute di 50 anni e per un'altra con altri gravi problemi di salute.

2. Valutazione soggettiva. Contrariamente al rischio di cancro o di infarto il rischio di frattura può venir percepito da taluni, se non molto elevato, come accettabile.

3. Farmaco proposto. La soglia di intervento farmacologica è più facilmente valutabile per farmaci che agiscono solo sull'osso come bisfosfonati, PTH o, in prossimo futuro, lo stronzio ranelato. La soglia meno conservatrice è intuitivamente quella in cui il rischio di frattura è superiore per incidenza e gravità a quello di effetti collaterali a lungo termine. Ad esempio la soglia di intervento per farmaci come la terapia ormonale sostitutiva (HRT) o i SERMs diventa più complessa tenendo conto di una serie di effetti extra-scheletrici sia in positivo che in negativo.

Farmaci Utilizzati per la Prevenzione e/o Terapia dell'Osteoporosi

8.7.6 Supplementi di calcio e vitamina D

Supplementi con calcio e vitamina D sono in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura (37-39). La loro efficacia è

La supplementazione con calcio è controindicata nelle condizioni associate a rischio di ipercalcemia e nelle ipercalcemie idiopatiche. Cautela in caso di terapia con tiazidici o in presenza di insufficienza renale.

proporzionale alla gravità e frequenza di carenze alimentari tra la popolazione trattata. In Italia la supplementazione con vitamina D si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani. (Adami et al 2004 in stampa) **(Livello I; Forza Raccomandazione grado A)** Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in generale tra 500 e 1000 mg/die).

La supplementazione con calcio (specie se si superano i 1000

mg/die) è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia (es. iperparatiridismo primitivo, granulomatosi croniche, insufficienza cortico-surrenale, ipotiroidismo) e nelle ipercalciurie idiopatiche. Qualche cautela va anche osservata in caso di terapia concomitante con tiazidici o in presenza di insufficienza renale.

La supplementazione con 1000mg / die di Calcio e 500 UI di vitamina D è in grado di prevenire la perdita di densità minerale ossea da glucocorticoidi. **(Livello II)**

L' "intervallo terapeutico" per la vitamina D è molto ampio e questa vitamina può essere anche somministrata in boli. La posologia varia tra 400 U/die a 400.000 U ogni 1-12 mesi.

La supplementazione con vitamina D è utile anche in prevenzione primaria tra gli anziani specie oltre i 75 anni. **(Livello I)**

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

In tutti i trials terapeutici condotti sinora sulla attività anti-fratturativa (bisfosfonati, SERMS, PTH, stronzio) sia ai pazienti trattati con placebo che quelli in trattamento attivo veniva raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

Al momento quindi non è noto l'effetto terapeutico di farmaci per l'osteoporosi in condizioni di inadeguato apporto di calcio e vitamina D.

8.7.7 Bisfosfonati

Sono composti sintetici che, assorbiti dal tratto gastro-intestinale (dallo 0.5 al 510%), sono in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Tutti i bisfosfonati sviluppati sinora per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il *turnover* osseo con incrementi proporzionali della den-

Alendronato e risedronato aumentano la densità ossea vertebrale in 3 anni del 10-6% rispettivamente. Entrambi riducono le fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) del 40-50% in 3 anni. Sono i farmaci di I scelta nelle donne in menopausa con osteoporosi ed elevato rischio di frattura.

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

L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni del 10 - 6% rispettivamente. Entrambi hanno un'ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) ridotte di circa il 40-50% in 3 anni (40-44) Sono i farmaci di prima scelta nelle donne in menopausa con osteoporosi ed elevato rischio di frattura.

(**Livello I**) Il *risedronato* e l'*alendronato* si sono confermati efficaci anche nel ridurre le fratture vertebrali nell'osteoporosi cortisonica. (**Livello II**) L'*alendronato* è l'unica molecola studiata nel trattamento dell'osteoporosi maschile e si è dimostrata in grado di aumentare in maniera significativa la densità ossea riducendo, al contempo, l'incidenza di fratture vertebrali. (**Livello II**)

Etidronato e clodronato rappresentano farmaci di II scelta utilizzati specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

L'etidronato ed il clodronato nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale. (**Livello I**)

L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata in studi non conclusivi (45, 46) e limitatamente alle fratture vertebrali. La dose ottimale o non è mai stata adeguatamente studiata (clodronato) o è sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea (etidronato) (47). *Etidronato* e *clodronato* rappresentano quindi farmaci di *seconda scelta* che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

Il *neridronato* è l'unico farmaco approvato per il trattamento della osteogenesi imperfetta (48).

