



INQUADRAMENTO, FATTORI DI PREVENZIONE E SALUTE DELL'OSSO



Andrea Palermo, MD PhD
Endocrinology and Diabetes
University Campus Bio-Medico
a.palermo@unicampus.it

Conflitti di interesse

- Ai sensi dell'art. 4.5 su “Docenti e moderatori dell'evento”, pag. 8 del Manuale Nazionale di Accreditamento per l'erogazione di eventi ECM del 06/12/2018, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:
 - AMGEN
 - ABIOGEN
 - BRUNO FARMACEUTICI
 - THERAMEX

AMBULATORIO ENDOCRINOLOGICO PER PATOLOGIE OSTEOMETABOLICHE

Motivo della visita: inquadramento fragilità ossea

Alberto, 79 anni	Maria, 73 anni	Alessandra, 52 anni	Roberto, 66 anni	Cristiana, 57 anni
Diabetico tipo 2 di lunga durata in terapia insulinica pregressa ADT per 24 mesi e Fx costale	Riscontro DXA occasionale di osteoporosi durante inquadramento per inizio EDT	RX con fratture costali, dolorabilità intensa e diffusa , K mammella candidata a EDT	Riscontro scintigrafico di ipercaptazione dubbia a livello di L2 candidato ADT per K prostatico	Rivalutazione Tp in paziente trattata cronicamente con glucocorticoidi e candidata a EDT.
T SCORE L1-L4: - 2.0	T SCORE L1-L4: - 4.4	T SCORE L1-L4: - 3.2	T SCORE L1-L4: - 2.2	T SCORE L1-L4: - 2.3
T SCORE FN: - 2.4	T SCORE FN: - 3.0	T SCORE FN: - 3.0	T SCORE FN: - 2.3	T SCORE FN: - 1.9
T SCORE TOTAL HIP: - 2.4	T SCORE TOTAL HIP: - 3.1	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.3
RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: D9, L1 mild	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: D12,L2 moderate



Salute ossea in pazienti con carcinoma prostatico prima dell'inizio Androgen Deprivation Therapy (ADT)

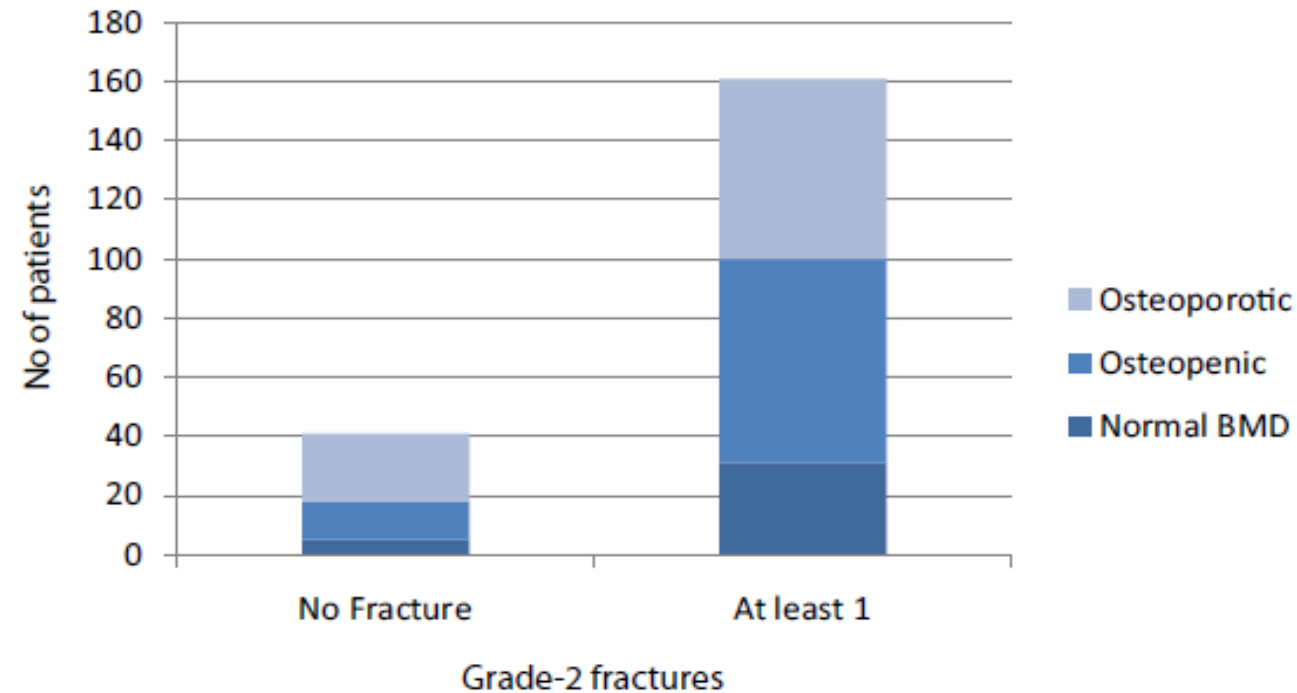
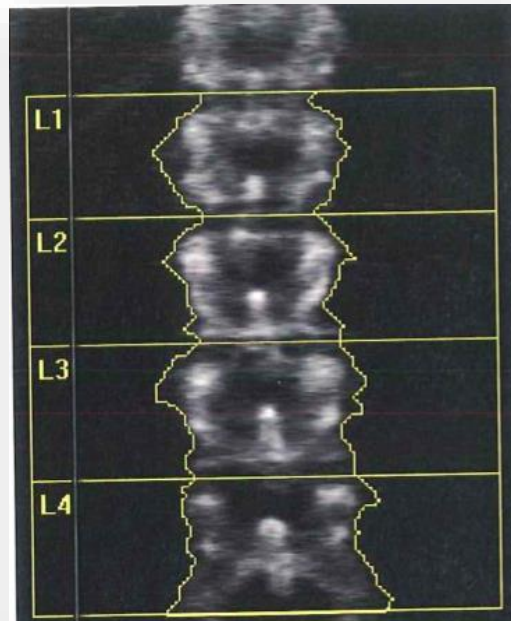
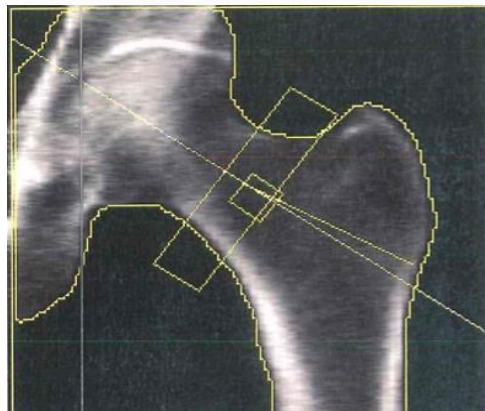


Figure 6. Number of patients with or without at least 1 significant (grade 2) fracture.

