

La patologia  
osteometabolica  
territoriale  
nel 2020



**17 18** 2021  
**settembre**

**Bonus Pastor**  
via Aurelia, 208 - Roma



RESPONSABILE SCIENTIFICO  
**Renato Pastore**

*(Endocrinologia, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma)*

# Diagnostica di laboratorio nell'osteoporosi

Paolo Falasca

UOC Medicina interna

Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia

Polo H1 - ASL Roma 6

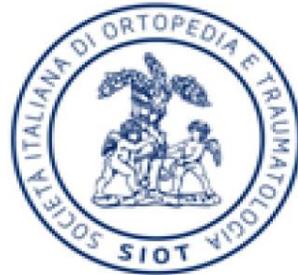
# Il laboratorio nello studio del metabolismo osseo

Due obiettivi:

1. Fornire una valutazione del metabolismo calcio-fosforo (esami di I livello)
2. Indirizzare il percorso diagnostico verso eventuali forme di osteoporosi/osteopenia a verosimile genesi secondaria (esami di II livello).

La normalità degli esami di I livello esclude con un'accuratezza di  $\sim 90\%$  altre malattie o forme da osteoporosi secondaria.

# Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi



SOCIETÀ ITALIANA DELL'OSTEOPOROSI, DEL METABOLISMO MINERALE E DELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO



**SIMFER**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI MEDICINA FISICA  
E RIABILITATIVA  
The Italian Society  
of Physical and  
Rehabilitative Medicine



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

SIGG, SIOT, SIMI, SIR, SIOMMMS, SIMFER, SIE, SIMG.  
Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. 2017

**Table 13**  
**Laboratory Tests to Consider in Detecting Secondary Osteoporosis**

Complete blood cell count

Serum chemistry, including calcium, phosphate, total protein, albumin, liver enzymes, alkaline phosphatase, creatinine, and electrolytes

24-hour collection for calcium, sodium, and creatinine excretion (to identify calcium malabsorption or hypercalciuria)

Serum 25-hydroxyvitamin D

Additional tests if clinically indicated might include (but not limited to):

- Serum intact parathyroid hormone concentration for possible primary or secondary hyperparathyroidism
- Serum thyrotropin
- Tissue transglutaminase antibodies for suspected celiac disease
- Serum protein electrophoresis and free kappa and lambda light chains for suspected myeloma
- Urinary free cortisol or other tests for suspected adrenal hypersecretion
- Serum tryptase, urine N-methylhistidine, or other tests for mastocytosis

## Esami di primo Livello

- VES
- Emocromo
- Proteine totali + Elettroforesi proteica
- Calcemia <sup>(1)</sup>
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24h

<sup>(1)</sup> Calcemia corretta (mg/dl):

*Calcemia totale (mg/dl) + 0,8[4 - albumina in g/dl]*

## Esami di secondo Livello

- Calcio ionizzato
- Ormone Tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Free Androgen Index (nei maschi)
- Immunofissazione sierica ed urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

## Esami di primo Livello

- VES
- Emocromo
- Proteine totali + Elettroforesi proteica
- Calcemia <sup>(1)</sup>
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24h

<sup>(1)</sup> Calcemia corretta (mg/dl):

*Calcemia totale (mg/dl) + 0,8[4 - albumina in g/dl]*

# Calcemia

La calcemia totale può essere eseguita senza problemi su un campione prelevato per un profilo biochimico di primo livello. Tuttavia, sono consigliabili alcune precauzioni:

- effettuare la determinazione su un campione prelevato al mattino, a digiuno e da seduti, perché la calcemia totale presenta un ritmo circadiano che riflette le variazioni dell'albuminemia e i cambiamenti di postura;
- evitare la stasi venosa da laccio emostatico (pseudo-ipercalcemia);
- richiedere nei casi dubbi tre determinazioni in tre giorni consecutivi.

# Protidemia

La quantità di calcio legato è direttamente proporzionale alla quantità di **proteine**.

La calcemia totale subisce variazioni parallele alla concentrazione proteica, ma è importante ricordare che la concentrazione della frazione fisiologicamente attiva di calcio resta inalterata.

# Protidemia

$$\mathbf{Calcemia\ corretta} = \mathit{calcemia\ misurata} \text{ (mg/ dL)} + [0.8 \times (\mathit{4-albuminemia} \text{ (g/ dL)})]$$

Una formula alternativa è la seguente:

$$\mathbf{Calcemia\ corretta} = \mathit{calcemia\ misurata} \text{ (mg/ dL)} / [0.6 + (\mathit{Proteinemia\ totale} \text{ (g/ dL)} / 8.5)]$$

# Calciuria

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/  
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE  
GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS— 2020 UPDATE**

*Pauline M. Camacho, MD, FACE<sup>1</sup>; Steven M. Petak, MD, JD, FACP, FCLM, MACE, CCD<sup>2</sup>;  
Neil Binkley, MD<sup>3</sup>; Dima L. Diab, MD, FACE, FACP, CCD<sup>4</sup>; Leslie S. Eldeiry, MD<sup>5</sup>;  
Azeez Farooki, MD<sup>6</sup>; Steven T. Harris, MD, FACP, FASBMR<sup>7</sup>; Daniel L. Hurley, MD, FACE<sup>8</sup>;  
Jennifer Kelly, DO, FACE<sup>9</sup>; E. Michael Lewiecki, MD, FACE, FACP, CCD<sup>10</sup>;  
Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE<sup>11</sup>; Michael McClung, MD, FACP, FACE<sup>12</sup>;  
Sunil J. Wimalawansa, MD, PhD, MBA, FCCP, FACP, FRCP, DSc, FACE<sup>13</sup>;  
Nelson B. Watts, MD, FACP, CCD, FASBMR, MACE<sup>14</sup>*

