

BPCO, osteoporosi e biomeccanica delle fratture vertebrali come fattore predittivo negativo

Daniela Piccin

In Italia si stima che esistano circa 6 milioni di soggetti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), che costituisce una delle prime cause di ricovero in ospedale e causa circa 20.000 morti l'anno, con costi sociali e umani enormi.

La BPCO, pur riconosciuta primariamente come malattia respiratoria, non è una patologia limitata all'apparato respiratorio, ma si diffonde a livello sistemico. Infatti, il decesso dei pazienti affetti da BPCO è causato prevalentemente dalle comorbilità cardiovascolari e dai tumori, più che dalle complicanze della BPCO stessa.

Inoltre, la riduzione della funzionalità respiratoria aumenta il rischio di complicazioni/mortalità per cause extrapolmonari, suggerendo che le condizioni extrapolmonari associate a limitazione del flusso aereo potrebbero essere anche più rilevanti per la gravità dei sintomi, la qualità di vita e la prognosi dei pazienti rispetto alle anomalie polmonari tipiche della BPCO.

Fra le comorbilità croniche correlate alla BPCO vi è anche l'osteoporosi. L'osteoporosi è una malattia sistemica a eziologia multifattoriale caratterizzata da una ridotta massa ossea, con deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo che conduce a un'aumentata fragilità con conseguente aumento del rischio di frattura¹.

Numerosi studi hanno valutato la prevalenza dell'osteopenia e dell'osteoporosi tramite la DEXA nella BPCO²⁻⁵. In una recente metanalisi sono stati confrontati 58 studi per un totale di più di 8.000 pazienti ed è stata confermata la stretta correlazione tra osteoporosi e BPCO; la gravità dell'osteoporosi correla in maniera direttamente proporzionale con l'aggravamento della patologia polmonare⁶.

Se ci si limita alla sola osteoporosi, i dati della letteratura la stimano presente nel 20-32% dei pazienti con BPCO rispetto al 3-12% dei soggetti "sani", mentre per quanto riguarda l'osteopenia la percentuale supera il 60%. La prevalenza della patologia ossea è elevata anche nei maschi e tale condizione aggrava, ovviamente, an-

U.S.D. Medicina Generale, Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione (O.R.A.S.), Motta di Livenza (TV)
daniela.piccin@ospedalemotta.it

che la capacità respiratoria dei pazienti, limitandone la *compliance* toracica²⁻⁵.

Dal punto di vista fisiopatologico nel paziente con BPCO il danno osseo è correlabile a⁷:

- ▶ *inflammaging*;
- ▶ persistenza del fumo di sigaretta;
- ▶ gravità del quadro polmonare e frequenza delle riacutizzazioni bronchitiche;
- ▶ ipogonadismo;
- ▶ deficit di vitamina D e/o incremento del PTH;
- ▶ stato nutrizionale, sarcopenia, BMI <18,5;
- ▶ trattamento steroideo.

La prevalenza della patologia ossea aggrava ovviamente la capacità respiratoria dei pazienti limitandone la *compliance* toracica.

L'elevato rischio di fratture osteoporotiche, in particolare le fratture vertebrali nei pazienti con BPCO, è stato confermato in numerosi studi⁸⁻¹⁰.

Lo studio italiano EOLO ha valutato, in oltre 3.000 pazienti ambulatoriali, la presenza di fratture vertebrali correlandola con la gravità della BPCO. Una o più fratture sono state riscontrate in oltre 1.200 di questi pazienti, 724 uomini (41,7%) e 512 donne (41,2%)⁸.

La fisiologica curvatura (cifosi dorsale e lordosi lombare) e la conseguente diversa dinamica di scarico delle linee di forza nei diversi segmenti del rachide, rendono ragione della differente morfologia delle fratture vertebrali (Figura 1).

