



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE E MEDICINA TRASLAZIONALE

MED/16 - REUMATOLOGIA

CICLO XXXV

RILEVANZA DELLA MEDICINA DI GENERE NELLE MALATTIE
REUMATOLOGICHE: STUDIO PILOTA SULLA FREQUENZA DI OSTEOPOROSI
ED IPOGONADISMO NEI PAZIENTI MASCHI

DOTTORANDO

Dott. Francesco Ghellere

SUPERVISORE

Prof. Franco Franceschini – Università degli Studi di Brescia

Sommario

Abstract	4
Capitolo 1 - Introduzione.....	6
1.1 Differenze di genere in medicina	6
1.2 Influenza di genere sul rischio infettivo: il sistema immunitario non è unico.....	7
1.3 Quando il sistema immunitario non funziona: malattie reumatiche e differenze di genere.....	8
1.4 Ipogonadismo maschile	12
1.5 Recettore degli androgeni.....	15
1.6 Osteoporosi maschile	16
1.7 Densitometria ossea.....	18
1.8 Sarcopenia & diminuita massa muscolare.....	19
Capitolo 2 – Razionale e scopo dello studio.....	20
Capitolo 3 - Materiali e Metodi	22
3.1 Progetto PRISMA: Studio della Prevalenza di Ipogonadismo ed Osteoporosi nei pazienti afferenti all’ambulatorio prime visite & Studio Retrospectivo.....	22
3.2 Analisi laboratoristiche & studio del recettore degli androgeni.....	25
3.3 Analisi statistica	26
3.4 Considerazioni etiche.....	26
3.5 Dati Anamnestici fase trasversale – fase retrospettiva.....	26
3.6 Patient Related Outcomes (PROs).....	27
Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI).....	27
Short Form 36 (SF-36) e qualità della vita.....	27
Fatigue Assessment Scale (FAS).....	27
Aging Male Symptoms (AMS).....	28
3.7 Score di rischio fratturativo	28
3.8 Manual Muscle Test 8 (MMT8)	28
3.9 Calcolo indici di attività di malattia	28
3.10 Densitometria ossea	29
3.11 Database informatici.....	30
Capitolo 4 - Risultati.....	31
PROGETTO PILOTA PRISMA - FASE TRASVERSALE (A) – Studio della prevalenza di ipogonadismo ed osteoporosi nei pazienti afferiti all’ambulatorio reumatologico.....	31

4 A.1 Descrizione generale della popolazione coinvolta e visita medica	32
4 A.2 Patient Reported Outcomes (PROs) – Questionari compilati dal paziente	39
4 A.3 Calcolo del rischio fratturativo osseo e densità minerale ossea allo studio DEXA	42
4 A.4 Esiti esami ematochimici nei pazienti	44
4 A.5 Esiti scansioni total body DEXA.....	46
4 A.6 Valutazione frequenza alterazioni densitometriche, ipogonadismo, diminuita massa muscolare e mutazione del recettore degli androgeni nella popolazione coinvolta dallo studio.....	48
4 A.7 Frequenza di alterazioni ormonali e osteometaboliche associate a diagnosi di patologia reumatologica infiammatoria rispetto al gruppo di controllo senza patologia reumatologica infiammatoria.....	49
4 A.8 Ulteriori analisi statistiche.....	52
4 A.9 Un caso clinico significativo.....	53
STUDIO RETROSPETTIVO (B) - Studio della prevalenza di ipogonadismo ed osteoporosi nei pazienti afferiti al servizio di densitometria ossea.....	55
4 B.1 ANALISI SU 608 PAZIENTI	56
4 B.2 ANALISI SU 435 PAZIENTI CON DATI ANAMNESTICI, SUDDIVISI PER ETÀ.....	58
4 B.3 ANALISI SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER PRESENZA ANAMNESTICA DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA	61
4 B.4 ANALISI DELLA PREVALENZA DI OSTEOPOROSI PRIMITIVA E SECONDARIA SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER ETÀ.....	66
4 B.5 ANALISI FAMILIARITÀ E STILI DI VITA SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER PRESENZA ANAMNESTICA DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA	70
4 B.6 ANALISI FREQUENZA DELLE DIVERSE MALATTIE REUMATOLOGICHE, PREVALENZA DI FRATTURE DA FRAGILITÀ E COMORBIDITÀ SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER PRESENZA ANAMNESTICA DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA.....	71
4 B.7 ANALISI DELL'UTILIZZO DI FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI SU 279 PAZIENTI	74
4 B.8 ANALISI SU SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE	81
4 B.9 CORRELAZIONI TRA DUE VARIABILI	90
Capitolo 5 - Discussione	95
FASE TRASVERSALE STUDIO PILOTA (A)	95
5 A.1 QUESTIONARI QUALITÀ DI VITA	95
5 A.2 QUESTIONARIO AMS.....	96
5 A.3 IPOGONADISMO, PERCHÉ IN AMBULATORIO REUMATOLOGICO?	96

5 A.4 STATO DI FLOGOSI SISTEMICA.....	96
5 A.5 TRABECULAR BONE SCORE.....	97
5 A.6 CONFRONTO FREQUENZE EVIDENZIATE E FREQUENZE ATTESE	97
5 A.7 MUTAZIONI RECETTORE DEGLI ANDROGENI	98
5 A.8 STATO DI SALUTE OSSEA E DIAGNOSI DI PATOLOGIA FLOGISTICA	99
5 A.9 L'OSTEOPOROSI PUÒ EVIDENZIARSI ANCHE IN SOGGETTI GIOVANI	100
5 A.10 STUDIO PILOTA PRISMA, CONCLUSIONE FASE TRASVERSALE.....	100
STUDIO RETROSPETTIVO (B)	102
5 B.1 OSTEOPOROSI & FRATTURE OSSEE.....	102
5 B.2 OSTEOPOROSI PRIMITIVA, SECONDARIA E STILI DI VITA	104
5 B.3 DIMINUITA MASSA MUSCOLARE RAPPRESENTATA DA SMI	104
5 B.4 FRAX & CHARLSON COMORBIDITY SCORE	105
5 B. 5 ALTERAZIONI ENDOCRINOLOGICHE, TESTOSTERONE.....	106
5 B.6 ALTERAZIONI ENDOCRINOLOGICHE, VITAMINA D & PARATORMONE.....	107
5 B.7 TERAPIE FARMACOLOGICHE.....	108
5 B.8 SPECIFICITÀ DELLE DIVERSE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE.....	110
5 B.9 STUDIO RETROSPETTIVO, CONCLUSIONE	112
COMMENTI FINALI	114
FUTURI SVILUPPI	117
CONFRONTO STUDI CONCLUSIVO.....	117
Capitolo 6 – Conclusioni.....	120
Bibliografia.....	121
Indice delle figure	136
Indice delle tabelle.....	137

Abstract

RILEVANZA DELLA MEDICINA DI GENERE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: STUDIO PILOTA SULLA FREQUENZA DI OSTEOPOROSI ED IPOGONADISMO NEI PAZIENTI MASCHI.