Laboratory evaluation should include a complete blood count, comprehensive metabolic panel, 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D), intact parathyroid hormone (PTH), phosphate, and a 24-hour urine collection for calcium, sodium, and creatinine. The 24-hour urine calcium collection must occur after the patient is replete of vitamin D and has been on a reasonable calcium intake (1,000 to 1,200 mg/d) for at least 2 weeks. If the patient is receiving thyroid hormone or there is a suspicion for hyperthyroidism, thyroid-stimulating hormone should also be obtained. Celiac antibodies or serum/urine protein electrophoresis could also be obtained.

# Calciuria

- Calciuria e sodiuria
- Una sodiuria normale in pazienti con aumentata escrezione urinaria di calcio caratterizza la cosiddetta "dispersione renale di calcio", condizione in grado di provocare un'aumentata secrezione di PTH, ma che può essere corretta da somministrazione di diuretici tiazidici e non va confusa con l'iperparatiroidismo normocalcemico, essendo invece una varietà di iperparatiroidismo secondario.

## Esami di secondo Livello

- Calcio ionizzato
- Ormone Tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Free Androgen Index (nei maschi)
- Immunofissazione sierica ed urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

**Tabella 1 Cause di osteoporosi secondaria**

**Malattie Endocrine e Metaboliche**

- Iperparatiroidismo
- Ipogonadismo
- Tireotossicosi
- Ipercorticosurrenalismo
- Diabete Mellito
- Iperprolattinemia
- Deficit di GH
- Acromegalia

**Malattie ematologiche**

- Leucemie
- Mieloma multiplo
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia

**Malattie Gastrointestinali**

- Celiachia
- Gastrectomia e Bypass gastrico
- Malassorbimento intestinale
- Malattie infiammatorie intestinali
- Epatopatie Croniche
- Cirrosi biliare primitiva

**Malattie genetiche**

- Osteogenesi imperfetta
- Sindrome di Ehler-Danlos
- Malattia di Gaucher
- Glicogenosi
- Ipofosfatasia
- Emocromatosi
- Omocistinuria
- Fibrosi Cistica
- Sindrome di Marfan

**Malattie Reumatiche**

- Artrite reumatoide
- LES
- Spondilite Anchilosante
- Artrite Psoriasica
- Sclerodermia

**Malattie Renali**

- Insufficienza Renale Cronica
- Ipercalciuria Idiopatica
- Acidosi Tubulare renale

**Altre malattie**

- Anoressia nervosa
- Fibrosi Cistica
- BPCO
- Malattia di Parkinson
- Sclerosi Multipla

**Da Farmaci**

- Glucocorticoidi
- L-Tiroxina a dosi soppressive
- Eparina e anticoagulanti orali (AVK)
- Anticonvulsivanti
- Inibitori dell'Aromatasi
- Antiandrogeni
- Antagonisti del GnRH
- Immunosoppressori
- Antiretrovirali
- Tiazolinedioni
- Inibitori di Pompa Protonica (PPI)
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

**Da Trapianto di organi**

**Table 12**  
**Causes of Secondary Osteoporosis in Adults<sup>a</sup>**

<b>Endocrine or metabolic causes</b>	<b>Nutritional/ GI conditions</b>	<b>Drugs</b>	<b>Disorders of collagen metabolism</b>	<b>Other</b>
Acromegaly Diabetes mellitus Type 1 Type 2 Growth hormone deficiency Hypercortisolism Hyperparathyroidism Hyperthyroidism Hypogonadism Hypophosphatasia Porphyria Pregnancy	Alcoholism Anorexia nervosa Calcium deficiency Chronic liver disease Malabsorption syndromes/ malnutrition (including celiac disease, cystic fibrosis, Crohn disease, and gastric resection or bypass) Total parenteral nutrition Vitamin D deficiency	Anti-epileptic drugs <sup>b</sup> Aromatase inhibitors Chemotherapy/ immunosuppressants Medroxyprogesterone acetate Glucocorticoids Gonadotropin-releasing hormone agents Heparin Lithium Proton pump inhibitors Selective serotonin- reuptake inhibitors SGLT2-inhibitors Thiazolidinediones Thyroid hormone (in supraphysiologic doses)	Ehlers-Danlos syndrome Homocystinuria due to cystathionine deficiency Marfan syndrome Osteogenesis imperfecta	AIDS/HIV Ankylosing spondylitis Chronic obstructive pulmonary disease Gaucher disease Hemophilia Hypercalciuria Immobilization Major depression Myeloma and some cancers Organ transplantation Renal insufficiency/failure Renal tubular acidosis Rheumatoid arthritis Systemic mastocytosis Thalassemia

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; GI = gastrointestinal; HIV = human immunodeficiency virus; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2.

<sup>a</sup>Not meant to be a complete list.

<sup>b</sup>Phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate, and carbamazepine have been associated with low bone mass.