Simona

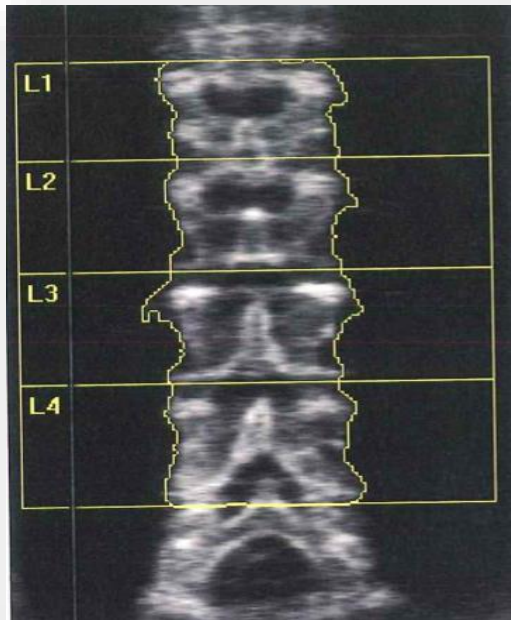


Regione	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	12.34	9.38	0.760	-2.1	77	-0.9	88
L2	12.39	9.96	0.804	-2.0	78	-0.8	91
L3	15.03	10.59	0.705	-3.4	65	-2.1	75
L4	16.43	10.04	0.611	-4.1	58	-2.7	67
Totale	56.19	39.98	0.711	-3.1	68	-1.7	79

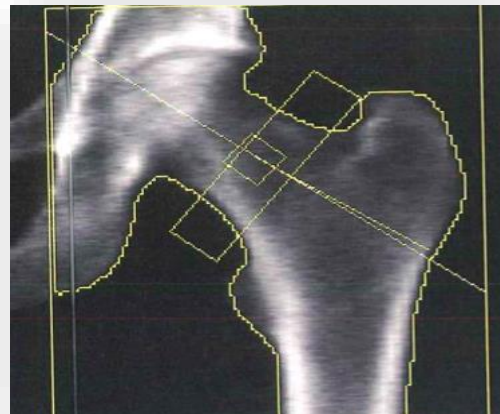


Regione	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
Collo	5.65	3.19	0.565	-2.6	67	-1.1	82
Troc	13.56	7.40	0.546	-1.6	78	-0.5	91
Inter	21.47	19.79	0.922	-1.1	84	-0.2	96
Totale	40.68	30.38	0.747	-1.6	79	-0.4	93
di Ward	1.13	0.33	0.293	-3.8	40	-1.6	62

Giovanna



Regione	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	12.20	10.24	0.839	-1.4	85	0.3	105
L2	13.90	11.07	0.797	-2.1	77	-0.2	97
L3	14.79	11.73	0.793	-2.6	73	-0.6	92
L4	16.75	14.46	0.864	-1.8	81	0.3	104
Totale	57.64	47.50	0.824	-2.0	79	-0.1	99



Regione	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
Collo	4.86	3.17	0.652	-1.8	77	-0.1	98
Troc	13.29	7.94	0.597	-1.0	85	0.1	103
Inter	22.39	22.74	1.015	-0.5	92	0.6	109
Totale	40.55	33.85	0.835	-0.9	89	0.5	107
di Ward	1.27	0.75	0.592	-1.2	81	1.2	130

INTERATTIVITA'

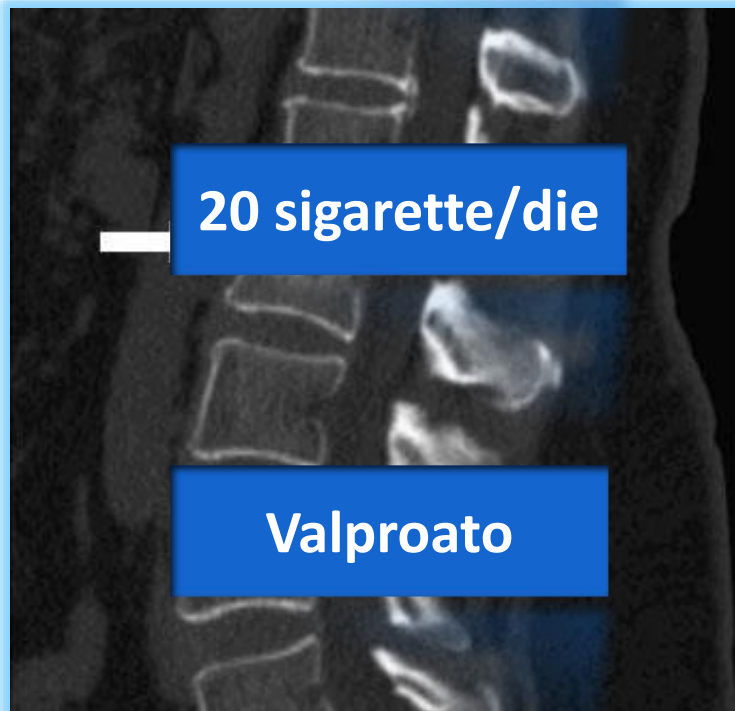


Chi è “messa peggio”?

- A. Simona
- B. Giovanna
- C. Non siamo in grado di rispondere**

Giovanna

DM2 (10 anni)



20 sigarette/die

Valproato

K mammella



BONE QUALITY

Hernandez CJ et al. Bone 2006; 39(6): 1173–1181

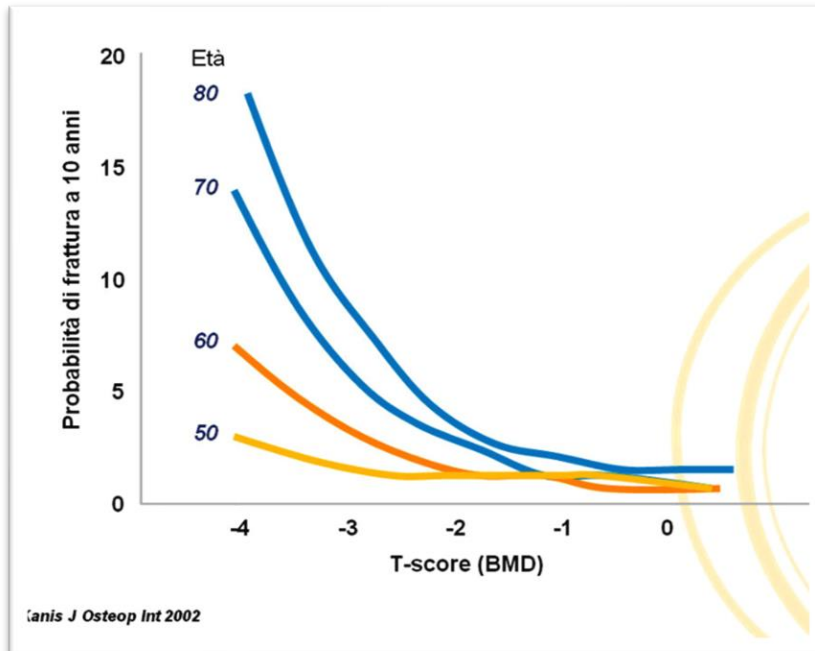
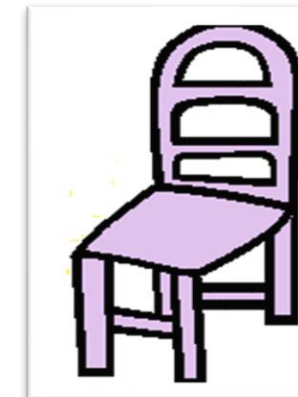
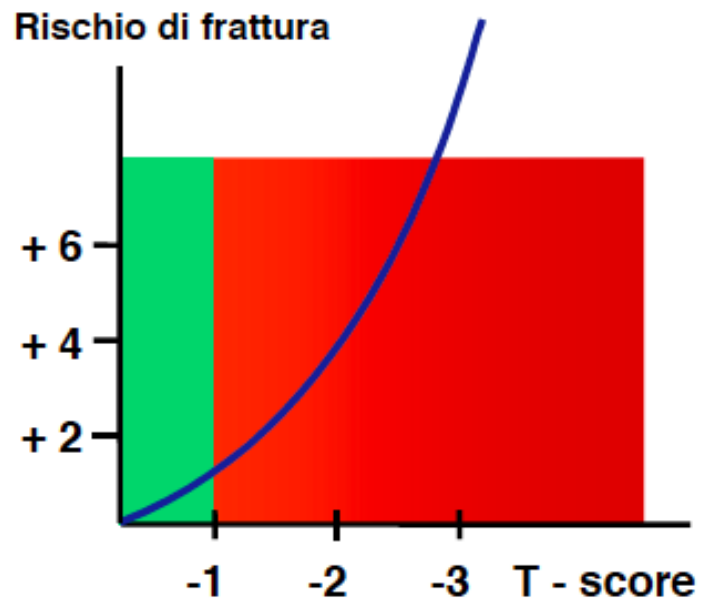