BACKGROUND E OBIETTIVI. Sono note le differenze di genere nelle patologie autoimmuni, con una netta predominanza femminile per lupus eritematoso sistemico (LES) e artrite reumatoide (AR). Spesso nel soggetto di sesso maschile esse si presentano con manifestazioni cliniche diverse per tipologia o gravità, perciò è stata ipotizzata un'azione ormonale alla base di tali differenze. Forme di ipogonadismo sarebbero correlate ad un'aumentata incidenza di malattie autoimmuni rispetto agli individui sani, supponendo un effetto protettivo svolto dagli ormoni sessuali maschili contro le manifestazioni autoimmunitarie. Inoltre, maschi affetti da malattie reumatologiche spesso hanno anche una concomitante osteoporosi, considerata tipicamente femminile e sovente scarsamente indagata. È noto infine il crosstalk tra il sistema immunitario e l'osso che ha portato al concetto di osteoimmunologia come nuovo campo di studio multidisciplinare. Il presente progetto si pone l'obiettivo di valutare le frequenze di osteoporosi (OP) e ipogonadismo in soggetti di sesso maschile ottenute dalla revisione della casistica ambulatoriale densitometrica, avviando inoltre un progetto pilota di approfondimento su pazienti maschi afferiti all'ambulatorio reumatologico come prima visita, valutando l'ipotesi di una correlazione tra le due patologie con una nuova diagnosi di malattia reumatologica.

METODI. Il progetto è condotto da due diversi punti di vista: da un lato lo studio trasversale su pazienti arruolati consecutivamente presso l'ambulatorio delle prime visite reumatologiche per l'approfondimento in una fase precoce di malattia, con indagini specifiche tra cui lo studio genetico del recettore degli ormoni androgeni e la valutazione della massa muscolare stimata tramite SMI alla DXA; dall'altro la revisione retrospettiva della casistica densitometrica raccolta presso un centro di riferimento come gli Spedali Civili, per valutare la prevalenza di diagnosi di OP primitiva o secondaria. I pazienti reclutati in entrambi i casi sono stati suddivisi in gruppi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria in anamnesi per ricercare correlazioni tra stato di flogosi e tali problematiche.

RISULTATI. Lo studio trasversale ha evidenziato un precoce danno osseo e muscolare in pazienti affetti da malattia reumatica di recente diagnosi. Sono state rilevate due mutazioni del recettore degli androgeni, di cui una sconosciuta in letteratura, in un paziente con concomitante OP ed ipogonadismo. Lo studio retrospettivo ha evidenziato una elevata prevalenza di OP complicata da fratture. Si sono evidenziati inoltre diminuiti livelli di testosterone in soggetti con malattia infiammatoria sistemica e una correlazione tra testosterone e un indice di flogosi aspecifico (VES). Il PTH è risultato diminuito in soggetti affetti da malattia flogistica e, tra i pazienti reumatologici, i valori più bassi si sono riscontrati in soggetti affetti da spondiloartrite, lasciando ipotizzare una correlazione con il coinvolgimento osseo, tipicamente neoappositivo, in tali malattie. La valutazione delle terapie remineralizzanti assunte ha evidenziato un *treatment-gap* importante.

CONCLUSIONI. Lo studio porta interessanti informazioni riguardanti le relazioni tra equilibri ormonali, ossei e del sistema immunitario, evidenziando l'elevata prevalenza di OP maschile ed ipogonadismo nei pazienti reclutati. Il riscontro retrospettivo di OP già complicata da fratture in numerosi soggetti evidenzia la necessità di un intervento diagnostico e terapeutico più rapido per prevenire complicanze a lungo termine. L'ipogonadismo andrebbe maggiormente approfondito come possibile diagnosi differenziale in ambulatorio reumatologico. Non si deve dimenticare che patologie come l'osteoporosi o l'ipogonadismo possono coinvolgere anche soggetti giovani e di sesso maschile, in relazione al peggiore esito in complicazioni e qualità di vita di una mancata diagnosi.

RELEVANCE OF GENDER MEDICINE IN RHEUMATOLOGICAL DISEASES: PILOT STUDY ON THE FREQUENCY OF OSTEOPOROSIS AND HYPOGONADISM IN MALE PATIENTS

BACKGROUND AND GOALS. Gender differences in autoimmune diseases are well known, with a clear female predominance in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). Male patients often present with clinical manifestations that differ in type or severity. It has been hypothesised that a hormonal effect may underlie these differences. Forms of hypogonadism would be associated with an increased incidence of autoimmune disease compared to healthy individuals, suggesting a protective effect of male sex hormones against autoimmune manifestations. In addition, men with rheumatic diseases also suffer from osteoporosis, which is considered a typical female disease and is often poorly studied. Finally, the known crosstalk between the immune system and bone has led to the concept of osteoimmunology as a new multidisciplinary field of study. The aim of the present project is to evaluate the prevalence of osteoporosis (OP) and hypogonadism in male subjects, obtained from the review of outpatient densitometric case series, and also to initiate an in-depth pilot project in male patients referred to the rheumatology outpatient clinic as a first visit, evaluating the hypothesis of a correlation between the two diseases with a new diagnosis of rheumatological disease.

METHODS. The project will be carried out from two different points of view: on the one hand, the cross-sectional study of patients consecutively enrolled at the first rheumatology visits for in-depth examination at an early stage of the disease, with specific investigations including the genetic study of the androgen hormone receptor and the assessment of muscle mass estimated by SMI with DXA; on the other hand, the retrospective review of the densitometric case series collected at a referral centre such as Spedali Civili, in order to assess the prevalence of the diagnosis of primary or secondary OP. The patients recruited in both cases will be divided into groups according to the presence or absence of inflammatory pathology in their history, in order to look for correlations between the inflammatory status and these issues.