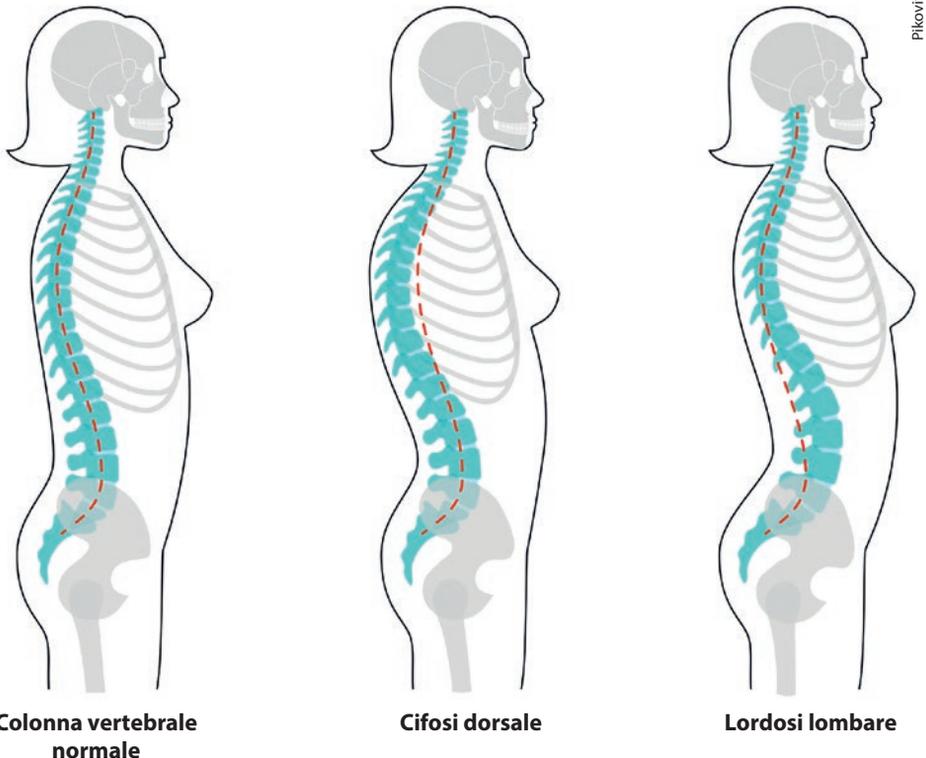


Figura 1. Curve fisiologiche della colonna vertebrale.

La localizzazione delle fratture vertebrali da fragilità è più frequente nel tratto toracico medio (D7-D8) e nella giunzione toraco-lombare (D12-L1) perché:

- ▶ sono le zone del rachide maggiormente sottoposte a sollecitazioni meccaniche;
- ▶ la cifosi è più pronunciata nel tratto toracico medio e si accentua ulteriormente nella flessione;
- ▶ il rachide, abbastanza rigido nella giunzione toraco-lombare, si unisce al tratto lombare più mobile.

Le vertebre dorsali solitamente presentano fratture “a cuneo” trapezoidale anteriore, più evidente nel tratto medio, che portano a una accentuazione della cifosi dorsale, una riduzione della statura e una conseguente e ovvia alterazione della dinamica respiratoria. Questa deformazione è favorita dall'ancoraggio che la vertebra dorsale viene ad avere con le coste che impediscono il crollo del muro posteriore e dalla particolare curva in cifosi del tratto dorsale.

Altresì a livello del rachide lombare, ove è presente una curva lordotica con carico assiale sulla parte posteriore dei corpi vertebrali, le fratture tipiche sono quelle “a schiacciamento” con riduzione della statura e protrusione dell'addome.

A un primo crollo vertebrale possono farne seguito altri, non come espressione di malattia metabolicamente attiva, quanto piuttosto come conseguenza di scompensi meccanici che, venendo alterato l'asse gravitativo, attuano leve sfavorevoli a carico delle restanti vertebre ancora morfologicamente integre, ma strutturalmente porotiche, dando origine al cosiddetto “effetto domino”¹¹.

Dopo una frattura vertebrale, il centro di gravità (G) si sposta in avanti; si crea un momento flessorio più ampio, i muscoli posteriori e i legamenti devono controbi-

lanciare l'aumento di flessione e la parte anteriore della colonna vertebrale deve sopportare sollecitazioni da compressione maggiori con il rischio di ulteriori fratture.

Sulla scorta di quanto fino a ora evidenziato risulta fortemente consigliato nella pratica clinica quello di richiedere la valutazione morfometrica delle vertebre dorso-lombari, aggiuntiva a quella del parenchima polmonare nella prima occasione nella quale il paziente con BPCO necessita di un'indagine radiografica del torace.

In questo modo potremmo stratificare con facilità il rischio di frattura del nostro paziente migliorando qualità e aspettativa di vita.

Osteoporosi e BPCO: aspetti di prevenzione, farmacologica e non farmacologica e di terapia

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nell'applicazione delle misure atte a impedirne o a rallentarne la comparsa e si attua mediante la correzione dei fattori di rischio.

Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica) ed eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, modificazione dello stile di vita) devono essere consigliati a tutti.