## Esami di secondo Livello

- Calcio ionizzato
- Ormone Tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Free Androgen Index (nei maschi)
- Immunofissazione sierica ed urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

# Calcio libero

(«*Calcio ionizzato*»)

- Utile nella diagnostica differenziale non emergenziale dei quadri di iper- ed ipocalcemia.
- Diverse condizioni quali l'ipoparatiroidismo, il rachitismo vitamina D-dipendente, l'insufficienza renale, l'ipoalbuminemia o l'ipovitaminosi D, possono causare ipocalcemia totale, ma soltanto l'ipoparatiroidismo e/o l'alcalosi sono in grado di causare una diminuzione del calcio libero.
- Altre possono causare ipercalcemia, ma solo l'iperparatiroidismo primitivo, neoplasie maligne e/o acidosi aumentano la concentrazione del calcio libero.

# PTH

- La determinazione dei livelli sierici del PTH non ha alcun significato clinico senza la contemporanea determinazione della calcemia.
- Numerosi fattori (età, sesso, etnia, BMI) possono esercitare un certo grado di influenza sui livelli di PTH: valori di PTH mediamente più elevati si osservano, infatti, nei soggetti anziani, nel sesso femminile, negli individui afro-americani e negli obesi.
- Intervalli di riferimento in un soggetto adulto sono compresi tra 10-65 ng/L.

# PTH

## Valutazione associata dei livelli di PTH e calcemia

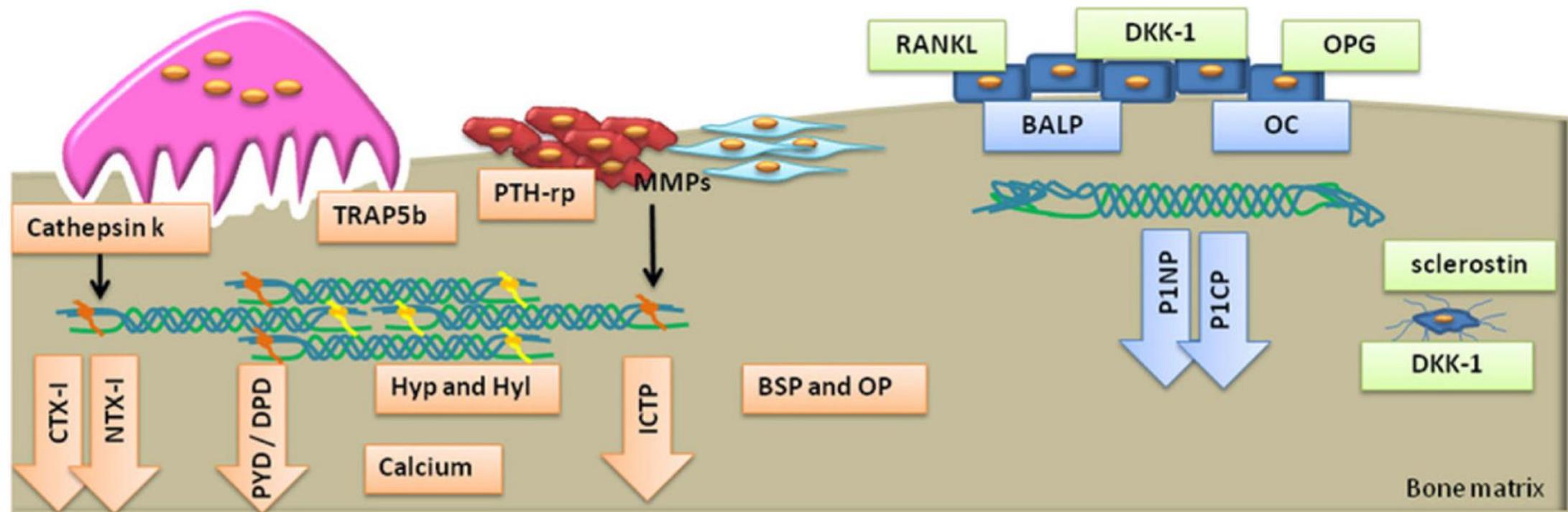
PTH	Calcemia	Patologia
Aumentato	Aumentata	Iperparatiroidismo primitivo
Aumentato	Normale	Iperparatiroidismo secondario Iperparatiroidismo primitivo normocalcemico
Aumentato	Diminuita	Iperparatiroidismo secondario
Normale/diminuito	Diminuita	Ipoparatiroidismo
Diminuito/normale	Aumentata	Ipercalcemia neoplastica

# Marcatori di turn-over osseo (BTMs)

- Il ruolo diagnostico dei BTM è quello di definire l'effettivo stato metabolico del tessuto scheletrico: se la densitometria ossea fornisce una valutazione statica della quota di tessuto osseo presente nell'organismo, i BTM costituiscono un indice dinamico dello stato di attività del tessuto osseo e della velocità del suo rimodellamento.
- Impiego è condizionato da un'ampia variabilità individuale, alla quale concorrono fattori di carattere fisiologico (età, sesso, etnia, gravidanza e allattamento, alimentazione e stile di vita, ritmicità circadiana e stagionale, ecc.), patologico (alterata funzionalità renale o epatica, allettamento prolungato e ipomobilità, farmaci) e laboratoristico
- Sul piano clinico, i marcatori di turn-over osseo (Bone Turnover Markers, BTM) vengono comunemente distinti in marcatori di neoformazione ossea e marcatori di riassorbimento osseo.