Table 1. Features that influence bone quality related to size.	
Size (metre)	Characteristic
Centimeter ($>10^{-3}$)	Bone density spatial distribution Bone size and shape
Micrometer–centimeter (10^{-6} – 10^{-3})	Cortical micro-architecture Thickness Porosity Trabecular micro-architecture Scale Topology Orientation
Nanometer–micrometer (10^{-9} – 10^{-6})	Mineral and collagen distribution/alignment Microdamage type, amount and distribution Collagen structure and cross-linking Mineral type and crystal alignment Collagen–mineral interfaces Bone perfusion and diffusion Marrow composition
< Nanometer (10^{-9})	



FATTORE DI RISCHIO O MALATTIA ?



Fattore di rischio

Ridotta
massa ossea

Ipercolesterolemia

Ipertensione
arteriosa

Evento morboso

FRATTURA

INFARTO

ICTUS

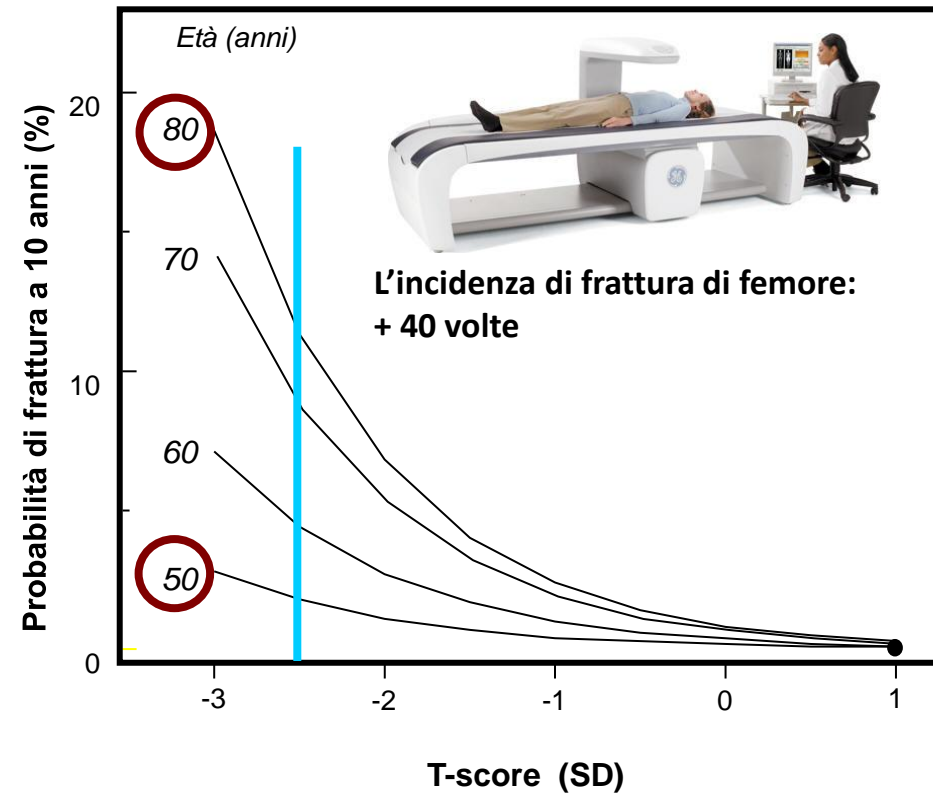


COSA E' UN FATTORE DI RISCHIO?



- ✓ *Un **fattore di rischio** è una specifica condizione che risulta statisticamente associata ad una malattia e che, pertanto, si ritiene possa concorrere alla sua patogenesi, favorirne lo sviluppo o accelerarne il decorso.*
- ✓ *Un fattore di rischio non è pertanto un **agente causale** ma un indicatore di probabilità che lo stesso possa associarsi ad una determinata condizione clinica.*
- ✓ *La sua assenza **non esclude** la comparsa della malattia, ma la sua presenza ne aumenta notevolmente la probabilità che si verifichi.*

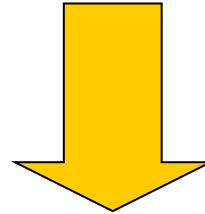
L'età e la BMD sono fattori di rischio indipendenti per fratture femorali



BMD: SUMMARY

Non esiste una “**soglia di frattura**” per la BMD al di sotto della quale la frattura sicuramente si verifica ma un gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea

Nonostante **buona specificità** (abilità nel predire il rischio di fratture) si caratterizza per **bassa sensibilità**

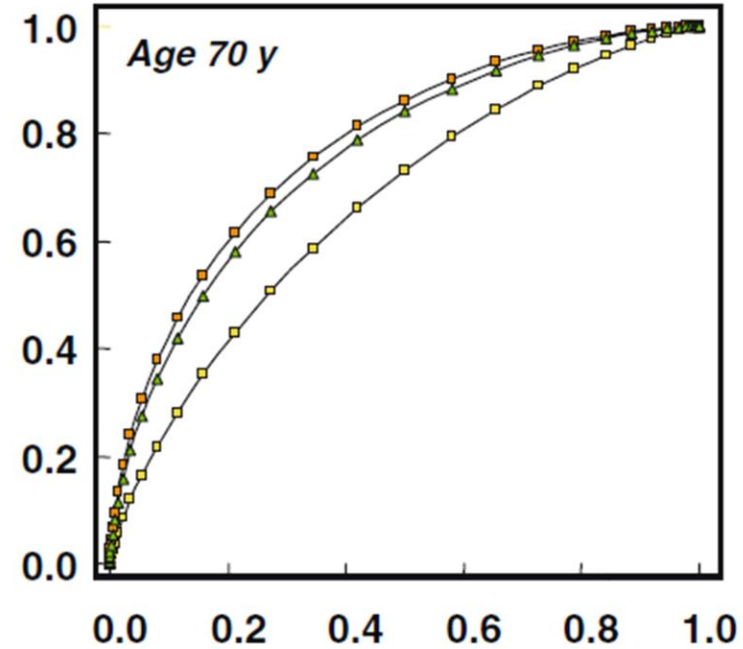
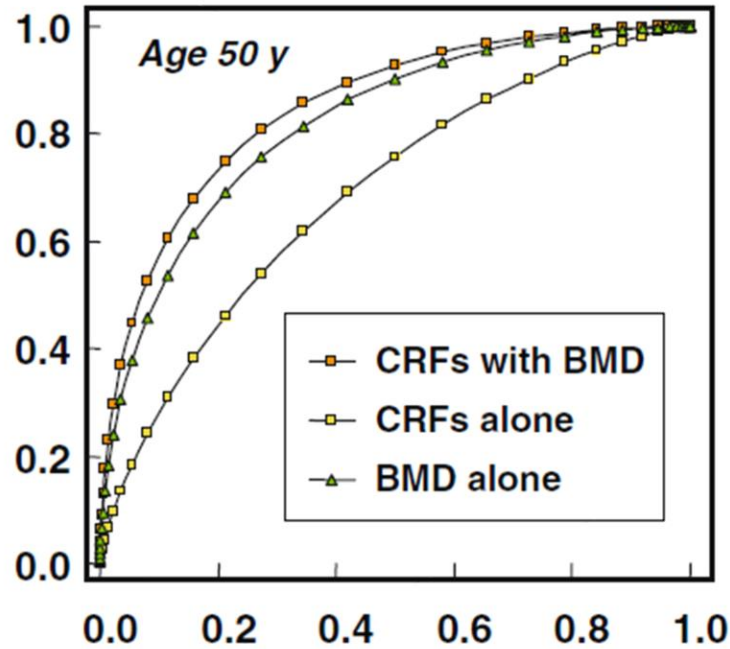