Una dieta con adeguato apporto di vitamina D, ma anche equilibrata con adeguato apporto proteico, carboidrati e lipidi, è utile per ottimizzare il picco di massa ossea in età giovanile. L'introito giornaliero di calcio nella popolazione è insufficiente, specie in età senile. A queste carenze alimentari è ascritto un largo eccesso di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale. Nel caso in cui l'apporto di calcio e vitamina D sia insufficiente, supplementi sono in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura. Le dosi consigliabili di supple-

menti di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in generale tra 500 e 1.000 mg/die). La supplementazione con calcio (specie se superano i 1.000 mg/die) è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia¹².

La vitamina D è un pre-ormone e un nutriente alimentare necessario per la normale funzione di specifici processi fisiologici. Adeguati livelli di vitamina D sono fondamentali per la corretta regolazione dell'omeostasi calcio-fosforo e il mantenimento del sistema muscolo-scheletrico. Recenti evidenze hanno inoltre messo in evidenza delle proprietà "extrascheletriche" della vitamina D. Tra queste è emersa una importante attività di regolazione del sistema immunitario. Il potenziale effetto extrascheletrico immunomodulatore della vitamina D potrebbe essere riconducibile a un'attività diretta dei precursori della 25-idrossivitamina D, 25(OH)D, colecalciferolo ed ergocalciferolo, sulle cellule immunitarie. I linfociti T, dopo l'esposizione a un agente patogeno estraneo, esprimono il recettore per la vitamina D che trasduce, in presenza di adeguati livelli di vitamina D3 o D2, un segnale di proliferazione linfocitaria e di attivazione dell'immunità adattativa¹³⁻¹⁵.

Nella pratica clinica sono proposti infatti i più disparati schemi di supplementazione, guidati spesso solamente dalla preferenza del medico. Vengono utilizzati schemi di supplementazione che vanno dalle poche gocce giornaliere fino a mega-dosi di vitamina D dilazionate nel tempo, in qualche caso anche ogni 6 mesi. L'eterogeneità di questi schemi è spiegata, almeno in parte, dalla scarsità di dati comparativi di farmacocinetica per i diversi schemi terapeutici. Di recente però è emerso che la dose giornaliera, spesso considerata meno performante, è

invece più efficiente rispetto ai boli (a parità di dose cumulativa) nel ripristinare valori normali di 25(OH)D e nell'incrementarli (Figura 2)¹⁶. Farmacocinetica di diversi schemi terapeutici in pazienti carenti di vitamina D. Linea blu (gruppo A) 10.000 UI giornaliera, linea fucsia (gruppo B) 50.000 UI settimanali, linea grigia (gruppo C) 100.000 UI bisettimanali.

Per esempio, una recente metanalisi su oltre 40.000 individui ha dimostrato che solamente le dosi giornaliere di vitamina D e non quelle intermittenti sono in grado, da sole, di ridurre il rischio di frattura da fragilità¹².

Una metanalisi di studi clinici randomizzati su oltre 11.000 pazienti pubblicata nel 2017 ha mostrato infatti che la supplementazione di vitamina D è in grado di ridurre il rischio di infezioni respiratorie acute in maniera significativa (aOR, 0,88; 95% CI 0,81-0,96), l'effetto era particolarmente evidente nei pazienti che utilizzavano dosi giornaliere o settimanali (aOR, 0,81; 95% CI 0,72-0,91), mentre non era manifesto nei pazienti trattati con boli di vitamina D (aOR, 0,97; 95% CI 0,86-1,10)¹³.

Pertanto, alla luce delle più recenti acquisizioni scientifiche, risulta opportuno somministrare la vitamina D a dosi giornaliere di 1.000-2.000 UI/die o dosi settimanali di 3.000-6.000 UI per sfruttare sia gli effetti scheletrici ed extrascheletrici, di immunomodulazione, della vitamina D. L'uso dei metaboliti attivi della vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia e ipercalcemia ed è giustificato solo in casi selezionati (grave insufficienza renale o epatica, grave malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo).