# Marcatori di turn-over osseo (BTMs)

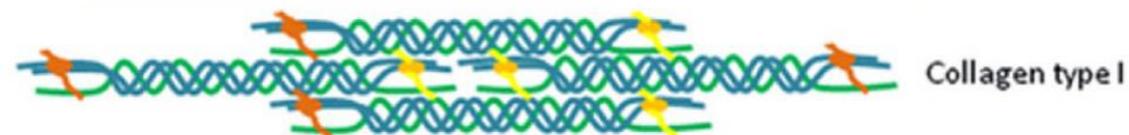
Non vengono oggi proposti nella valutazione clinica di routine, ma hanno un utilizzo in situazioni selezionate, come il monitoraggio degli effetti della terapia farmacologica per l'osteoporosi.



Bone resorption markers

Regulators of bone turnover

Bone formation markers



**Table 1.** Most-commonly-used biochemical markers of bone turnover

Bone formation	Bone resorption
Byproducts of collagen synthesis	Collagen degradation products
Procollagen type I C-terminal propeptide <sup>s</sup>	Hydroxyproline <sup>u</sup>
Procollagen type I N-terminal propeptide <sup>s</sup>	Pyridinoline <sup>u,s</sup>
Matrix protein	Deoxypyridinoline <sup>u,s</sup>
Osteocalcin <sup>s</sup>	Cross-linked telopeptides of type I collagen
Osteoblast enzyme	N-terminal cross-linked telopeptide <sup>u,s</sup>
Total alkaline phosphatase <sup>s</sup>	C-terminal cross-linked telopeptide <sup>u,s</sup>
Bone alkaline phosphatase <sup>s</sup>	C-terminal cross-linked telopeptide generated by matrix metalloproteinases <sup>s</sup>
	Osteoclast enzymes
	Tartrate-resistant acid phosphatase <sup>s</sup>
	Cathepsin K <sup>s</sup>

<sup>s</sup>Measured in serum; <sup>u</sup>measured in urine.

## Marcatori di metabolismo osseo

### di formazione

Fosfatasi alcalina  
Osteocalcina  
Peptidi terminali del procollagene

### di riassorbimento

Idrossiprolina  
Fosfatasi acida  
Cross-links  
Telopeptidi del collagene  
Idrossilisina

# **Marcatori di formazione ossea**

## Fosfatasi alcalina e isoenzima osseo

- A livello scheletrico l'isoenzima (bALP) è sintetizzato dagli **osteoblasti** e interviene nel processo di mineralizzazione ossea.
- Tra le patologie ossee, i più alti livelli di bALP sono riscontrabili nella malattia di Paget e nelle patologie tumorali ossee. Un incremento moderato si osserva nell'osteomalacia, antagonizzato dalla somministrazione di vitamina D.
- L'iperparatiroidismo primario e secondario può essere accompagnato da modesti aumenti di bALP.
- Le fratture ossee provocano aumenti repentini ma transitori di bALP.
- I livelli di ALP sono inoltre dipendenti dall'età. La crescita fisiologica del sistema scheletrico aumenta il livello di ALP nel siero di 1.5-2.5 volte rispetto ai valori di un adulto. Durante il terzo trimestre di gravidanza è osservabile un aumento di 2-3 volte (ALP placentare).
- L'isoforma bALP può risultare falsamente aumentata nei casi di patologia epato-biliare per la *cross*-reattività con l'isoenzima epatico.

## Osteocalcina

- proteina non-collagene maggiormente rappresentata nel tessuto scheletrico (10-20% delle proteine non collageniche);
- sintetizzata dagli **osteoblasti** ma anche da odontoblasti e condrociti, sotto il controllo di vitamina D3 e vitamina K
- Osteocalcina circolante comprende sia la quota proveniente dalla sintesi sia quella derivante dal riassorbimento osseo (quantità maggiore).
- E' pertanto un indicatore di formazione (attività osteoblastica) e al tempo stesso di riassorbimento.
- Livelli ematici sono inoltre influenzati dalla ritmicità circadiana e dalla funzione renale (aumenta in corso di bassa filtrazione glomerulare)
- Livelli circolanti aumentano in quadri clinici quali: osteoporosi, iperparatiroidismo primitivo e secondario, morbo di Paget
- Correntemente proposta come parametro utile per monitorare l'efficacia delle terapie anti-riassorbitive.

## Cause di alterati livelli di osteocalcina

### **Diminuiti**

Gravidanza  
Epatopatie croniche  
Ipoparatiroidismo  
Deficit GH  
Terapia cronica con cortisonici

### **Aumentati**

Malattia di Paget  
Osteoporosi  
Iperparatiroidismo primitivo e secondario  
Insufficienza renale cronica  
Neeoplasie scheletriche primitive e metastatiche  
Anti-convulsivanti  
Estrogeni

## Peptidi C-terminale e N-terminale del pro-collagene di tipo I (P1CP e P1NP)

- Sono i prodotti finali della sintesi del collagene per l'azione dell'endopeptidasi sulla molecola di pro-collagene di tipo I.
- Dopo il clivaggio, le due estremità N terminale (P1NP) e C terminale (P1CP) entrano in circolo.
- La misurazione del P1NP ha il vantaggio della bassa variabilità diurna, l'assenza di influenza dei pasti, ha un metabolismo epatico e non è influenzata dalla funzione renale.
- La loro specificità come indicatori di turn-over osseo è limitata dall'esistenza di una significativa produzione extra-ossea (es. cutanea) del collagene di tipo 1, e dalle patologie epatiche, in grado di interferire con la fisiologica metabolizzazione dei peptidi.
- Il dosaggio del P1NP si è dimostrato utile nel monitoraggio della terapia con teriparatide.
- Nei pazienti in trattamento con teriparatide si assiste a un incremento dei valori di P1NP già dopo il 1° mese di terapia e il suo aumento è correlato all'aumento della densità minerale ossea valutata dopo 12 mesi. P1NP può pertanto fornire indicazioni circa la risposta al trattamento con teriparatide ben prima del controllo densitometrico.