Un valore di **BMD normale**
Non significa assenza di osteoporosi

The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women

J. A. Kanis · A. Oden · O. Johnell · H. Johansson ·

Sensitivity



1 - Specificity

RISK FACTORS

Table 1 General factors that increase the risk of osteoporosis and fractures

Non-modifiable risk factors

Age



Female sex

Ethnicity (Asian or Caucasian)

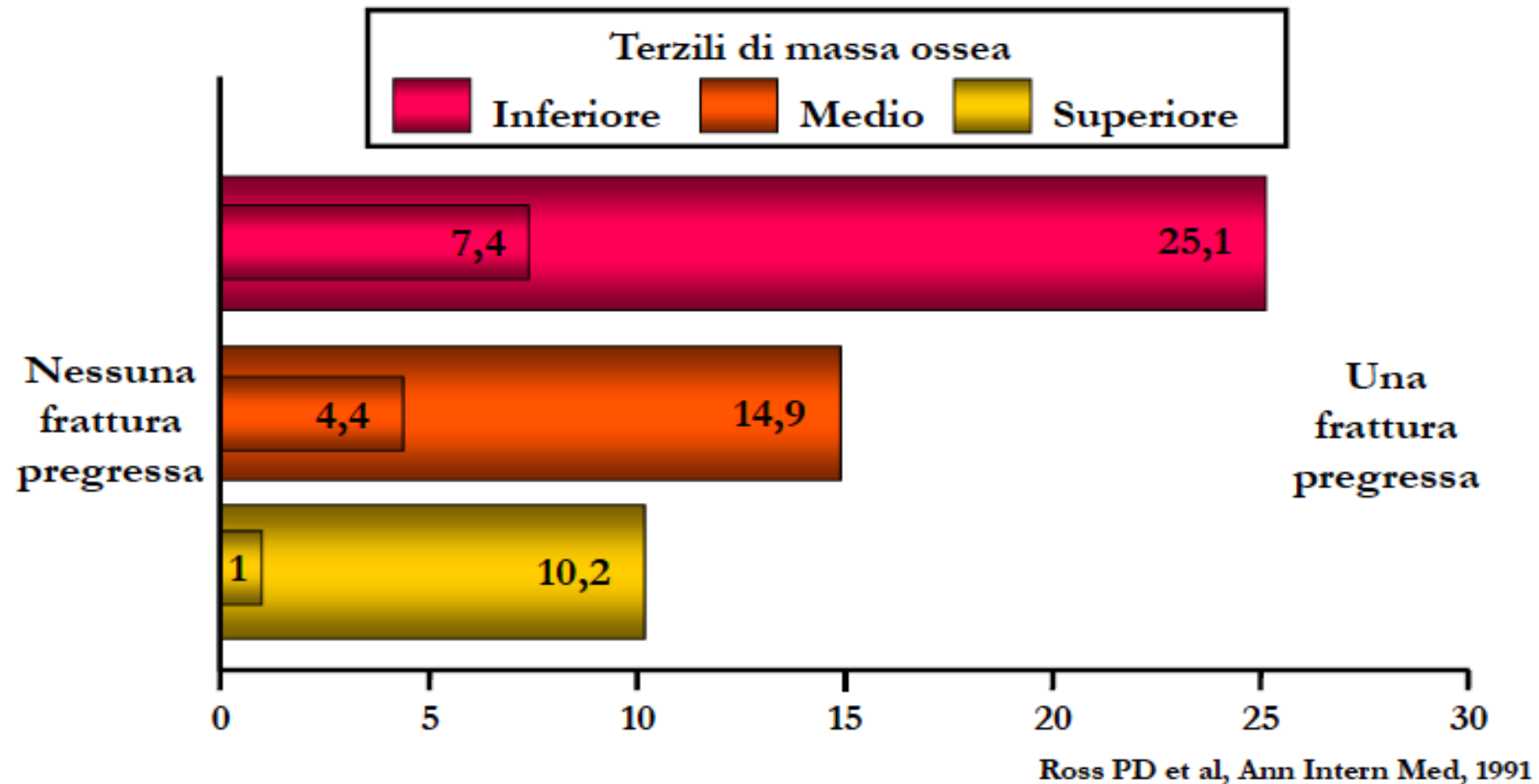
Personal history of previous fracture

Genetic (family history)

Hip fractures in first-degree relatives



RISCHIO DI NUOVE FX VERTEBRALI IN DONNE CON O SENZA PREGRESSE FX, SULLA BASE DELLA BMD



RISK FACTORS

Table 1 General factors that increase the risk of osteoporosis and fractures

Non-modifiable risk factors

Age
Female sex
Ethnicity (Asian or Caucasian)

Personal history of previous fracture
Genetic (family history)
Hip fractures in first-degree relatives

Modifiable risk factors

Low levels of physical activity (prolonged immobilization and/or sedentary lifestyle)
Smoking
Alcohol consumption (≥ 3 units per day)
Low weight (< 58 kg or 127 lb)

Estrogen deficiency (early menopause, prolonged amenorrhea periods)

Low calcium intake or malnutrition

Osteoporosis secondary to chronic or consumptive diseases

Chronic glucocorticoid use

Drugs used in oncology

Aromatase inhibitors (BC)
Steroidal (exemestane)
Non-steroidal (anastrozole, letrozole)
GnRH agonists (BC: goserelin, triptorelin)
Selective ER Modulators (BC)
Androgen deprivation therapy (PC)
LHRH analogues (goserelin, buserelin, leuprorelin, triptorelin)
LHRH antagonists (goserelin)
Antiandrogens (enzalutamide, bicalutamide, flutamide, nilutamide)

Chemotherapy
Alkylating agents
Anthracyclines Docetaxel
Doxorubicin
5-fluorouracil

Other
Other drugs
Antidepressants and serotonin reuptake inhibitors
Oral antidiabetics (thiazolidinediones)

Other osteopenizing drugs

Methotrexate
Megestrol acetate
Platinum compounds
Cyclophosphamide
Interferon-alfa
Cyclosporine
Vitamin A

NSAIDs
Estramustine
Ifosfamide
Radiotherapy
Combination of chemotherapy regimens
Valproic acid

ADT androgen deprivation therapy, BC breast cancer, ER estrogen receptor, GnRH gonadotropin-releasing hormone, kg kilograms, lb pounds, LHRH luteinizing hormone-releasing hormone, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs, PC prostate cancer

COME ESPRIMERE IL RISCHIO DI FRATTURA NEL SINGOLO INDIVIDUO ?