8.7.8 Altri farmaci

Altri farmaci che hanno documentazioni dirette o indirette di efficacia sulla massa ossea includono: **calcitonina** (sia parenterale che per spray nasale), **ipriflavone**, **fluoruri** (49), **diuretici tiazidici**, **calcitriolo**. I fitoestrogeni sono talora utilizzati per il controllo dei sintomi menopausali. Nell'unico studio randomizzato e controllato essi si sono dimostrati del tutto inefficaci a prevenire la perdita di osso postmenopausale (50). Lo stronzio ranelato sembra agire sia stimolando la neoformazione che riducendo il riassorbimento osseo. In uno studio di grandi dimensioni tale terapia ha ridotto significativamente il rischio di fratture vertebrali (51); un altro studio è in corso per valutare l'effetto sulle fratture non vertebrali.

Sulla base dei dati oggi disponibili nessuno di questi farmaci può essere raccomandato per il trattamento dell'osteoporosi.

8.7.9 Paratormone (PTH)

Il frammento 1-34 del paratormone (teriparatide) è in commercio in Italia dalla fine del 2004 e registrato presso l'EMA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa. Si tratta del *primo* farmaco in grado di *stimolare direttamente* la neoformazione ossea osteoblastica.

La terapia con teriparatide determina i maggiori incrementi della massa ossea trabecolare, mentre l'effetto sull'osso corticale è paragonabile a quello dei bisfosfonati. È in grado di ridurre drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. (52) **(Livello I)** Per il suo elevato costo questa terapia sarà riservata ai pazienti a più elevato rischio e "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM, bisfosfonati). La nota aggiuntiva ne limita la distribuzione a carico del SSN solo per pazienti in terapia da più di un anno con alendronato o risedronato o raloxifene in nota 79 e che vanno incontro ad una nuova frattura osteoporotica (vertebre o femore).

Il *paratormone* riduce drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Va riservato ai pazienti a più elevato rischio o "non responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM o bisfosfonati).

Tab. 5 – Tabella sinottica di livello di evidenza per Bisfosfonati

Bisfosfonati: livelli di evidenza				
Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx-vert	Fx-non vert	Fx-femorali
Alendronato	I	I	I	I
Risendronato	I	I	II	II
Etidronato	I	II	IV	IV
Clodronato	II	III	IV	IV

Tabella sinottica di Forza Raccomandazione per prevenzione e/o terapia

Grado di raccomandazione per la terapia		
	Donne prevenzione	Donne terapia
Alendronato	A	A
Risendronato	A	A
Etidronato	A	B
Clodronato	B	B
Paratormone	/	A

8.7.10 Terapia ormonale sostitutiva

La HRT è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale ed è efficace nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore)

Gli ormoni ovarici femminili (estradiolo in particolare) inibiscono il turnover osseo. Durante il climaterio, la riduzione di tali ormoni determina un aumento del rimodellamento dello scheletro, che, associato ad una ridotta capacità ricostruttiva, esita in una accelerazione della perdita ossea. La somministrazione di estrogeni in donne postmenopausali è in grado non solo di prevenire la perdita ossea postmenopausale, ma anche di indurre un aumento della densità ossea in tutte le sedi scheletriche valutate (3-8%) (53). Tale effetto non si limita ai primi anni dopo la menopausa, ma si

osserva ad ogni età postmenopausale. Questo trattamento, comunemente definito come terapia ormonale sostitutiva (HRT), comprende vari regimi, che si diversificano per composto utilizzato (estrogeni coniugati, estradiolo, composti sintetici), via di somministrazione (orale, transdermica, gel, crema, spray) e associazione o meno con progestinici (assunti in modo ciclico o continuativo). La dose ottimale per gli estrogeni coniugati (Premarin) è di 0.625 mg/die (o l'equivalente con altri composti), ma anche una dose inferiore è in grado di produrre effetti positivi sullo scheletro (54). La HRT è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea (**Livello I**) e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni). (**Livello V**) È anche efficace nella prevenzione delle fratture (55, 56). (**Livello I**) La sospensione del trattamento porta a una perdita ossea accelerata (57). L'effetto positivo sul rischio di frattura, ipotizzato da numerosi studi osservazionali, è stato recentemente documentato da uno studio randomizzato e controllato di grandi dimensioni, il *Women's Health Initiative Study* (WHI), in donne a moderato rischio di frattura. Il trattamento ormonale riduceva significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, incluse quelle di femore (55). Ha il vantaggio, per donne che hanno anche gravi sintomi vasomotori, da menopausa, di essere il farmaco più efficace per controllarli.

Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, e la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettile, il trial WHI ha dimostrato che l'HRT, con estrogeni e progestinici, in donne con una età relativamente avanzata aumenta significativamente il rischio di carcinoma della mammella (+0,08%/anno di trattamento), ictus (+0,08%/anno di trattamento), cardiopatia ischemica (+0,07%/anno di trattamento), ed eventi tromboembolici (v.o.), con un rapporto rischio/beneficio considerato sfavorevole. Risultati sovrapponibili sono stati osservati anche in altri studi epidemiologici di grandi dimensioni. Questi dati hanno indotto le autorità europee ad eliminare l'indica-

A seguito dei risultati dello studio WHI, l'EMA vieta l'HRT in donne senza sintomi menopausali, esclusivamente in funzione del rischio osteoporotico, ma esso rimane uno dei fattori di cui tenere conto nella valutazione individuale sui vantaggi e svantaggi dell'HRT.

zione “prevenzione e trattamento dell’osteoporosi” dal foglietto illustrativo dei farmaci per HRT. Le Agenzie governative hanno quindi esteso ad ogni donna in menopausa le conclusioni tratte dallo studio effettuato su donne con una età media di 63,5 anni. È in realtà verosimile, anche se non dimostrato, che i rischi soprattutto cardiovascolari siano nettamente più bassi in donne trattate con HRT ad età inferiori. All’inizio del 2004 è stato interrotto anche il braccio dello studio WHI, condotto nelle donne isterectomizzate trattate con soli estrogeni, perché, pur non avendo evidenziato un aumento significativo di tumore della mammella, ha però trovato lo stesso aumento del rischio di ictus del braccio condotto con EPT, non accettabile per una terapia di tipo preventivo. Anche questo studio conferma la diminuzione significativa del rischio di frattura anche con il trattamento con soli estrogeni orali.

In questa prospettiva, la dichiarazione rilasciata dall’EMA, (con conseguente adeguamento dei “foglietti illustrativi”) secondo cui la terapia estrogenica o estro-progestinica, non debba più essere considerata come di *prima scelta* per la terapia dell’osteoporosi in donne di 50 o più anni deve essere correttamente interpretata. Essa impone infatti il divieto di prescrivere l’HRT in donne che non presentano sintomi menopausali, nella quali dunque la prescrizione avverrebbe esclusivamente in funzione del rischio osteoporotico, senza tuttavia escludere che il vantaggio da HRT nella prevenzione e/o terapia dell’osteoporosi rimane uno dei fattori di cui tenere conto nella valutazione individuale dei rischi/benefici.

L’HRT rispetto ad altri farmaci offre il vantaggio di poter intervenire in maniera realistica per la “prevenzione” (ossia in donne a rischio di osteoporosi anche se ancora a basso rischio di frattura). Ad esempio l’utilizzo di bisfosfonati in una simile condizione è considerato irrealistico sotto vari punti di vista. Per donne molto giovani, con età inferiore ai 50 anni, la ET o la EPT (a seconda che siano isterectomizzate o meno), anche fino al 51° compleanno può essere considerata fisiologica e quindi di prima scelta anche in funzione della prevenzione dell’osteoporosi, malgrado l’assenza di dati sul profilo di sicurezza dell’HRT per questa età.

Il tibolone (vedi anche capitolo: I sintomi) come l’HRT, oltre al

controllo dei sintomi (**Livello I, Forza Raccomandazione A**), si è dimostrato efficace nella prevenzione della perdita di massa ossea in donne in postmenopausa (**Livello I**), ma non vi sono dati circa la riduzione del rischio di frattura. Il tibolone inoltre sembra aumentare il rischio di neoplasie mammarie in maniera non dissimile dalla HRT, e potrebbe comportarsi in modo analogo anche circa il rischio cardiovascolare, sul quale ancora non vi sono evidenze.

In conclusione i risultati degli studi clinici confermano che:

- L'HRT è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea (**Livello I**) e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni). (**Livello V**)
- L'HRT è efficace nella prevenzione delle fratture (**Livello I**) ma per la necessità a questo riguardo di condurre terapie di lunga durata non può rappresentare per ragioni di "safety" una opzione per il trattamento dell'osteoporosi.