# **Marcatori di riassorbimento osseo**

## **Telopeptidi del collagene di tipo I (CTX, NTX)**

- Prodotti di degradazione delle porzioni carbossi-terminale (CTX) e amino-terminale (NTX) delle regioni non-elica del collagene di tipo I, per azione della catepsina K osteoclastica.
- Possono essere dosati nelle urine e nel siero. Il dosaggio nel sangue è influenzato dal pasto e dal ritmo circadiano ed è pertanto consigliabile venga eseguito la mattina a digiuno.
- Il dosaggio nelle urine delle 24 ore permette di superare tali variabili.
- I telopeptidi C- e N-terminali risultano elevati nei pazienti con elevato riassorbimento osseo e tendono a normalizzarsi per effetto delle terapie che inibiscono il riassorbimento.
- Osservate riduzioni dei livelli di NTX del 60% dopo denosumab, del 50% dopo alendronato e del 40% dopo risedronato.

## Cross-links del collagene: piridinolina e deossipiridolina

- Durante la degradazione del collagene sono rilasciati in circolo i *cross-link* presenti tra le molecole di collagene.
- Si tratta di legami crociati intra- e inter-molecolari che stabilizzano la molecola di collagene.
- Durante il riassorbimento osseo i *cross-link* vengono spezzati dalle proteasi degli osteoclasti e rilasciati in circolo in forma libera o coniugata con altri peptidi.
- Possono essere dosati nelle urine e nel siero.
- Presentano un picco la mattina e sono scarsamente influenzati dal pasto.
- Sono dosati due tipi di prodotti:
  - piridinolina, meno specifica per l'esistenza di una produzione extra-ossea (cartilagine, tendini, parete dei vasi sanguigni);
  - deossipiridolina, più specifica, poiché presente soltanto nelle ossa e nella dentina.

## Fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP)

- Marcatore di elevato turn-over osseo, per la sua significativa correlazione con la perdita di densità minerale ossea.
- La frazione tartrato-resistente della fosfatasi acida proviene dagli osteoclasti, dalle cellule di Kupfer del fegato, dai macrofagi, dagli eritrociti.
- Isoforma 5b dell'isoenzima osseo, prodotto dagli osteoclasti durante la fase di riassorbimento e coinvolto nella degradazione della matrice ossea.

## **Idrossiprolinuria**

- La misura dell'idrossiprolinuria è stata impiegata in passato come indicatore di riassorbimento osseo.
- Suo utilizzo è limitato per la scarsa affidabilità, attribuibile a diversi fattori
- Può derivare da proteine diverse dal collagene osseo (il 10-15% proviene dal catabolismo del fattore C1q del complemento) e da una dieta ricca in cibi contenenti elevate quantità di collagene può determinare valori elevati di idrossiprolinuria.

## Cause di alterati livelli di idrossiprolinuria

### Diminuiti

Ipopituitarismo  
Ipoparatiroidismo  
Ipotiroidismo  
Malnutrizione  
Farmaci (aspirina, bisfosfonati, anti-neoplastici)

### Aumentati

Gravidanza  
Dieta  
Malattia di Paget  
Iperparatiroidismo  
Iperparatiroidismo  
Acromegalia  
Stati infiammatori (il fattore C1q del complemento presenta una regione ricca di idrossiprolina)  
Farmaci (GH, ormoni tiroidei, fenobarbital)

## **Idrossilisina e derivati glicosidici (GHYL)**

- Nel collagene osseo prevalgono i residui monoglicosilati, i quali durante il riassorbimento osseo vengono rilasciati in circolo ed eliminati con le urine in assenza di tappe metaboliche intermedie
- GHYL costituiscono quindi un marcatore di una buona specificità (non è influenzato dalla dieta)
- poco diffuso nella pratica clinica.

## Utilità dei principali indicatori di rimodellamento osseo

<b>Analita</b>	<b>Sistema</b>	<b>Molto utile</b>	<b>Utile</b>	<b>Poco utile</b>	<b>Inutile</b>
ALP ossea	Siero	x			
Osteocalcina	Siero/plasma			x	
P1NP	Siero	x			
P1CP	Siero				x
DPD	Urine			x	
NTX	Urine		x		
NTX	Siero	x			
CTX	Urine		x		
CTX	Siero	x			
ICTP	Siero			x	
TRAP	Siero/plasma		x		