ALGORITMO

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: ItalyName/ID: Rossi FrancescaAbout the risk factors

Questionnaire:

10. Secondary osteoporosis

☒ No☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units/day

☒ No☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

T-Score

-2.0

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age: 78Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex

☐ Male☒ Female

3. Weight (kg)

76

4. Height (cm)

165

5. Previous Fracture

☒ No☐ Yes

6. Parent Fractured Hip

☐ No☒ Yes

7. Current Smoking

☒ No☐ Yes

8. Glucocorticoids

☒ No☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis

☒ No☐ Yes

ClearCalculate

BMI: 27.9

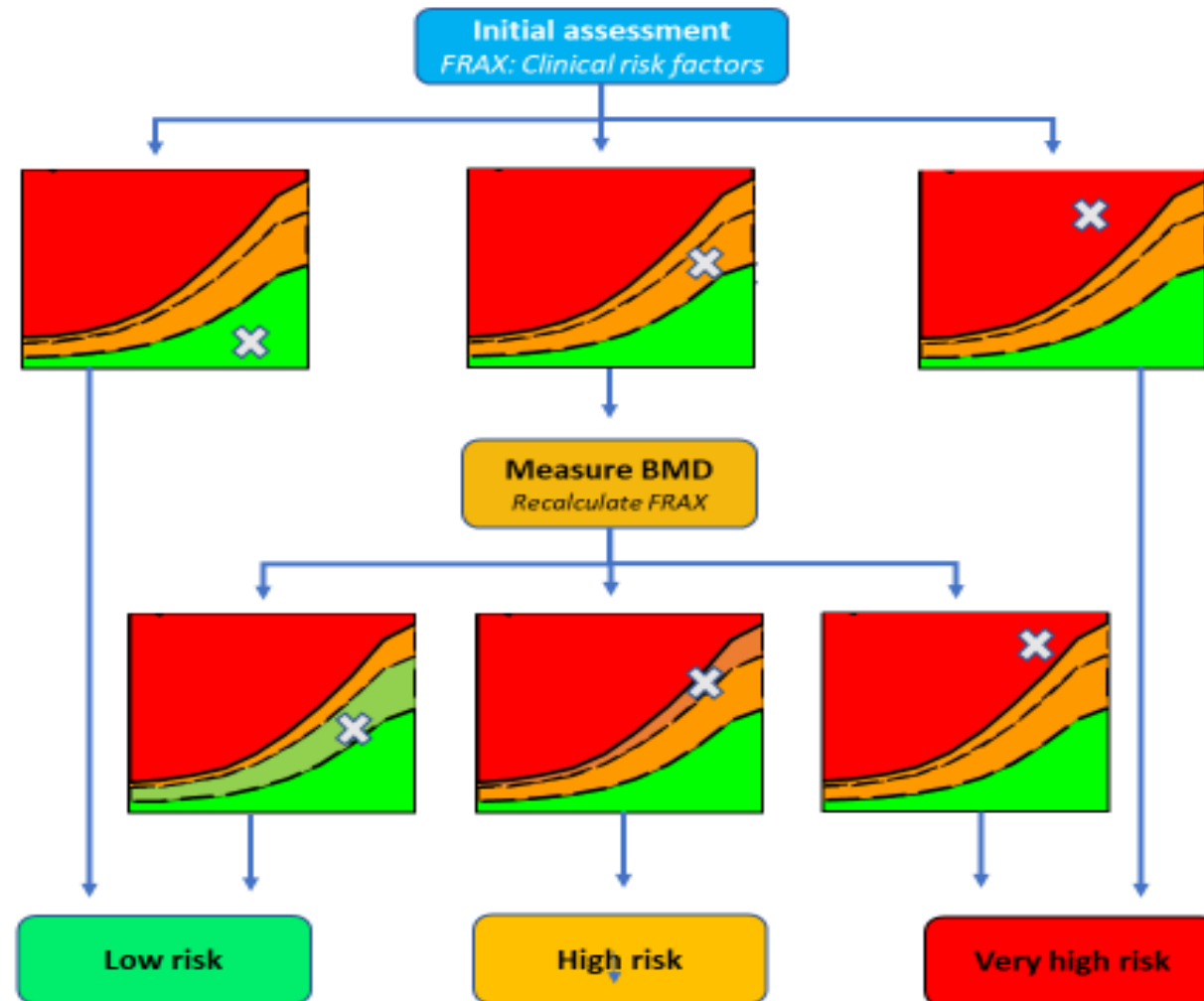
The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	25
Hip Fracture	17

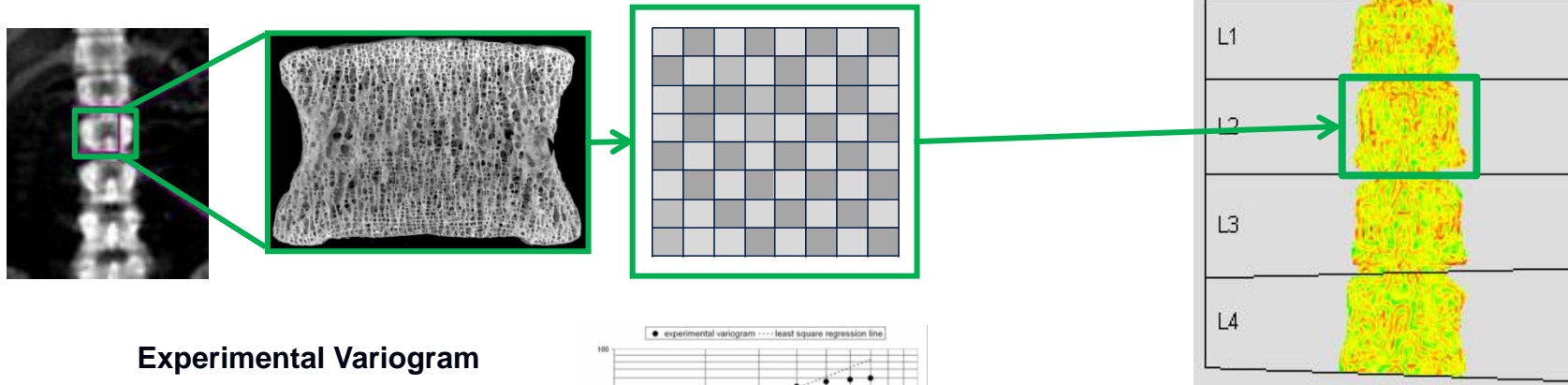
If you have a TBS value, click here: Adjust with TBS