RESULTS. The cross-sectional study showed early bone and muscle damage in newly diagnosed rheumatic patients. Two androgen receptor mutations, one of which is unknown in the literature, were detected in one subject with concomitant OP and suspected hypogonadism. The retrospective study showed a high prevalence of OP complicated by fractures. There was also evidence of decreased testosterone levels in subjects with systemic inflammatory disease and a correlation between testosterone and a non-specific inflammatory index (ESR). PTH was found to be decreased in subjects with inflammatory diseases, and among rheumatology patients, the lowest levels were found in subjects with spondyloarthritis, suggesting a correlation with the typical neoappositional bone involvement in such diseases. Evaluation of the remineralising therapies used showed a significant treatment gap.

CONCLUSIONS. The study provides interesting information on the relationships between hormonal, bone and immune balances and highlights the high prevalence of male OP and hypogonadism in the recruited patients. The retrospective finding of OP already complicated by fractures in many subjects highlights the need for earlier diagnostic and therapeutic intervention to prevent long-term complications. Hypogonadism should be further investigated as a possible differential diagnosis in rheumatology outpatient clinic. It should not be forgotten that conditions such as osteoporosis or hypogonadism may also affect young and male subjects, given the worse outcome in terms of complications and quality of life of a missed diagnosis.

Capitolo 1 - Introduzione

1.1 Differenze di genere in medicina

Nel mondo medico odierno in cui continua ad evolversi il concetto di medicina di precisione, mirata allo sviluppo di nuovi modelli classificativi dei pazienti in base ad informazioni genomiche, ambientali e di stile di vita per effettuare proposte terapeutiche su misura dei singoli (1), è molto importante capire le differenze nello sviluppo delle patologie nei diversi soggetti. Tra le informazioni principali con cui analizzarle di particolare importanza è il sesso.

Fino a pochi anni fa tale informazione basilare non veniva adeguatamente considerata in ambito sperimentale e di ricerca. Revisioni della letteratura hanno evidenziato come negli studi su animali il sesso sia ancora una variabile scarsamente valutata. In alcune pubblicazioni, infatti, questo dato fondamentale non sarebbe stato specificato (2), oppure la ricerca sarebbe stata limitata agli animali di sesso maschile per escludere fattori confondenti come l'andamento ciclico ormonale nei soggetti di sesso femminile (3). Si parla pertanto di *sex bias*, come elemento confondente di alcuni studi scientifici, e non è possibile ignorare tale basilare differenza. Uno di essi, particolarmente esteso, condotto nel 2014 mostra che in una revisione di 15311 pubblicazioni scientifiche su animali solo il 50% riporta il sesso e l'età dei topi coinvolti, con una percentuale in leggero incremento, tuttavia, non ancora sufficiente, rispetto a precedenti valutazioni (4). L'utilizzo di popolazioni maschili e femminili avrebbe portato poi ad errori di fondo come la preferenza di una popolazione sull'altra in diversi campi portando, ad esempio, a un maggior uso di topi XX per gli studi delle basi immunologiche delle malattie e come modelli di malattia cancerosa, polmonare ed infettiva per l'approfondimento della fisiopatologia e della risposta alla terapia (4) nonostante le segnalate differenze nella risposta immunitaria nei soggetti femminili rispetto a quelli maschili (5).

Nel report eseguito nel 2001 dal Comitato dedicato alla comprensione delle differenze di genere dell'Istituto di Medicina degli Stati Uniti viene segnalato come il sesso influirebbe sulla patogenesi e sulla risposta alle terapie delle malattie (6). Storicamente per la comunità scientifica, in particolare nella ricerca di base, le differenze di genere al di fuori degli organi riproduttivi non sarebbero state valutate come significative ed avrebbero portato a quello che viene definito *male bias*, cioè aver ricavato evidenze scientifiche solamente da soggetti di sesso maschile ipotizzando che non vi fosse una differenza con quello femminile. Una conseguenza è che la popolazione reclutata in molti studi farmacologici, anche per patologie a prevalenza femminile, sarebbe stata in larga parte maschile, a causa di restrizioni nell'arruolamento dell'altro sesso nelle sperimentazioni cliniche (7). Tutto ciò nonostante sia stato evidenziato un differente metabolismo nel soggetto femminile rispetto a quello maschile, portando quindi a diversa efficacia e tossicità delle molecole farmacologiche, spiegando così anche il riscontro di una maggiore incidenza di reazioni avverse a farmaci nelle donne (8,9).

Le differenze sono già evidenziabili anche a livelli più microscopici, cellulari e di genoma. Pertanto, si può parlare di sesso della cellula e tener presente che utilizzare cellule con

genoma XY o XX potrebbe influire in modo diverso sugli esiti scientifici di una ricerca. L'omissione ed il *bias* del sesso nelle pubblicazioni scientifiche riguardo esperimenti su colture cellulari sono largamente presenti anche in statistiche calcolate nell'anno 2018, sebbene in lieve miglioramento rispetto alle precedenti (10), nonostante sia aumentata l'attenzione su questo tema negli ultimi anni.

Ad esempio, studi preclinici di confronto di popolazioni cellulari neuronali XX e XY hanno dimostrato una diversa suscettibilità e risposta al danno ossidativo, lasciando ipotizzare che siano anche queste variabilità alla base della differenza di genere nell'incidenza di malattia neurologiche come il Parkinson (11).

Una nuova disciplina definita *medicina di genere* o *genere-specifica*, valutando le differenze nei due sessi in ambito medico, aiuterebbe a comprendere la salute sia nell'uomo che nella donna. Le diversità tra soggetto maschile e femminile non sono esaurite solamente nella mera differenza biologica ma derivano inoltre anche da dimensioni sociali e background culturale, rendendo particolarmente difficoltoso, ma necessario, un approccio di studio differenziato per i due sessi.

Tale approfondimento nella patogenesi delle malattie, su cui oltre a differenze genetiche potrebbero influire molteplici variabili come quelle ambientali, potrebbe portare non solo ad una migliore personalizzazione delle cure ma anche alla scoperta di quegli elementi che rendono diverse le patologie o potrebbero portare un effetto protettivo, diventando quindi una nuova possibile arma terapeutica. Una maggiore equità nell'approccio diagnostico e terapeutico in medicina deriverebbe dallo studio e dalla comprensione delle differenze nei due sessi, e non dalla loro omissione (12).