# **Marcatori di turn-over osseo e rischio fratturativo**

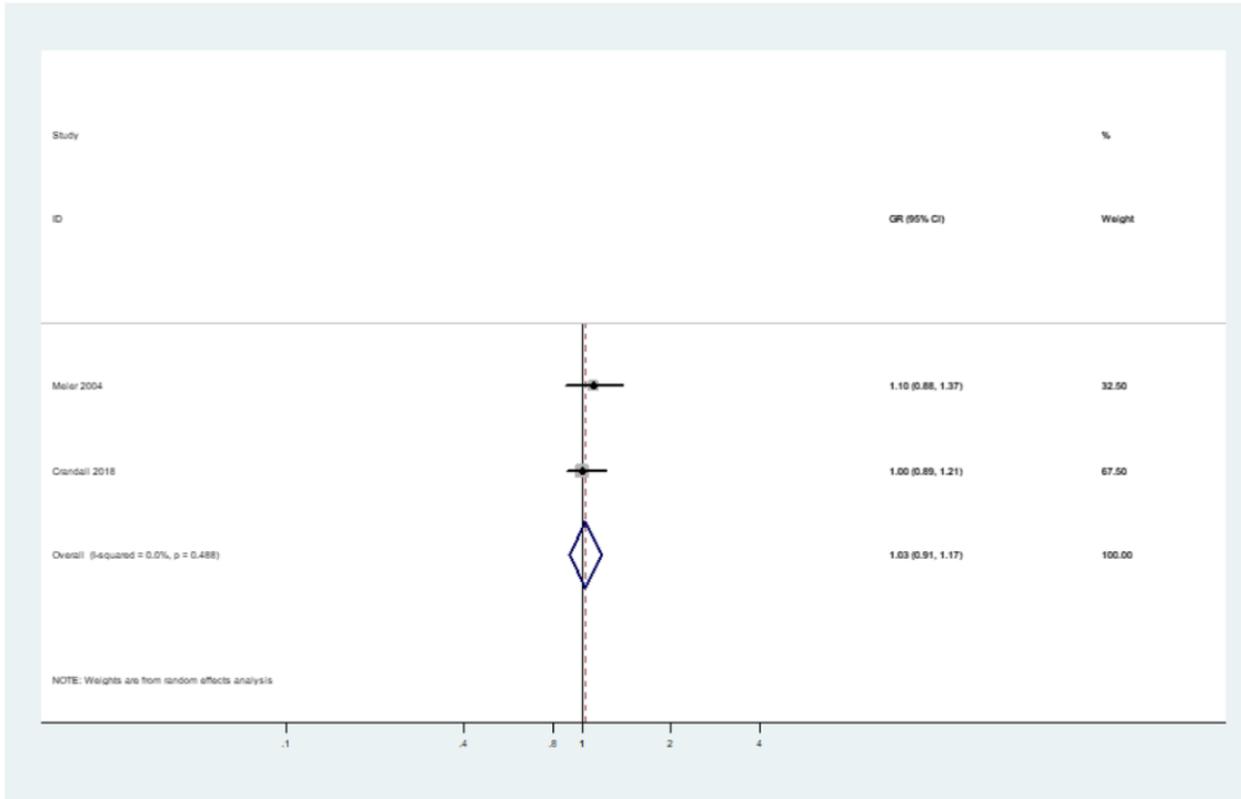
# Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis



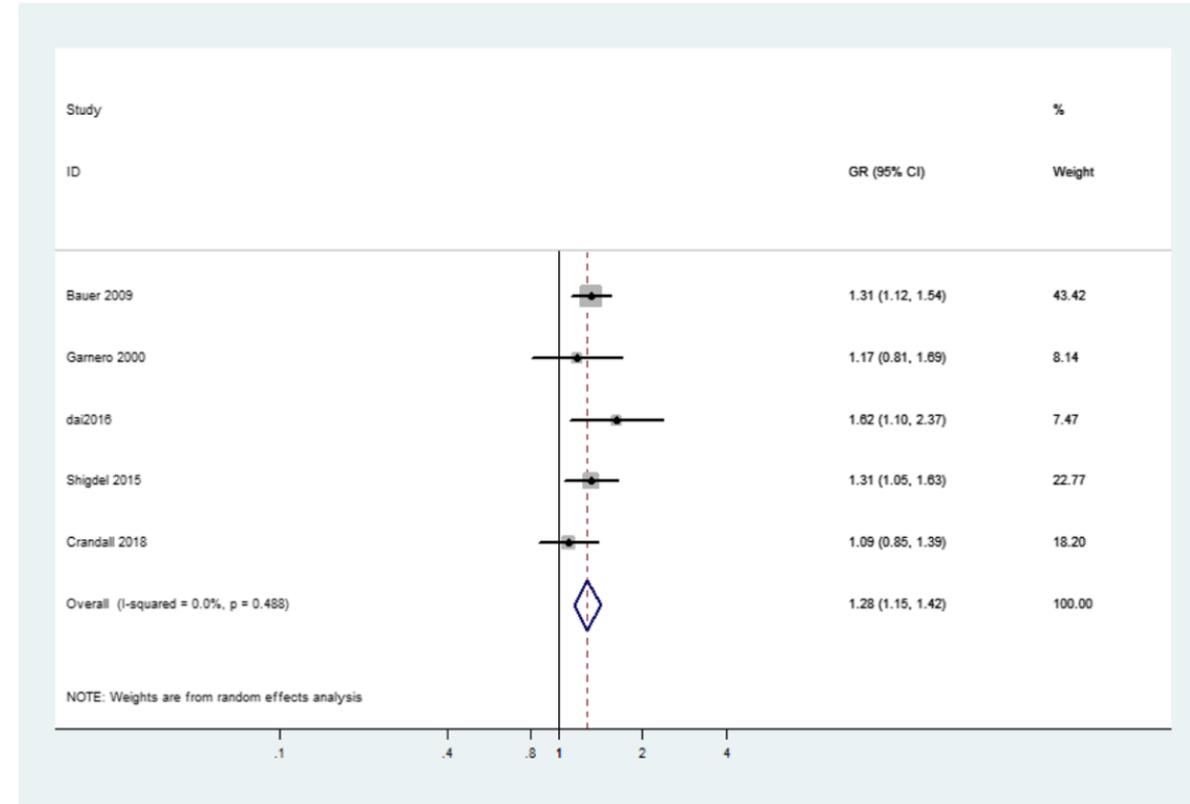
Aixian Tian<sup>1†</sup>, Jianxiong Ma<sup>1†</sup>, Kaiqiang Feng<sup>2†</sup>, Zhaojie Liu<sup>1†</sup>, Lei Chen<sup>3†</sup>, Haobo Jia<sup>4†</sup> and Xinlong Ma<sup>1\*</sup>