Per quanto attiene all'attività fisica, la raccomandazione di praticarla al "minimo"

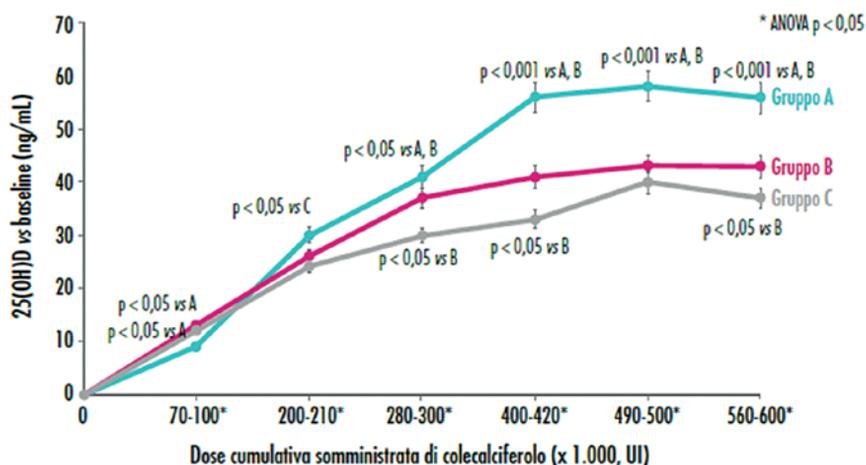


Figura 2. Relazione tra l'aumento di 25(OH)D rispetto alla dose cumulativa raggiunta tra i tre diversi gruppi: gruppo A 10.000 UI al giorno, gruppo B 50.000 UI alla settimana e gruppo C 100.000 UI bisettimanali di colecalciferolo. *ANOVA $p < 0,05$. Dati presentati come media \pm DS (mod. da Fassio et al.)¹⁶.

(camminare per più di 30 minuti al dì) ove ciò sia consentito dalle condizioni respiratorie.

Tutte le linee guida raccomandano misure generali da adottare in tutti i pazienti che necessitano di una terapia con glucorticoidi, indipendentemente dalla dose e dalla durata di questa (> 3 mesi), particolarmente per le donne in menopausa o con BMI < 20 , per i pazienti di età > 65 anni, per quelli che necessitano di dosaggi > 7 mg/die di prednisone o equivalenti e per quelli con familiarità per fratture da fragilità⁷. Queste raccomandazioni possono essere riassunte come segue:

- ▶ sensibilizzare i pazienti al rischio osteoporosi;
- ▶ correggere i fattori di rischio modificabili quali fumo, l'alcool, la sedenterietà, il deficit di ormoni sessuali, il basso BMI (< 19 kg/m²) e l'uso concomitante di altri farmaci osteopenizzanti;
- ▶ assumere quantità di calcio pari almeno a 1,2-1,5 g/die, preferibilmente per via alimentare;

- ▶ correggere l'ipovitaminosi D con supplementazione farmacologica (1.000-2.000 UI/die di vitamina D3);
- ▶ ridurre l'apporto giornaliero di sodio (< 2 gr/die);
- ▶ utilizzare la dose minima efficace di glucorticoidi preferibilmente in unica somministrazione mattutina e se possibile ricorrere a vie alternative.

Terapie con evidenza di efficacia

Essendo la fragilità ossea presente nei pazienti con BPCO facente parte del gruppo delle osteoporosi secondarie prenderemo in considerazione le indicazioni presenti nelle linee guida intersocietarie e sulla scorta della nota 79¹⁷.

Calcio e vitamina D

La supplementazione di 1.000 mg/die di calcio, se non adeguatamente integrato con la dieta, e di 800-2.000 UI die di vitamina D è in grado di prevenire la perdita di massa ossea, anche secondaria a trattamento steroideo. L'assunzione di metabo-

liti idrossilati della vitamina D non ha vantaggi aggiuntivi rispetto al colecalciferolo tranne che non vi siano gravi patologie renali o epatiche.

Inoltre, la prescrizione di farmaci anti-riassorbitivi a soggetti depleti di vitamina D e con insufficiente apporto di calcio può compromettere l'efficacia della terapia farmacologica e può causare ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario, soprattutto quando si utilizzano i più potenti inibitori del riassorbimento (denosumab e zoledronato). Tutti i *trial* che hanno dimostrato l'efficacia di farmaci per la prevenzione delle fratture hanno previsto del resto la somministrazione di vitamina D e la supplementazione di calcio se non adeguati e la nota 79 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) esplicita questo concetto nelle sue considerazioni generali¹⁷.