1.2 Influenza di genere sul rischio infettivo: il sistema immunitario non è unico

Le differenze nei due sessi coinvolgerebbero anche fenomeni molto complessi come quelli correlati al funzionamento del sistema immunitario, sia nella risposta innata che adattativa ai patogeni. La diversa prevalenza delle malattie infettive nella popolazione maschile e femminile è stata spiegata finora con alcune ipotesi. Recenti evidenze suggerirebbero solo un marginale effetto dovuto all'esposizione a patogeni per atteggiamenti maggiormente a rischio tenuti dai soggetti di sesso maschile, definita come *ipotesi comportamentale*, ed invece si sarebbe evidenziato un importante effetto ormonale e dell'architettura genetica che prende il nome di *ipotesi fisiologica* (13). Anche la risposta immunitaria ai vaccini sarebbe diversa nei due sessi, ad esempio uno studio randomizzato prospettico in singolo cieco, proprio per valutare la risposta immunitaria al vaccino antiinfluenzale, avrebbe notato che quella femminile sarebbe più efficace e protettiva, e addirittura metà dose sarebbe equivalente a quella con dose intera nel soggetto maschile (14). Generalmente si può dire che il sistema immunitario femminile prevederebbe una più efficace risposta immunitaria innata, umorale e cellulo-mediata. Sebbene siano le stesse cellule immunitarie nei due sessi, quelle del genere femminile presenterebbero un diverso comportamento. Tuttora questo campo d'indagine appare molto complesso e di difficile valutazione, ma sono state fatte alcune ipotesi. Riscontri scientifici in letteratura evidenziano come le donne sviluppino una più efficace risposta immunitaria umorale, citotossica (15), ed innata

alle infezioni (16) manifestando un maggior grado di protezione da eventi infettivi, la qual cosa non avviene nel sesso maschile, come dimostrato dal riscontro di un maggiore rischio di complicazioni infettive in pazienti XY post trauma (17). La differente azione del sistema immunitario nei soggetti maschili e femminili porterebbe anche a una prognosi diversa, con un peggiore andamento dell'infezione e maggior rischio di evoluzione in sepsi nei maschi. Le diversità di risposta immunitaria ed andamento clinico delle infezioni nei due sessi avrebbero numerose ipotetiche motivazioni alla base. In primis sono stati dimostrati negli uomini maggiori livelli di citochine proinfiammatorie, come ad esempio TNF α , che porterebbero ad una risposta immunitaria sregolata all'infezione, ed invece il rialzo di IL10 nelle donne, che in aggiunta ai minori livelli delle suddette porterebbe ad avere globalmente un sistema immunitario più efficiente nel controllare l'infezione e le sue complicanze (18). Studi su colture di cellule T helper umane, in risposta a stimoli virali, avrebbero manifestato diversi pattern citochinici nei due sessi, con una spiccata risposta antivirale TH1 per gli uomini che porterebbe globalmente ad avere livelli più elevati delle citochine proinfiammatorie come il TNF α (19). Anche la pandemia da SARS CoV2 ha portato significative evidenze riguardo alle differenze di genere nel sistema immunitario. È noto come il sesso maschile sia un fattore di rischio di evoluzione infausta della malattia da COVID-19. A fronte, infatti, di una uguale prevalenza dell'infezione nei due sessi i soggetti di sesso maschile presenterebbero un peggiore andamento (20). Sono state fatte alcune ipotesi per spiegare tali diversità. Sono già noti gli effetti protettivi degli ormoni sessuali femminili contro il rischio cardiovascolare, che potrebbero essere fondamentali nel prevenire le complicanze della malattia covid-correlata, inoltre alcuni studi avrebbero dimostrato un effetto specifico benefico degli ormoni sessuali femminili che porterebbero da un lato ad una riduzione dell'entrata nelle cellule del virus e dall'altro a una risposta immunitaria più modulata con caratteristiche antiinfiammatorie (21). Nel sesso maschile invece gli ormoni androgeni sembrerebbero essere coinvolti in un maggiore ingresso del virus all'interno delle cellule ed in seguito, un alterato andamento ormonale porterebbe alla produzione di elementi proinfiammatori e alla "tempesta citochinica" caratterizzata da grave prognosi, tipica della malattia da COVID-19 (21). Questi concetti sarebbero una ulteriore dimostrazione della differenza di genere nel sistema immunitario, che porterebbe le donne ad avere maggiori titoli anticorpali e una migliore clearance del patogeno, sia esso virale o batterico.

1.3 Quando il sistema immunitario non funziona: malattie reumatiche e differenze di genere

Il netto vantaggio del genere femminile nei confronti delle infezioni sarebbe tuttavia compensato da una apparente incrementata presenza di malattie autoimmunitarie sistemiche. Queste ultime, con una prevalenza totale di circa il 5% della popolazione (22), sarebbero più comuni nelle donne, che avrebbero un rischio stimato globale di avere qualsiasi patologia autoimmune di circa 2.7 volte maggiore rispetto all'uomo (23). Ciò deriverebbe dalla somma di numerosi elementi in gioco, tra cui le citate differenze genetiche che si relazionerebbero con fattori ambientali. Soggetti di sesso maschile e femminile si distinguerebbero dal punto di vista genetico per la presenza in quest'ultimo di

circa cento milioni di paia di basi azotate in più. La ricerca nella libreria genica NIH evidenzerebbe come nel cromosoma X sarebbero stati identificati 873 geni codificanti proteine*, mentre nel cromosoma Y solamente 111†. Di questi ultimi, inoltre, solo alcuni sarebbero propriamente specifici a tale cromosoma e codificanti, come il gene SRY, legato allo sviluppo delle differenze sessuali, gli altri sarebbero comuni ad entrambi oppure non funzionali a causa di mutazioni. Il ruolo essenziale del cromosoma X nell'organismo di entrambi i sessi sarebbe correlato alla presenza di geni con effetti su molteplici campi, tra cui anche il funzionamento delle difese contro i patogeni e la prevenzione del danno autoimmunitario.

Il materiale genetico del cromosoma X, presente in doppia copia nelle donne rispetto all'uomo, è sicuramente un vantaggio significativo dei soggetti femminili che risulterebbero a minor rischio di malattie legate ad ereditarietà X-linked. Nei soggetti XX in condizioni normali sono presenti tutte e due le informazioni genetiche, ma attraverso il meccanismo fisiologico dell'inattivazione del cromosoma X o *Lyonizzazione*, in ogni cellula, in modo indipendentemente rispetto alle altre, uno dei due cromosomi non viene considerato nella espressione genica (24). Questa azione porterebbe al fenomeno del mosaicismo degli individui XX, che sarebbero costituiti dall'insieme di cellule con una espressione differenziata dei geni del cromosoma X. Il suddetto fenomeno è un meccanismo evolutivo di mantenimento dell'informazione genetica volto ad evitare problematiche patologiche causate da una doppia trascrizione. La sua azione è molto evidente ad esempio nei felini, dove la presenza del gene che esprime il colore del pelo sul cromosoma X porterebbe il mosaicismo cellulare ad essere visibile anche macroscopicamente con un manto di tre colori diversi nei soggetti *calico*.