CARTA DEL RISCHIO PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI



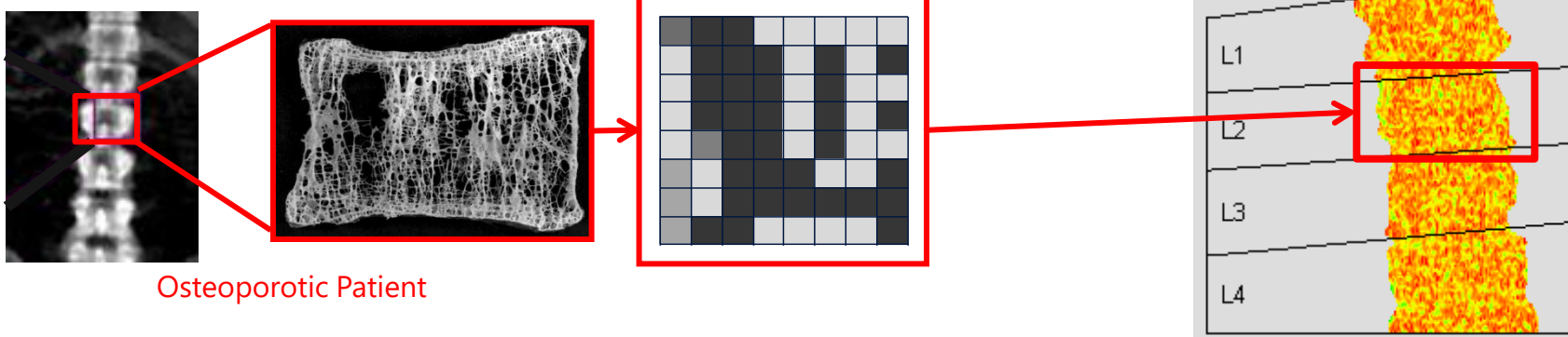
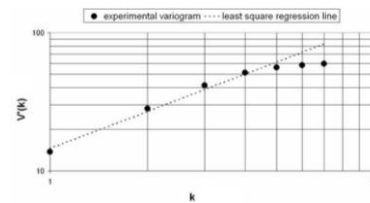
TBS valuta la microarchitettura ossea mediante l'acquisizione e misura delle variazioni dei pixel corrispondenti alla attenuazione del fascio di raggi X di ogni singolo punto rappresentato da una scala di grigi nelle immagini DXA della colonna

Healthy Patient:



Experimental Variogram

$$V'(k) = \left\langle \left[I(\bar{P}_0 + \text{lag} \cdot k \cdot \vec{u}_\theta) - I(\bar{P}_0) \right]^2 \right\rangle_{(\bar{P}_0, \theta)}$$



Osteoporotic Patient



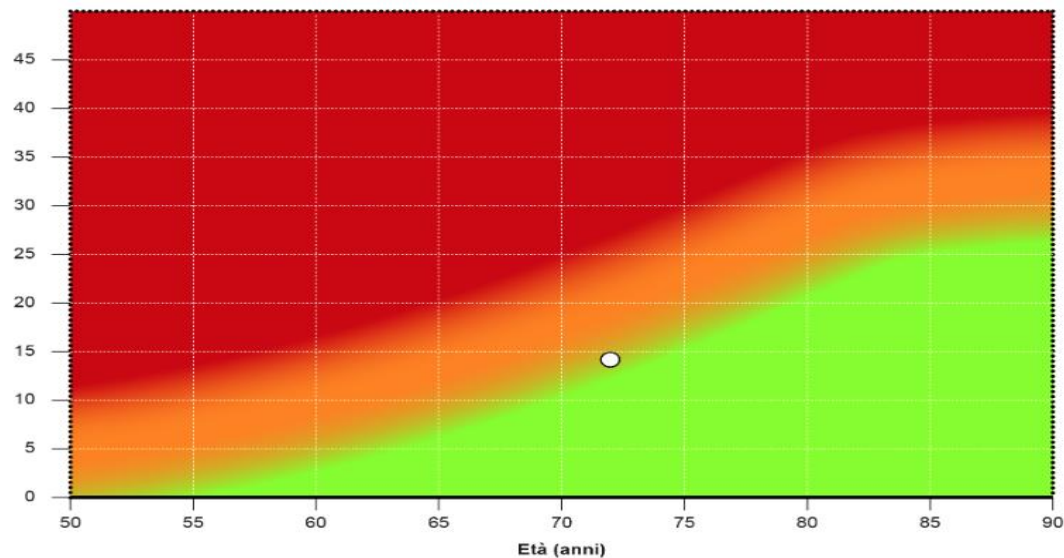
Review

Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: Project rationale and description

S. Adami¹, G. Bianchi², M.L. Brandi³, O. Di Munno⁴, B. Frediani⁵, D. Gatti¹,
S. Giannini⁶, G. Girasole², G. Minisola⁷, S. Minisola⁸, R. Nuti⁹, M. Pedrazzoni¹⁰,
M. Rossini¹, M. Varenna¹¹

Clinical and Experimental Rheumatology 2010

Carta del rischio



Rischio di fratture maggiori a 10 anni: 14%

LEGENDA:

- valore attuale
- ✕ valore per terapia prescritta correttamente assunta (*)
- valore visite precedenti

NOTE: (*) Il rischio di fratture maggiori diminuisce rispetto a quanto riportato nei pazienti in trattamento farmacologico per valori variabili.

INDIETRO

DATA VISITA: 05/11/2017 18:22

PAZIENTE: RSSFNC

ETÀ: 72

PESO: 65 Kg

ALTEZZA: 159 cm

FUMO: Sì (<10)

CORTISONICI: No

ALCOOL: No

STORIA FAMILIARE: Sì

PREGRESSE FRATTURE: No

PREGRESSE FRATTURE
NON TRAUMATICHE: No

ARTRITE REUMATOIDE
E ALTRE CONNETTIVITI: No

BMD: Femore collo

TSCORE: -2,50

TSCORE COLONNA: -3,00

SCTX: n.d.



SCARICA



STAMPA

AMBULATORIO ENDOCRINOLOGICO PER PATOLOGIE OSTEOMETABOLICHE

Motivo della visita: inquadramento fragilità ossea

Alberto, 79 anni	Maria, 73 anni	Alessandra, 52 anni	Roberto, 66 anni	Cristiana, 57 anni
Diabetico tipo 2 di lunga durata in terapia insulinica pregressa ADT per 24 mesi e Fx costale	Riscontro DXA occasionale di osteoporosi durante inquadramento per inizio EDT	RX con fratture costali, dolorabilità intesa e diffusa , K mammella candidata a EDT	Riscontro scintigrafico di ipercaptazione dubbia a livello di L2 candidato ADT per K prostatico	Rivalutazione Tp in paziente trattata cronicamente con glucocorticoidi e candidata a EDT.
T SCORE L1-L4: - 2.0	T SCORE L1-L4: - 4.4	T SCORE L1-L4: - 3.2	T SCORE L1-L4: - 2.2	T SCORE L1-L4: - 2.3
T SCORE FN: - 2.4	T SCORE FN: - 3.0	T SCORE FN: - 3.0	T SCORE FN: - 2.3	T SCORE FN: - 1.9
T SCORE TOTAL HIP: - 2.4	T SCORE TOTAL HIP: - 3.1	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.3
RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: D9, L1 mild	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: D12,L2 moderate

Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi

Esami di I livello

VES

Emocromo completo

Protidemia frazionata

Calcemia

Fosforemia

Fosfatasi alcalina totale

Creatininemia

Calciuria delle 24 h



La loro normalità esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie

Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi

Esami di II livello

Calcio ionizzato

TSH

Paratormone sierico

25-OH-vitamina D sierica

Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone

Testosterone totale nei maschi

Immunofissazione sierica e/o urinaria

Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)

Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e% di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

QUANDO






Se la storia clinica, l'esame obiettivo ed eventuali alterazioni degli esami biochimici iniziali suggeriscono altre cause di riduzione della massa ossea

- valore di densità minerale ossea inferiore a quello atteso per l'età (Z-score);
- qualora non si ottengano adeguati risultati densitometrici nonostante adeguata terapia

AMBULATORIO ENDOCRINOLOGICO PER PATOLOGIE OSTEOMETABOLICHE

Motivo della visita: inquadramento fragilità ossea

Alberto, 79 anni	Mario, 73 anni	Alessandro, 52 anni	Roberto, 66 anni	Cristiano, 57 anni
Diabetico tipo 2 di lunga durata in terapia insulinica pregressa ADT per 24 mesi e Fx costale	Riscontro DXA occasionale di osteoporosi durante inquadramento per inizio ADT	Riscontro occasionale RX di fratture costali in corso di approfondimento per dolorabilità	Riscontro scintigrafico di ipercaptazione dubbia a livello di L2 in corso di ADT per K prostatico	Rivalutazione Tp in paziente trattato cronicamente con glucocorticoidi e candidato ad ADT .
YES/NO	YES	YES	NO?	YES
T SCORE L1-L4: - 2.0	T SCORE L1-L4: - 4.4	T SCORE L1-L4: - 3.0	T SCORE L1-L4: - 2.2	T SCORE L1-L4: - 2.3
T SCORE FN: - 2.4	T SCORE FN: - 3.0	T SCORE FN: - 1.5	T SCORE FN: - 2.3	T SCORE FN: - 1.9
T SCORE TOTAL HIP: - 2.4	T SCORE TOTAL HIP: - 3.1	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.3
RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: D12,L2 moderate
Frax: Major 10%; Hip: 5.5%	Frax: Major 12%; Hip: 5.5%	Frax: Major 12%; Hip: 5%	Frax: Major 8.5%; Hip: 2.8%	Frax: Major 13%; Hip: 3.6%
Creatininemia: 2.0 mg/dl eGFRi EPI: 23.2 ml/min/1.73m²	Calcemia: 11.5 mg/dl Fosforemia: 2,9 mg/dl PTHi: 239 pg/ml	Fosforemia: 1.4 mg/dl Fosfaturia: 785 mg/24h	Fosfatasi alcalina 487 UI/mL	Ab anti transglutaminasi (++)
	<u>Iperparatiroidismo primitivo</u>			<u>Morbo Celiaco</u>

FACCIAMO IL PUNTO

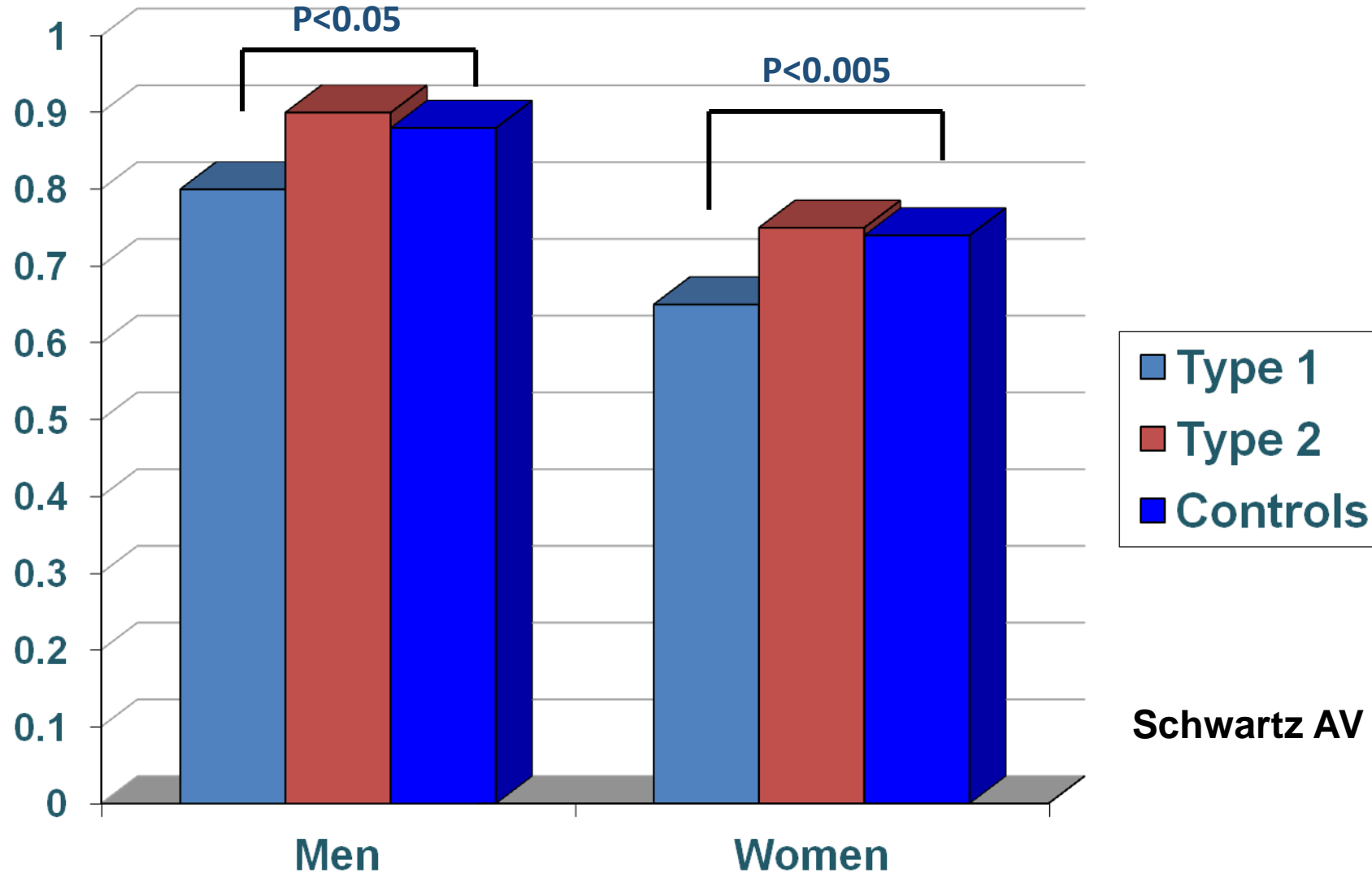
Alberto, 79 anni

- **DIABETE** tipo 2 di lunga durata (14 anni)
- Trattamento **insulinico**;
- **Cardiopatía ischemica**
- **Pregressa ADT** per 18 mesi.
- **Frattura costale**
- **IRC**

- **Fosfatasi alcalina e PTH**
non significativamente elevati



Bone mineral density is decreased in type 1 diabetes but not in type 2 diabetes



Schwartz AV et al. JAMA 2011

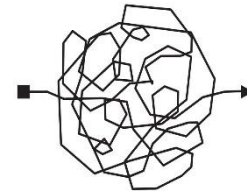
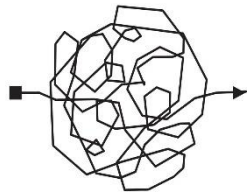
FACCIAMO
IL PUNT



Alessandra, 52 anni

PAZIENTE con:

- Iniziale diagnosi di Morbo di Paget, trattato con infusione ev di ac zoledronico;
- **Epatite B attiva in trattamento con adefovir;**
- **Ipofoforemia severa** associata a valori di fosfaturia non adeguatamente soppressi;



**OSTEOMALACIA IPOFOSFATEMICA DA SINDROME DI
DE TONI-FANCONI-DEBRÉ DA ADEFOVIR**

Ipotetico meccanismo: nefrotossicità a livello del tubulo prossimale del rene

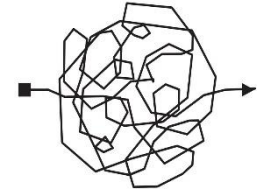
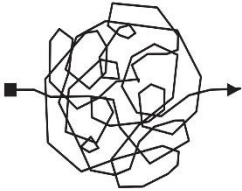
FACCIAMO IL PUNTO



Roberto, 66 anni

PAZIENTE con:

- Riscontro di valori alti di fosfatasi alcalina totale e isoforma ossea;
- **Lombalgia da qualche mese;**
- Carcinoma prostatico in ADT;
- **Biopsia ossea compatibile con Malattia ossea di Paget.**



**Morbo di Paget in paziente con ALP↑↑ e sintomatologia dolorosa, in
concomitante ADT**

AMBULATORIO ENDOCRINOLOGICO PER PATOLOGIE OSTEOMETABOLICHE

Motivo della visita: inquadramento fragilità ossea

Alberto, 79 anni	Mario, 73 anni	Alessandro, 52 anni	Roberto, 66 anni	Cristiano, 57 anni
Diabetico in terapia insulinica con recente frattura del femore destro e pregressa ADT per 18 mesi	Riscontro DXA occasionale di osteoporosi durante inquadramento per inizio ADT	Riscontro occasionale RX di fratture costali in corso di approfondimento per dolorabilità	Riscontro scintigrafico di ipercaptazione dubbia a livello di L2 in corso di ADT per K prostatico	Rivalutazione Tp in paziente trattato cronicamente con glucocorticoidi e candidato ad ADT.
NO	YES	NO	YES	YES
T SCORE L1-L4: - 2.0	T SCORE L1-L4: - 4.4	T SCORE L1-L4: - 3.0	T SCORE L1-L4: - 2.2	T SCORE L1-L4: - 2.3
T SCORE FN: - 2.4	T SCORE FN: - 3.0	T SCORE FN: - 1.5	T SCORE FN: - 2.3	T SCORE FN: - 1.9
T SCORE TOTAL HIP: - 2.4	T SCORE TOTAL HIP: - 3.1	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.9	T SCORE TOTAL HIP: - 1.3
RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RX D-L-S: ndr	RMN D-L-S: ndr	RX D-L-S: D12,L2 moderate
Frax: Major 10%; Hip: 5.5%	Frax: Major 12%; Hip: 5.5%	Frax: Major 12%; Hip: 5%	Frax: Major 8.5%; Hip: 2.8 %	Frax: Major 13%; Hip: 3.6%
Creatininemia: 2.0 mg/dl eGFRi EPI: 23 ml/min/1.73m²	Calcemia: 11.5 mg/dl Fosforemia: 2,9 mg/dl PTHi: 239 pg/ml	Fosforemia: 1.4 mg/dl Fosfaturia: 785 mg/24h	Fosfatasi alcalina 487 UI/mL	Ab anti transglutaminasi
				(++)
<u>DM e IRC</u>	<u>Iperparatiroidismo primitivo</u>	<u>Osteomalacia ipofosforemica</u>	<u>Morbo di Paget</u>	<u>Morbo Celiaco</u>

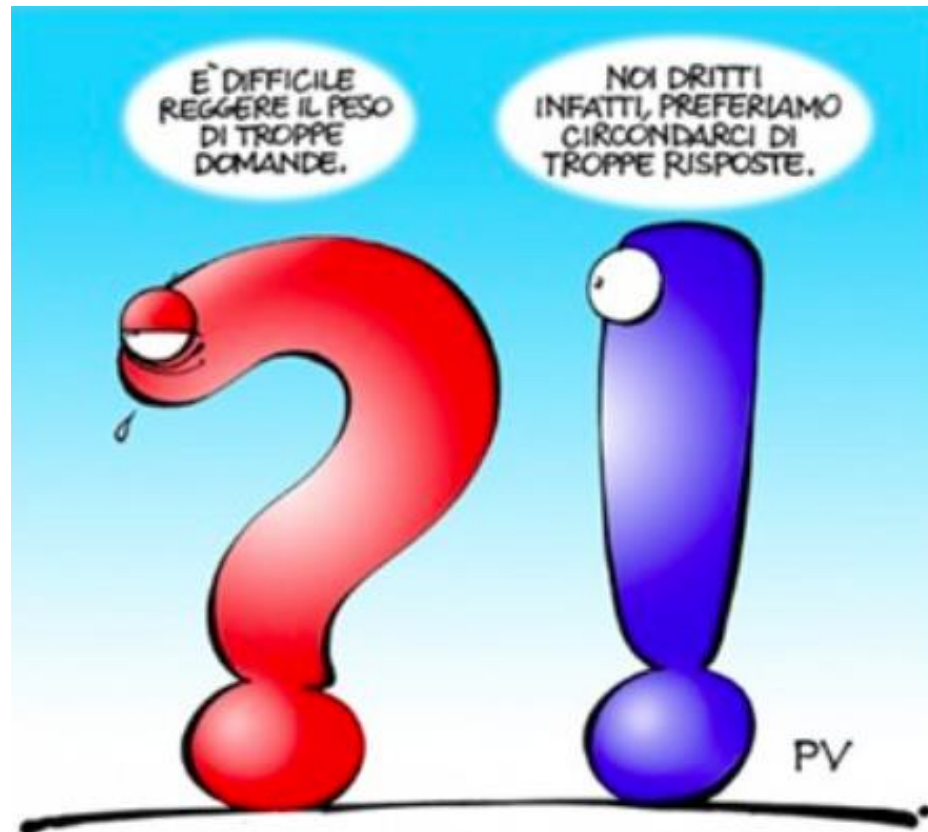
TAKE HOME MESSAGES (1)

- Nei pazienti con accertata o sospetta diagnosi di osteoporosi, indipendentemente dal quadro clinico, andrebbero sempre richiesti gli esami ematochimici di primo livello.
- La normalità degli esami di primo livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie.
- Se la storia clinica, l'esame obiettivo, le indagini radiologiche ed eventuali alterazioni degli esami biochimici iniziali suggeriscono altre cause di riduzione della massa ossea, è opportuno valutare l'esecuzione degli esami di secondo livello.

TAKE HOME MESSAGES (2)

- La determinazione della BMD è uno strumento necessario per la stratificazione del rischio di frattura, però utilizzato singolarmente potrebbe sotto stimare il rischio.
- Nei pazienti con Ca prostatico/mammario il FRAX «potrebbe» rappresentare un tool utile per la stratificazione del rischio di frattura ma tende a dare sottostima.
- La scelta terapeutica per il paziente con fragilità ossea in corso di Ca deve essere fatta dopo una valutazione multifattoriale.
- Sarebbe opportuna la figura del «bone specialist» all'interno del PDTA del paziente con Ca prostatico/mammario.

THANKS !!!!!!!



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