Terapia ormonale sostitutiva

Nelle donne in menopausa i trattamenti con estrogeni, da soli o in combinazione con progestinici, e con tibolone sono in grado di ridurre il *turnover* osseo e di incrementare la massa ossea. L'efficacia anti-fratturativa degli estrogeni è stata confermata da alcuni *trial* randomizzati e da importanti studi osservazionali (in particolare lo studio WHI). Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge una riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, questi farmaci comportano un aumento del rischio di carcinoma della mammella, di ictus e di eventi tromboembolici. Pertanto la terapia ormonale sostitutiva (TOS) non trova più indicazione per la terapia o la prevenzione dell'osteoporosi. Per donne sofferenti di sindrome climaterica, soprattutto se ancora entro i 50-55 anni di età, la somministrazione temporanea di estrogeni o di estrogeni-progestinici (a seconda

che siano isterectomizzate o meno), può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi ancora proponibile, anche per la prevenzione dell'osteoporosi¹⁷.

I bisfosfonati

I bisfosfonati (BF) sono composti sintetici analoghi del pirofosfato in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica, di ridurre il *turnover* osseo e di aumentare la densità ossea con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. I BF sono assorbiti solo per lo 0,5-5% dal tratto gastrointestinale e sono controindicati nei pazienti con ipocalcemia, malattie gastrointestinali, insufficienza renale (CCR < 30 ml/min), gravidanza e allattamento.

I risultati di studi randomizzati e controllati indicano che l'alendronato e risdronato per os e zoledronato per via ev, sono efficaci nel trattamento dell'osteoporosi e nel ridurre significativamente il rischio di frattura vertebrale, non vertebrale e di femore, anche indotta da glucocorticoidi.

È importante ricordare che il rischio fratturativo nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi è molto più elevato rispetto a quello atteso in base ai valori densitometrici del paziente e che si riduce rapidamente alla sospensione della terapia.

In questo caso, in prevenzione primaria, in donne in menopausa o uomini di età > di 50 anni, la terapia antifratturativa è doverosa in tutti i pazienti in trattamento in atto o previsto per un tempo > di 3 mesi con prednisone o equivalente > 5 mg/die.

L'impatto negativo sulla salute dell'osso esercitato dai glucocorticoidi somministrati per via inalatoria è argomento ancora molto controverso: sicuramente il loro

impiego è molto meno dannoso per l'osso, rispetto alla via sistemica, sebbene dosi > 800 mcg/die di budesonide (o equivalenti), soprattutto se protratte nel tempo, possono essere associate ad accelerata perdita di massa ossea e ad aumento del rischio di fratture¹⁷.

Teriparatide

La somministrazione di ormone paratiroideo e in particolare del suo frammento attivo 1-34 (teriparatide) stimola sia la neoformazione che il riassorbimento osseo, con un effetto prevalente sulla neoformazione (finestra anabolica) che è evidente soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento. Gli incrementi osservati sui valori di densità minerale ossea (BMD) sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i BF solo sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%. Il trattamento con teriparatide è riservato alla prevenzione secondaria in pazienti affetti da osteoporosi a elevato rischio di frattura oppure "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi. In particolare il teriparatide si è dimostrato molto efficace nell'osteoporosi da glucocorticoidi. Teriparatide è controindicato nei pazienti con iperparatiroidismo, malattia ossea di Paget, grave insufficienza renale, malattie tumorali primitive o metastatiche dello scheletro o pregressa radioterapia sullo scheletro²³.

Denosumab

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. Gli studi registrativi sono

stati condotti utilizzando 60 mg di denosumab sottocute ogni 6 mesi. Questa dose garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo e determina un incremento della BMD superiore a quello ottenibile con i BF sia a livello dell'osso trabecolare che di quello corticale con conseguente riduzione delle fratture da fragilità in tutti i siti scheletrici sia in prevenzione primaria, in pazienti in trattamento in atto o previsto per un tempo > di 3 mesi con prednisone o equivalente > 5 mg/die, sia secondaria. Il trattamento con denosumab può talora provocare ipocalcemia che pertanto va corretta e prevenuta con un adeguato apporto di calcio e vitamina D¹⁷.

Romosozumab

Nelle fasi finali del loro differenziamento, gli osteociti sintetizzano sclerostina, che viene poi trasportata verso la superficie ossea dove, agendo quale inibitore del sistema WNT/ β -catenina, riduce l'attività degli osteoblasti e ne induce l'apoptosi. La sclerostina, inoltre, con un meccanismo autocrino, induce un incremento della produzione osteocitaria di RANKL, stimolando, perciò, l'osteoclastogenesi.