È particolarmente significativo notare cosa succede quando vengono a mancare i meccanismi di controllo genico come il suddetto e in quei casi patologici in cui vi siano alterazioni cromosomiche sessuali, in quanto potrebbero rendere evidente e spiegare la diversa prevalenza di malattie autoimmunitarie in uomini e donne. Un esempio è la sindrome di Klinefelter, una malattia genetica caratterizzata da un cromosoma X soprannumerario in un soggetto fenotipicamente maschio. Tale condizione è relativamente comune (incidenza in letteratura di 1 su 576-633 neonati maschi) (25) ma spesso viene diagnosticata tardivamente, ad esempio una volta raggiunta la maturità sessuale in quanto è la forma genetica più frequentemente causa di infertilità nell'uomo (26). Secondo alcune stime, solamente al 25-50% dei pazienti affetti verrebbe diagnosticata questa sindrome nel corso della vita (27,28). La suddetta malattia sarebbe correlata a numerose manifestazioni cliniche, tra cui l'ipogonadismo, il diabete, la tendenza all'obesità ed alcune lievi forme di ritardo mentale e alterazioni comportamentali (29,30), ma avrebbe un fenotipo variabile, rendendo così la patologia particolarmente difficile da diagnosticare. In questa sindrome, inoltre, si apprezzerebbe anche un incrementato rischio di patologie

* Esito della ricerca eseguita in data 18/12/22 nella libreria genica NCBI della stringa: X[CHR] AND "Homo sapiens"[Organism] AND ("genotype protein coding"[Properties] AND alive[prop])

† Esito della ricerca eseguita in data 18/12/2022 nella libreria genica NCBI della stringa: Y[CHR] AND "Homo sapiens"[Organism] AND ("genotype protein coding"[Properties] AND alive[prop])

autoimmunitarie, come la tiroidite autoimmune, le malattie reumatiche o considerate prettamente femminili come l'osteoporosi. L'ipogonadismo caratterizzante tale patologia risulterebbe in un deficit significativo di ormoni androgeni evidenziabile con una proporzione variabile in circa il 65-85% dei soggetti, sebbene sia segnalata la possibilità di livelli sierici normali di testosterone (26). L'ipogonadismo risulterebbe essere del tipo ipergonadotropo con un aumento delle gonadotropine FSH ed LH, anche in quei casi in cui il testosterone è nei limiti. (31) Proprio nei pazienti con sindrome di Klinefelter vi sarebbe una maggior incidenza di patologie reumatologiche relativamente meno presenti nella popolazione comune. Recenti evidenze metterebbero in luce una maggiore frequenza di sindrome di Klinefelter, anche subclinica, negli uomini con diagnosi di lupus eritematoso sistemico (LES), e secondo alcuni calcoli vi sarebbe un incrementato rischio di diagnosi di LES per tali pazienti XXY 10 volte superiore rispetto al rischio nella popolazione maschile normale, statisticamente uguale a quello riscontrato negli individui di sesso femminile. Tale riscontro, unito all'evidenza della bassa incidenza di LES nei pazienti con sindrome di Turner e monosomia X, suggerirebbe alla base dell'incrementata suscettibilità di lupus eritematoso sistemico un meccanismo dose-correlato a geni presenti sul cromosoma X (32). A conferma di questa ipotesi in letteratura è stato segnalato un caso di grave LES esordito in età prepuberale in soggetto maschio in cui approfondimenti genetici avevano evidenziato un corredo genetico 46XX in cui un cromosoma X aveva subito una fusione con parte del cromosoma Y. Ciò avrebbe portato addirittura ad una triplicazione di circa 12 geni inseriti nella regione pseudoautosomica 1 (PAR1), tra cui quelli dedicati al recettore alfa di IL3 (IL3RA) ed il CD99, correlati con la risposta immunitaria. Questo riscontro, in comune con i maschi Klinefelter anch'essi caratterizzati da triplicazione dei geni della regione PAR, potrebbe suggerire che proprio tali geni siano coinvolti nei meccanismi di suscettibilità e gravità del lupus eritematoso sistemico (33). Altre ipotesi sull'eziopatogenesi del LES riguarderebbero invece, per la popolazione femminile, il fatto che alcuni geni del cromosoma X inattivato sfuggirebbero al meccanismo di controllo dell'inattivazione del cromosoma X nelle cellule del sistema immunitario, un evento che secondo alcune stime, coinvolgerebbe circa il 15% dei geni X-linked (34). Un gene in particolare, il Toll-like receptor 7 (TLR7), è noto per essere importante per la risposta immunitaria contro i virus e risulterebbe coinvolto nella patogenesi del LES. Se da un lato, infatti, le sue mutazioni con perdita di funzione nei soggetti maschi causerebbero una alterata risposta immunitaria IFN I/II e avrebbero dimostrato una peggiore prognosi nella malattia da COVID-19 (35), dall'altro una overespressione di tale gene è stata riscontrata alla base di manifestazioni lupiche nei topi con un effetto dose dipendente (36). Recenti evidenze mostrerebbero un ruolo patogenetico di TLR7 nella formazione degli autoanticorpi, e quindi della malattia, nel lupus eritematoso sistemico (37). Un'altra manifestazione della complessità dello studio delle relazioni tra sistema immunitario e cromosomi sessuali sarebbe la presenza di ulteriori meccanismi oltre ai già suddetti, dose-correlato a geni X-linked e i meccanismi di fuga dell'inattivazione del cromosoma X. Ad esempio, è stata riscontrata la possibilità anche di una *lyonizzazione* non casuale, cioè, in alcuni soggetti, il meccanismo di inattivazione del cromosoma X di origine materna o paterna non sarebbe casuale ma indirizzato da trascrizioni di altri geni o fattori ambientali, e quindi con una percentuale