# Associazione fra P1NP e fratture

A

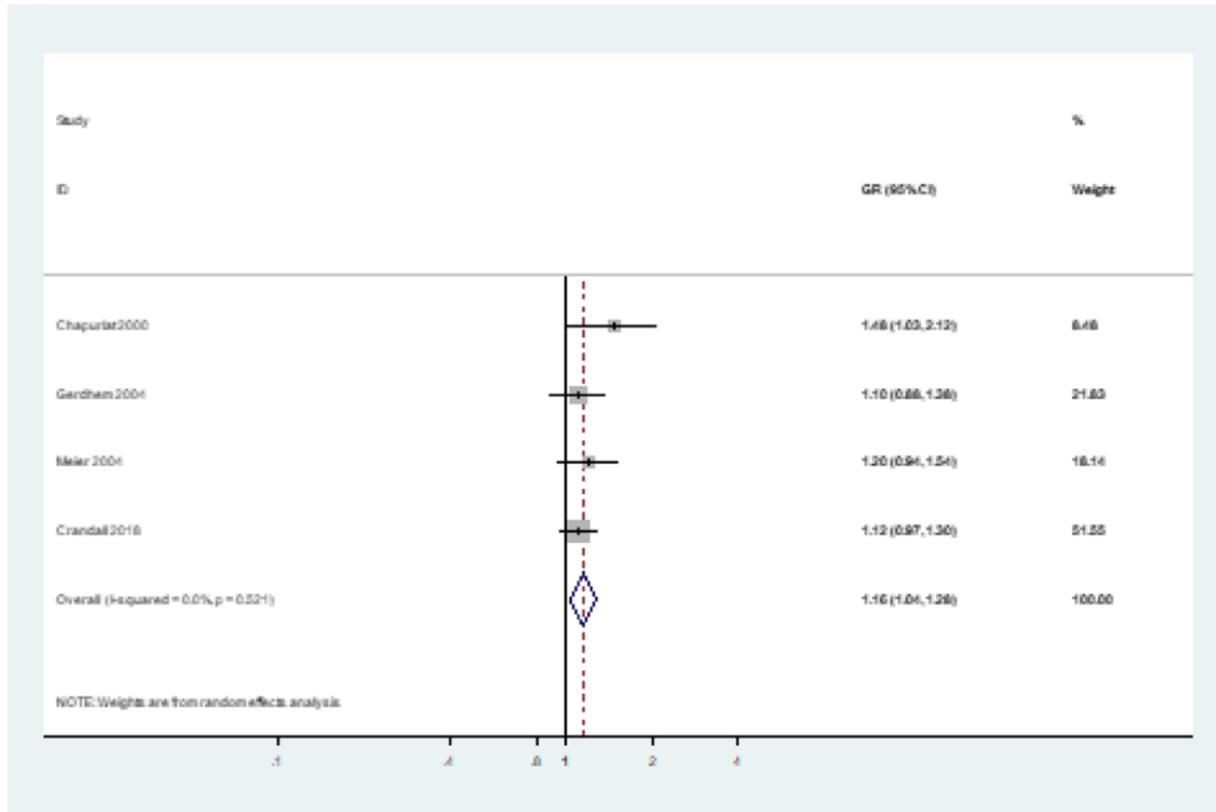


B

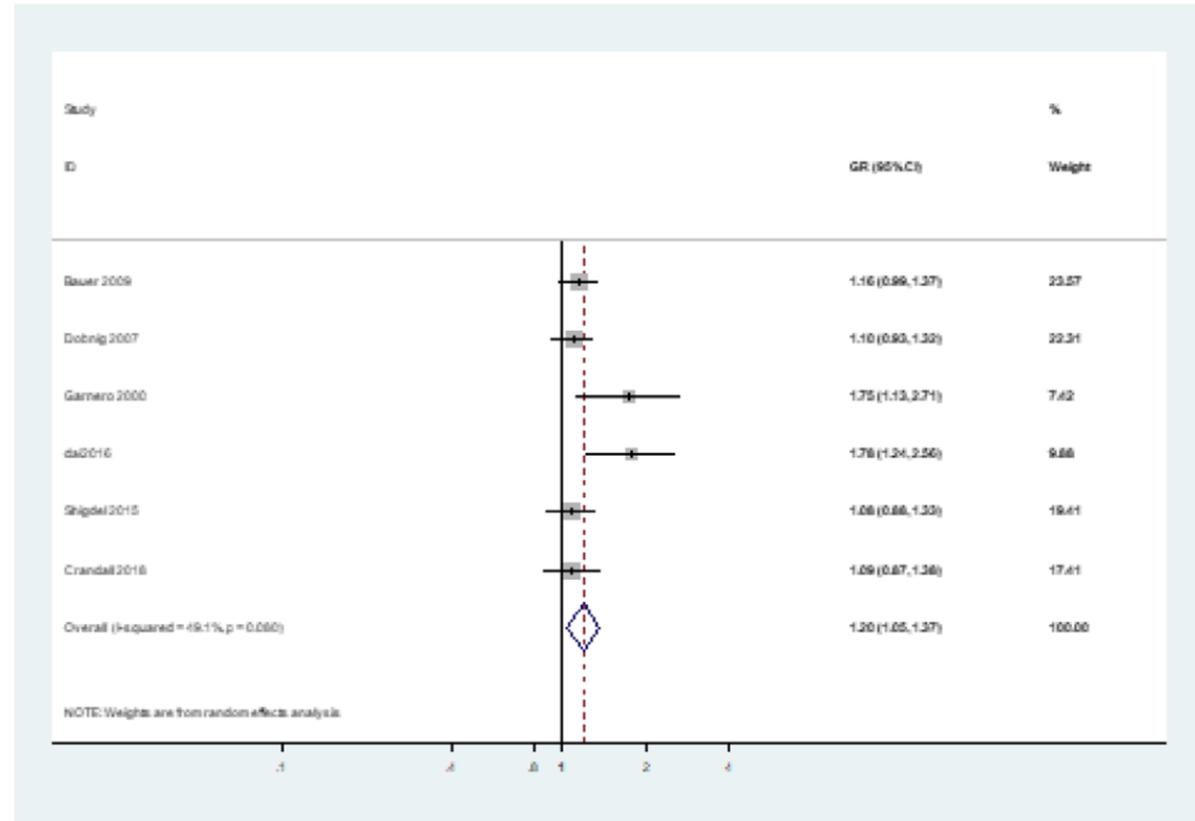


# Associazione fra CTX e fratture

A



B





## European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women

J.A. Kanis<sup>1,2</sup> · C. Cooper<sup>3,4</sup> · R. Rizzoli<sup>5</sup> · J.-Y. Reginster<sup>6,7</sup> · on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF)

### Biochemical assessment of fracture risk

Bone markers are increased after the menopause, and in several studies the rate of bone loss varies according to the marker value [72]. Thus, a potential clinical application of biochemical indices of skeletal metabolism is in assessing fracture risk. The IOF and International Federation of clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) have proposed two of several markers as reference analytes in the prediction of fracture risk; serum procollagen type I N propeptide (s-PINP) and serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (s-CTX) as markers of bone formation and bone resorption, respectively [73]. A meta-analysis of prospective studies showed a significant association between s-PINP and the risk of fracture. The hazard ratio per SD increase in s-PINP (gradient of risk; GR) was 1.23 (95% CI 1.09–1.39) for men and women combined unadjusted for bone mineral density. There was also a significant association between s-CTX and risk of fracture GR = 1.18 (95% CI 1.05–1.34) unadjusted for bone mineral density. For the outcome of hip fracture, the association between s-CTX and risk of fracture was slightly higher, 1.23 (95% CI 1.04–1.47) [74]. Thus, there is a modest but significant association between these markers and the future risk of fractures. Currently, there are efforts by IFCC and IOF to harmonise markers of bone turnover, which, if successful, may promote markers of bone turnover for fracture risk prediction [75].