RACCOMANDAZIONI GENERALI

L'HRT rappresenta per molte donne un ausilio di grande valore per il controllo dei sintomi legati alla menopausa. La sua prescrizione in funzione solo del rischio osteoporotico è oggi "fuori indicazione". Nella pratica clinica, tuttavia, il rischio osteoporotico può essere messo nel bilancio vantaggi-svantaggi per il trattamento sintomatico dei disturbi menopausali con HRT.

8.7.11 Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico (SERM)

Il raloxifene è un farmaco di prima scelta in donne ad alto rischio di frattura vertebrale per i suoi potenziali vantaggi su rischio di neoplasia mammaria e su assetto lipidico

(Forza Raccomandazione A).

Il raloxifene non è indicato nelle donne a rischio di frattura di femore o tromboembolismo venoso (in generale in donne anziane).

I SERM sono composti sintetici in grado di legarsi ai recettori differenzialmente ai recettori *alfa* e *beta* per gli estrogeni, producendo effetti di stimolo sul tessuto osseo e non producendo stimoli significativi sul tessuto mammario e sull'apparato genito-urinario. In commercio sono disponibili due SERM, il **tamoxifene** ed il **raloxifene**, mentre si attende la messa a punto e la sperimentazione di numerosi altri composti. Il **tamoxifene** ha effetti ossei, ma non è stato studiato adeguatamente per il trattamento dell'osteoporosi. L'unico SERM attualmente approvato per prevenzione e trattamento dell'osteoporosi è il **raloxifene**. Si è dimostrato che previene la perdita ossea dei primi anni dopo la menopausa ed anzi determina un incremento del 2-3% della densità ossea in donne con osteoporosi. L'efficacia antifratturativa del **raloxifene** è stata valutata in uno studio di grandi dimensioni (MORE) (59) : dopo 3 anni, alla dose di 60 mg/die, ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%) sia nelle donne senza precedenti fratture (-50%). Nello studio MORE non emerge una ridotta incidenza di fratture extra-vertebrali, che, peraltro, non rappresentavano uno degli obiettivi dello studio. Il *raloxifene* dunque è in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi postmenopausale (**Livello D**), ma non è finora risultato in grado di prevenire le fratture extra-vertebrali. Nello studio si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di carcinoma della mammella invasivo, e dati preliminari fanno ipotizzare una possibile minore incidenza, rispetto all'HRT, di eventi cardiovascolari. La somministrazione di SERM può amplificare i disturbi vasomotori e la secchezza vaginale ed associarsi a crampi agli arti inferiori. Il **raloxifene**, al pari dell'HRT si associa ad aumentato rischio relativo di eventi tromboembolici.

Tab. 6 – Tabella riassuntiva per la terapia ormonale sostitutiva e raloxifene

Livelli di evidenza				
Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	Massa ossea	Fratt. vertebrali	Fratt. non vertebrali	Fratt. femorali
Terapia ormonale sostitutiva	1	1	1	1
Raloxifene	1	1	–	–

Bibliografia

1. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.* Am J Med. 1993; 94: 646-50.
2. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy.* NIH Consensus Statement 2000 March 27-29; 17: 1-45.
3. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. *The diagnosis of osteoporosis.* J Bone Miner Res. 1994; 9: 1137-41.
4. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. *Prospective: How many women have osteoporosis?* J Bone Miner Res 1992; 7: 1005-1010.
5. Adami S and Kanis JA. *Perspectives: Assessment of involuntional bone loss: methodological and conceptual problems.* J Bone Mineral Research 10: 511-517, 1995.
6. Parfitt AM. *Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implication for the understanding of osteoporosis.* In: Marcus et al Eds., Osteoporosis 2nd Edition. San Diego, CA: Accademic; 433-447, 2001.
7. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. *Appendicular bone density and age predict hip fracture in women.* JAMA 1990; 263: 665-668.
8. Cummings SR, Black D. *Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women. A review of findings from prospective studies.* Am J Med 1995; 98 (suppl 2A) 2-24.
9. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. *Risk factors for hip fracture in white women.* N Engl J Med 1995; 332: 767-773.
10. Riggs BL & Melton LJ. *Medical progress: Involuntional osteoporosis.* N Engl J Med 1986; 314: 1676-1686.
11. Kanis JA. *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk.* Lancet 359: 1929-35, 2002.
12. WHO Study Group. *Assessment of fracture risk and its application*

to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva: World Health Organization, 1994.

13. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. *Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study*. Lancet 1996; 348-514.

14. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al *Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 1997; 157:629-34.

15. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, et al. *Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study*. J Bone Min Res 2004, vol 19; 5: 782-793.

16. Black DM, Cummings SR, Melton LJ III. *Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture*. J Bone Miner Res. 1992; 7: 639-646.

17. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, et al. *Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study*. Calcif Tissue Int. 1993; 52:348-353.

18. Ross P, Huang C, Davis J, et al. *Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound*. Bone 1995; 16: 325-332.

19. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. *Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density*. Lancet 1991; 338: 355-358.

20. Marshall D, Johnell O, Wedel H. *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. BMJ 1996;312:1254-9.

21. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. *Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis*. J Bone Miner Res 2000; 15: 721-27.

22. Consensus Development Statement. *Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis?* Osteop Int 1997; 7: 1-6.

23. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. *Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study*. J Bone Miner Res. 1999;14:1614-21.

24. Riis BJ, Overgaard K, Christiansen C. *Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy*. Osteopor Int 1995; 5: 276-280.

25. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. *Markers of bone resorp-*

tion predict hip fracture in elderly women : The EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1531-1538.

26. Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, et al *Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture. A retrospective and prospective population based study of women.* J Bone Miner Res 1995; 10:1823-1829.

27. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, et al. *Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture. A 15-year follow-up study.* Bone 1996; 19: 9-12.

28. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors.* Osteoporosis Int 14: 577-582, 2003.

29. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, et al. *High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in Northern Italy for initial screening.* Osteoporosis Int 9: 226-229, 1999.

30. Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HCG, et al. *The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women.* Osteoporosis Int 1999;9:1-12.

31. Wallace BA, Cumming RG. *Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women.* Calcif Tissue Int 2000; 67: 10-8.

32. Bonner FJ, Sinaki M, Grabis M et al. *Health Professional's Guide to Rehabilitation of the patient with osteoporosis.* Osteoporosis Int 2003; 14(suppl 2): S1-22.

33. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. *Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial.* J Am Geriatr Soc 1999;47:850-3.

34. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. *Effect of external hip protectors on hip fractures.* Lancet 1993; 341:11-3

35. Van Schoor NM, Smith JH, Twisk JW et al. *Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial.* JAMA 2003; 289:1957-62.

36. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. *Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds.* Osteoporosis Int 2001; 12: 989-95.

37. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA et al. *A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women.* N Engl J Med 1990; 323: 878-883.

38. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. *Effect of cal-*

cium and vitamin D Supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997;337:670-6.

39. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. *Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women.* N Engl J Med 1992; 327: 1637-1642.

40. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial.* Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999;282:1344-52.

41. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.* Osteoporos Int 2000; 11:83-91.

42. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.* Fracture Intervention Trial ResearchGroup. Lancet 1996;348:1535-41.

43. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.* JAMA 1998;280:2077-82.

44. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. *Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.* N Engl J Med 2001;344:333-40.

45. McCloskey E, Selby P, De Takats D, et al. *Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1 year interim analysis;* Bone 2001; 28, 3, 310-315.

46. McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. *Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study.* J Bone Miner Res. 2004;19:728-36.

47. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. *Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy.* Am J Med 1993;95:557-6

48. Adami S, Gatti D, Colapietro F, et al. *Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta.* J Bone Miner Res. 2003; 18:126-30.

49. Meunier PJ, Sibert JL, Reginster JY et al. *Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: The FAVO study.* Osteop Int 8: 4-12, 1998.

50. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. *Effect of Soy Protein Containing Isoflavones on Cognitive Function, Bone Mineral Density, and Plasma Lipids in Postmenopausal Women: A Randomized*

Controlled Trial. JAMA 2004;292:65-74.

51. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. *The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis.* N Engl J Med 2004;350:459-68.

52. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.* N Engl J Med 2001; 344:1434-1441.

53. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review.* JAMA 2002; 288(7):872-881.

54. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women.* JAMA 2002; 287(20):2668-2676.

55. WHI group. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002; 288(3):321-333.

56. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. *V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women.* Endocr Rev 2002; 23(4):529-539.

57. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. *Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 2002; 137(11):875-883

58. The Women's Health Initiative Steering Committee. *Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial.* JAMA. 2004;291:1701-1712.

59. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.* JAMA 1999; 282(7):637-645.