diversa da quella bilanciata del 50:50, che presenterebbe cioè una eguale prevalenza di espressione dei due cromosomi X nei diversi tipi cellulari. Questo processo, chiamato *skewed X-chromosome inactivation (skewed XCI)*, sarebbe relativamente comune, coinvolgendo in uno studio circa il 25% dei casi con una inattivazione dei cromosomi materno/paterno del 70:30 e viceversa, ma sarebbe particolarmente aumentato (>80:20 e viceversa) solo in 8% dei casi sani, lasciando supporre che valori incrementati possano essere legati a manifestazioni clinicamente significative di patologie X-linked (38), correlando ad esempio con la gravità del fenotipo nella sindrome di Lesch-Nyhan (39), una malattia pediatrica quasi esclusivamente maschile caratterizzata da alterazioni dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi che causerebbero la sua assente o ridotta funzione e l'accumulo di acido urico in diversi distretti tra cui le articolazioni. Inoltre, questo meccanismo non avverrebbe solamente nelle fasi precoci della vita ma sembrerebbe aumentare nel corso dell'età, come dimostrato da uno studio su gemelli, il cui materiale genetico veniva valutato in due diverse fasi dell'infanzia (40) e una analisi del gene per il recettore degli androgeni in soggetti femminili di molteplici età, evidenziando come l'inattivazione non casuale come meccanismo acquisito avverrebbe fisiologicamente più spesso ad età avanzate (41). Tale processo, quando presente con livelli importanti di alterazione, è stato tuttavia correlato anche con diverse manifestazioni patologiche, in particolare sembrerebbe essere alla base della predisposizione a malattie tumorali come il carcinoma esofageo (42), mammario (43), ovarico (44), polmonare (45) ma anche di diverse malattie autoimmuni. Studi in letteratura avrebbero evidenziato infatti una incrementata prevalenza di *skewed-X-chromosome inactivation* nelle cellule ematiche di soggetti con malattie autoimmuni della tiroide (46,47), ma anche di individui con sclerodermia. Tale fenomeno di *skewed XCI* sarebbe presente nel 64% dei pazienti (vs 8% dei controlli sani), mentre un estremo *skewed XCI* risulterebbe nel 49% dei soggetti sclerodermici (vs 2.4% dei controlli sani), lasciando supporre un importante contributo nella patogenesi della malattia (48). Questo processo di inattivazione non bilanciata del cromosoma X sarebbe presente addirittura nei soggetti con la precedentemente discussa sindrome di Klinefelter, e potrebbe essere alla base della varianza fenotipica nelle manifestazioni cliniche degli individui affetti (49).

È stato sottolineato come vi siano delle importanti differenze di genere nella prevalenza delle malattie reumatiche autoimmuni, che porterebbero ad avere una incrementata incidenza in soggetti di sesso femminile in particolare di lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite, artrite reumatoide sieropositiva e sindrome di Sjogren (50). Tuttavia, è da segnalare che la diversità non è solamente nella prevalenza delle malattie, ma anche nella severità delle manifestazioni cliniche e nella prognosi. Curiosamente, infatti, nonostante la predominanza femminile di queste malattie, a volte sarebbero proprio i soggetti di sesso maschile ad avere le peggiori manifestazioni cliniche. Ad esempio, è noto che nella sindrome di Sjogren vi sia una maggiore prevalenza di sintomi neuropsichiatrici e peggiori valori di *fatigue* (51) per le donne, mentre nell'uomo un incrementato rischio di linfoma (50), confermato addirittura come fattore di rischio indipendente di tale manifestazione in uno studio italiano (52).

1.4 Ipogonadismo maschile

Si definisce ipogonadismo maschile il calo della funzionalità testicolare nell'uomo, valutabile tramite la diminuita produzione di sperma e ormoni sessuali da parte delle gonadi. Il testicolo è composto da due differenti componenti, i tubuli seminiferi, dedicati

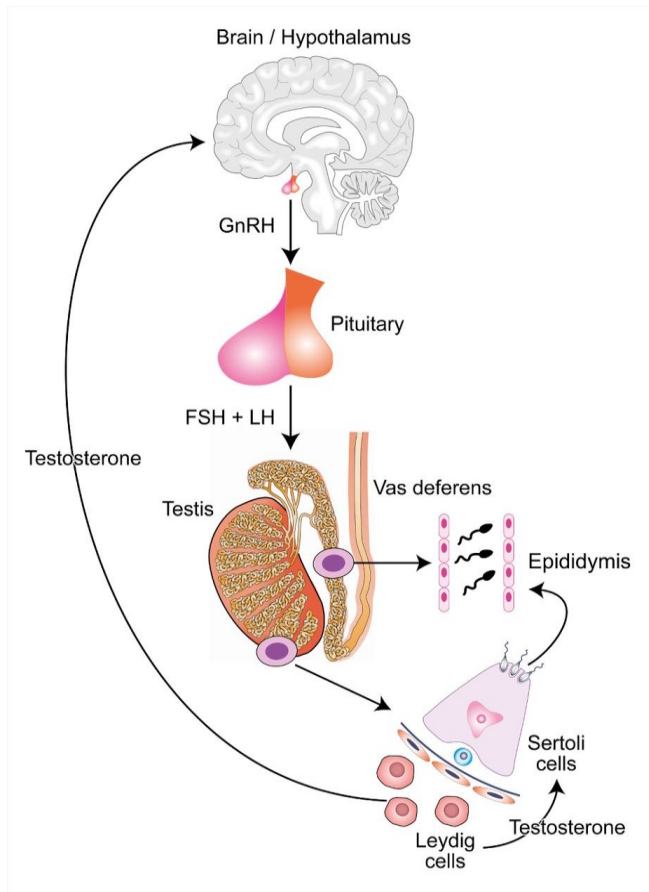


Figura 1. Schema dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli.

alla spermatogenesi, e le cellule di Leydig, che occupano l'interstizio tra i tubuli seminiferi, che si caratterizzano per la produzione di ormoni androgeni: testosterone, androstenedione e deidroepiandrosterone (DHEA). Tale produzione di steroide è dipendente dallo stimolo da parte dell'ormone luteinizzante ipofisario o LH e copre circa il 95% della produzione di ormoni sessuali maschili nell'individuo adulto, mentre la parte restante è prodotta dalle ghiandole surrenali. L'ormone luteinizzante viene secreto dall'ipofisi anteriore come conseguenza della produzione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) da parte dell'ipotalamo, in quello che viene definito asse ipotalamo-ipofisi-testicoli. Gli ormoni androgeni prodotti nelle gonadi agiscono localmente attivando la produzione spermatica da parte dei tubuli seminiferi. Solo il 2% del testosterone plasmatico circola come quota dosabile libera nel sangue, la

restante si trova legata alla glicoproteina Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), ed in parte all'albumina. L'ormone follicolo stimolante (FSH) invece, prodotto sempre dalla porzione anteriore dell'ipofisi è fondamentale per la spermatogenesi. Gli ormoni androgeni, tramite un meccanismo di regolazione a feedback negativo, agirebbero sull'ipotalamo inibendo il rilascio di GnRH. Uno schema del funzionamento complessivo dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli è visibile nella Figura 1.[‡]