Il ruolo della sclerostina nel metabolismo osseo è stato scoperto grazie allo studio di due rare patologie autosomiche recessive: la sclerosteosi e la malattia di van Buchem. Studiando queste rare patologie è stato sviluppato un anticorpo monoclonale diretto contro la sclerostina, con l'obiettivo di stimolare l'osteoformazione nei pazienti con osteoporosi, il romosozumab. Il romosozumab induce incrementi di BMD superiori a quelli di alendronato, ma anche a quelli ottenuti con teriparatide. Sono in corso studi di fase 3 per entrambe le molecole¹⁸. Romosozumab sarà disponibile in Italia a partire dal 2023.

Conclusioni

Sulla scorta di quanto evidenziato nei paragrafi precedenti, a tutte/i le/i pazienti con BPCO si dovrebbe consigliare la terapia con vitamina D e l'integrazione con calcio per os se non adeguatamente introdotto con la dieta.

In questo *setting* di pazienti, è fondamentale la stratificazione del rischio fratturativo mediante DEXA e l'esecuzione di RX colonna D-L-S per ricerca di fratture vertebrali in particolare in pazienti in stadio GOLD III e IV e da valutare comunque anche negli altri pazienti se presenti plurimi fattori di rischio.

Di grande aiuto risultano gli algoritmi di calcolo del rischio, tra cui il FRAX e più completo e italiano il DEFRA, entrambe di facile e rapidissima compilazione.

Una volta quantificato il rischio fratturativo della nostra/o paziente va sicuramente intrapresa la terapia antifratturativa più idonea.

Bibliografia

- 1) Consensus Development Statement. *Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis?* Osteoporos Int 1997;7:1-6.
- 2) JØRGENSEN NR, SCHWARZ P. *Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients.* Curr Opin Pulm Med 2008;14:122-7.
- 3) VRIEZE A, DE GREEF MH, WIJKSTRA PJ, WEMPE JB. *Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass.* Osteoporos Int 2007;18:1197-202.
- 4) JØRGENSEN NR, SCHWARZ P, HOLME I, ET AL. *The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study.* Respir Med 2007;101:177-85.
- 5) BARNES PJ, CELLI BR. *Systemic manifestations and comorbidities of COPD.* Eur Respir J 2009;33:1165-85.
- 6) CHEN YW, RAMSOOK AH, COXSON HO, ET AL. *Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with copd a systematic review and meta-analysis.* Chest 2019;156:1092-110.
- 7) GRANDI M, SACCHETTI C, MONTANARI P, SCANELLI G. *BPCO e osteoporosi.* Ital J Med 2011; 5:S96-103.
- 8) NUTI R, SIVIERO P, MAGGI S, ET AL. *Vertebral fractures in patient with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study.* Osteoporos Int 2009;20:989-98.
- 9) MISOF BM, MOREIRA CA, KLAUSHOFER K, ROSCHGER P. *Skeletal implications of chronic obstructive pulmonary disease.* Curr Osteoporos Rep 2016;14:49-53.
- 10) GAZZOTTI M, ROCO CM, PRADELLA CO, ET AL. *Frequency of osteoporosis and vertebral fracture in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients.* Arch Broncopneumol (Engl Ed) 2019;55:252-7.
- 11) NARDI A, VENTURA L, ROSSINI M, RAMAZZINA E. *The importance of mechanism in the pathogenesis of fragility fractures of the femur and vertebrae.* Clin Cases Min Bone Metab 2010;7:130-4.
- 12) YAO P, BENNETT D, MAFHAM M, ET AL. *Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis.* JAMA Netw Open 2019;2:e1917789.
- 13) MARTINEAU AR, JOLLIFFE DA, HOOPER RL, ET AL. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.* BMJ 2017;356:i6583.
- 14) ADAMI S, ROMAGNOLI E, CARNEVALE V, ET AL.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency.* Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Reumatismo 2011;63:129-47.
- 15) CHAROENNGAM N, HOLICK MF. *Immunologic effects of vitamin D on human health and disease.* Nutrients 2020;12:2097.
- 16) FASSIO A, ADAMI G, ROSSINI M, ET AL. *Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: a randomized open-label study.* Nutrients 2020;12:1553.
- 17) Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi (Società Italiana di Endocrinologia, Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa, Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie, Società Italiana di Medicina Interna, Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro, Società Italiana di Ortopedia, Società Italiana di Reumatologia). *Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità.* 2020.
- 18) MCCLUNG MR, GRAUER A, BOONEN S, ET AL. *Romozumab in postmenopausal women with low bone mineral density.* N Engl J Med 2014;370:412-20.