## **Conclusions**

In conclusion, BTMs hold promise as an independent predictor for fracture. However, before they can be used for this purpose in clinical practice, we need further carefully conducted prospective studies which are analyzing BTMs in a standard manner (such as relative risk per SD increase) for a single fracture type.

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/  
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE  
GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS— 2020 UPDATE**

*Pauline M. Camacho, MD, FACE<sup>1</sup>; Steven M. Petak, MD, JD, FACP, FCLM, MACE, CCD<sup>2</sup>;  
Neil Binkley, MD<sup>3</sup>; Dima L. Diab, MD, FACE, FACP, CCD<sup>4</sup>; Leslie S. Eldeiry, MD<sup>5</sup>;  
Azeez Farooki, MD<sup>6</sup>; Steven T. Harris, MD, FACP, FASBMR<sup>7</sup>; Daniel L. Hurley, MD, FACE<sup>8</sup>;  
Jennifer Kelly, DO, FACE<sup>9</sup>; E. Michael Lewiecki, MD, FACE, FACP, CCD<sup>10</sup>;  
Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE<sup>11</sup>; Michael McClung, MD, FACP, FACE<sup>12</sup>;  
Sunil J. Wimalawansa, MD, PhD, MBA, FCCP, FACP, FRCP, DSc, FACE<sup>13</sup>;  
Nelson B. Watts, MD, FACP, CCD, FASBMR, MACE<sup>14</sup>*

In summary, BTMs are useful in certain situations, such as assessment of fracture risk and to provide early feedback to patients that their drug is or is not working, which leads to discussions pertaining to medication compliance, drug absorption, and/or therapeutic efficacy. BTMs do not need to be assessed in all osteoporosis patients.

BTMs are useful for assessing patient compliance and efficacy of therapy. Significant reductions in BTMs are seen with antiresorptive therapy and have been associated with fracture reduction, and significant increases indicate good response to anabolic therapy (292).

Grazie per  
l'attenzione

---