Le forme di ipogonadismo possono essere il risultato di problematiche distinte, evidenziabili sulla base del livello (ipotalamico, ipofisario o testicolare) di origine della patologia. Sulla base di ciò è quindi possibile parlare di ipogonadismo primario, derivante da patologia primitiva testicolare, e secondario, se derivante da malattia ipotalamica od ipofisaria. È possibile distinguere queste due entità sulla base degli esami ematochimici ormonali, in quanto ad esempio, il riscontro di un testosterone sierico totale diminuito (e/o

[‡] (268)

una diminuita produzione di spermatozoi) ed il contemporaneo innalzamento di LH e/o FSH configurerebbero l'ipogonadismo come primario, mentre il riscontro di testosterone sierico e/o conta spermatica diminuiti in soggetto con valori normali o ridotti di LH e/o FSH svelerebbero un possibile ipogonadismo secondario. L'ipogonadismo, inoltre, si può suddividere in parziale (coinvolgente la sola funzione spermatogenetica) o globale se coinvolge anche la produzione degli ormoni androgeni. Le possibili manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo sono diverse a seconda del periodo di insorgenza della diminuita produzione degli ormoni androgeni, in particolare: se il calo degli ormoni sessuali avviene nel primo trimestre di gravidanza si riscontreranno genitali ambigui o addirittura genitali esterni femminili qualora vi sia completa mancanza di androgeni; se esso avviene nel terzo trimestre si evidenzierà micropene alla nascita e/o criptorchidismo; se in età prepuberale si risconterà una ritardata o solo parziale comparsa dei caratteri sessuali secondari (ridotta massa muscolare, assenza della barba, mancato calo del timbro di voce ed una evidente differenza fisica rispetto ai coetanei, tale da pensare che il soggetto sia più giovane) inquadrabile come pubertà ritardata o ancora lo sviluppo di proporzioni eunucoidi, cioè una alta statura con una maggiore lunghezza dei segmenti corporei inferiori e dell'apertura delle braccia rispetto all'altezza; infine se in età adulta i sintomi possono essere molto vari, a carico di diversi organi ma non sempre specifici per la patologia. Si distinguono la diminuita libido, la comparsa di umore deflesso, la diminuita massa muscolare e la perdita dei peli corporei, infertilità, ginecomastia, o addirittura una sintomatologia simile alle vampate, caratteristiche della menopausa nella donna. Possono far sospettare la presenza di un ipogonadismo misconosciuto anche la presenza di osteoporosi e perdita di peso o di BMD alla densitometria ossea. È da sottolineare tuttavia che nel caso dello sviluppo di ipogonadismo in un soggetto in cui sia già avvenuta la pubertà spesso sono necessari numerosi anni, anche in presenza di un ipogonadismo grave, per avere la perdita dei caratteri sessuali secondari descritti. Altri sintomi sempre aspecifici possono essere più inquadrabili in ambito psicologico, come ad esempio con una riferita intensa astenia accompagnata da perdita di motivazione, iniziativa e autostima, o altre manifestazioni come i disturbi del sonno, un incremento della massa grassa e BMI o una diminuita performance fisica (53). La diagnosi di ipogonadismo viene effettuata tramite la dimostrazione di un diminuito testosterone totale mattutino in almeno due controlli, come espresso dalle linee guida emanate dalla Società di Endocrinologia statunitense. Si segnala tuttavia che gli esami di approfondimento nell'ipotesi di un ipogonadismo non dovrebbero essere fatti sulla popolazione generale in modo indiscriminato, ma in soggetti con sintomatologia suggestiva o appartenenti ad alcune categorie specifiche, a maggior rischio di tale patologia, come ad esempio in note patologie della sella turcica, trattamenti che influiscono sulla produzione di testosterone come farmaci oppioidi o steroidei, individui con insufficienza renale terminale, bronchite cronica ostruttiva, infertilità, osteoporosi o fratture per trauma lieve, diabete mellito di tipo II e pazienti con perdita di peso e HIV positività (53). È possibile notare come alcune di queste categorie siano relativamente comuni all'interno degli ambulatori reumatologici, ma non verrebbero adeguatamente valutate nell'ipotesi di un concomitante ipogonadismo, anche se potrebbero, ad esempio, spiegare alcuni sintomi riferiti dai pazienti come la ipopressia, la sensazione di astenia e

debolezza fisica, o una limitata mobilità, che a volte non troverebbero un corrispettivo clinico negli approfondimenti classici richiesti ai pazienti. È noto che i livelli di testosterone diminuirebbero progressivamente con l'avanzare dell'età, anche se è tuttora dibattuta la somministrazione di terapia ormonale in pazienti anziani con ipogonadismo (54). Studi di approfondimento avrebbero evidenziato come la sua produzione non è regolare nel corso della giornata, e, soprattutto nei soggetti giovani, avrebbe un andamento circadiano con un picco mattutino nella concentrazione sierica a cui segue un calo. Nei soggetti anziani, anche in buono stato clinico con assenza di patologie significative, mancherebbe tuttavia questo andamento, inoltre i livelli medi di misurazioni di testosterone sierico eseguite ogni ora nelle 24 h sarebbero più bassi (55). Abbiamo discusso di quanto possano essere utili nella diagnosi differenziale dell'origine dell'ipogonadismo LH ed FSH, non è da dimenticare tuttavia l'importanza della proteina carrier Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). Tale proteina è prodotta dal fegato, ma anche in altri organi, come il cervello ed i testicoli, ed è responsabile, come già segnalato, in primo luogo del trasporto degli ormoni sessuali, in particolare diidrotosterone e testosterone, che avrebbero maggiore affinità rispetto, ad esempio, all'estradiolo (56). Il suo legame altamente specifico con gli ormoni sessuali rende di fatto questi ultimi incapaci di agire sui recettori cellulari, inibendo quindi le loro funzioni. Inoltre, riducendo di fatto la biodisponibilità degli ormoni androgeni, livelli aumentati di tale proteina sarebbero associati, in modo indipendente dai livelli sierici di testosterone, a sintomatologia soggettiva ed oggettiva di carenza androgenica. Ciò dimostrerebbe, oltre al classico ipogonadismo da diminuita produzione di testosterone, anche una forma dovuta ad una sua diminuita attività biologica (57). I suoi livelli circolanti risulterebbero derivanti da molteplici fattori ormonali e non ormonali. Ad esempio, la tiroxina aumenterebbe la produzione di SHBG, mentre invece insulina, IGF-1 e prolattina la ridurrebbero (58). Per quanto riguarda i fattori non ormonali si identificano in primo luogo l'avanzamento dell'età, che agirebbe aumentando i livelli di SHBG, in associazione ad una riduzione del testosterone (59) e la presenza di obesità, caratterizzata da diminuiti livelli di SHBG e ormoni androgeni (60). Addirittura sembrerebbero avere effetto su tale molecola anche le abitudini alimentari. Una dieta povera di proteine porterebbe ad una aumentata produzione di SHBG, e di conseguenza a una diminuita biodisponibilità del testosterone, ad esempio negli individui anziani, e con un circolo vizioso porterebbe a un ulteriore progressivo calo di funzione sessuale e massa muscolare (61).

L'importanza degli ormoni sessuali nella globalità dell'organismo sarebbe ulteriormente dimostrata dal riscontro che in soggetti di sesso maschile con un'età maggiore di 65 anni livelli elevati di SHBG e diminuiti di testosterone sarebbero associati ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e morte cardiaca (62).

Nella donna, diminuiti livelli di SHBG sarebbero correlati con una aumentata biodisponibilità di ormoni androgeni, portando allo sviluppo di malattie come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS, Poly-Cystic Ovary Syndrome) o la steatosi epatica non alcolica (63). È stato inoltre riscontrato un possibile uso di SHBG come monitoraggio delle terapie, oltre che nella diagnosi della PCOS, in quanto gli approcci terapeutici su tale patologia migliorerebbero i livelli della Sex Hormone Binding Globulin, lasciando spazio per un suo

utilizzo come biomarcatore sierico (64). Ad espressione dei complessi meccanismi ormonali sarebbe riportato in letteratura uno studio che metterebbe in relazione la supplementazione di vitamina D in donne affette da sindrome dell'ovaio policistico, con evidenza di effetti significativi benefici sui livelli di testosterone totale ed SHBG, oltre che sui livelli di glucosio sierici, sulla sensibilità all'insulina e sull'iperlipidemia (65).

Anche la sindrome metabolica risulterebbe correlata ad alterazioni ormonali: nei soggetti maschili si osserva infatti un calo di testosterone totale e libero, mentre in quelli femminili risulterebbero aumentati. Ciò che accomunerebbe tuttavia questa sindrome nei due sessi sarebbe la presenza di livelli sierici diminuiti di SHBG (66).

1.5 Recettore degli androgeni

Il recettore degli androgeni (AR) (MIM: 313700) è una proteina di 110 kDa composta da 920 aminoacidi ed è codificata dal gene omonimo (NM_000044.6) localizzato nella posizione q11-12 del cromosoma X. È un fattore di trascrizione nucleare dipendente dal ligando, costituito da tre strutture funzionali principali: il dominio N-terminale (NTD), il dominio di legame del DNA (DBD) e il dominio di legame del ligando (LBD) (67). In assenza dei suoi ligandi naturali, testosterone o 5-diidrotestosterone, l'AR risiede principalmente nel citoplasma in un complesso multi-chaperone (68). Dopo il legame con gli androgeni, esso si trasloca nel nucleo dove costituisce un omodimero che si lega agli elementi responsivi agli androgeni dei geni bersaglio (69). Ad oggi, nel database AR^s sono state elencate oltre 1000 mutazioni e la maggior parte di esse è associata a una forma patologica denominata sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS) (MIM: 300068), le cui manifestazioni cliniche vanno dall'insensibilità completa a gradi di mascolinizzazione da lievi a gravi in soggetti altrimenti fenotipicamente femmine e all'infertilità/sottomascolinizzazione negli uomini (70). Pertanto, in base alle caratteristiche cliniche, questa sindrome è generalmente suddivisa in completa (CAIS), parziale (PAIS) e lieve (MAIS). L'elevato indice di sensibilità agli androgeni [ASI, il prodotto dei livelli sierici di testosterone totale (T) e ormone luteinizzante (LH)] è stato proposto come caratteristica biochimica tipica di questa sindrome, a causa della resistenza all'azione degli androgeni (71). A differenza delle forme più gravi di AIS, i pazienti con MAIS presentano genitali normali, solo raramente micropene, ginecomastia alla pubertà e possono mostrare un segno di ipomascolinizzazione come peli facciali e corporei sottili; tuttavia, possono presentarsi con infertilità come primo unico sintomo (72). Nonostante il numero crescente di prove sul ruolo dell'AR come regolatore chiave nello sviluppo sessuale maschile, nonché nell'inizio e nel mantenimento della spermatogenesi, e il fatto che l'AR sia incluso nell'elenco dei geni definitivamente associati all'infertilità maschile, l'analisi del gene AR non viene generalmente eseguito come test di routine nell'infertilità da fattore maschile. Vi sono tre situazioni principali associate con una struttura o funzione anomala del recettore degli androgeni, la sopracitata sindrome da insensibilità agli androgeni, l'atrofia muscolare spinale e bulbare (o malattia di Kennedy) ed il cancro alla prostata (73).

^s <http://androgendb.mcgill.ca>

1.6 Osteoporosi maschile

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da una peggiore qualità del tessuto osseo predisponente a un aumentato rischio di fratture severe come quella di femore o vertebra. Tale qualità deriva da numerosi fattori come la mineralizzazione, l'architettura e l'accumulo di danno a livello tissutale (74). Una stima della resistenza ossea viene effettuata tramite lo studio della densità minerale ossea. Si caratterizza per essere una malattia silente, che non si manifesta fintantoché non se ne vedono gli effetti, come ad esempio una frattura da fragilità. Quello dell'osteoporosi è un problema comune e globale che coinvolge in Europa, secondo alcuni studi sui tassi di incidenza e il carico economico, 22 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini, con un costo totale di 37 miliardi di euro, di cui il 66% è dedicato al trattamento delle fratture acute ed il 29% per la cura delle fratture a lungo termine, questi costi inoltre sarebbero destinati ad incrementare del 23% entro il 2025 a causa dei cambiamenti demografici della popolazione (75). Da anni negli individui di sesso femminile viene eseguito come esame di screening post-menopausale oltre che in presenza di fattori di rischio (76). Nell'uomo tale patologia tende ad essere sottodiagnosticata, dato che spesso l'osteoporosi viene considerata una problematica femminile, ma avrebbe tuttavia un elevato rischio di complicazioni, con aumentato tasso di mortalità (77), rispetto alle donne. Uno stretto legame tra salute dell'osso ed ormoni sessuali maschili si evidenzerebbe dal riscontro che in soggetti di età maggiore di 60 anni i livelli di testosterone sierico sarebbero un fattore di rischio indipendente per fratture da fragilità, con suoi bassi valori associati ad un aumentato rischio (78). Attualmente, secondo le linee guida *Endocrine* la densitometria ossea dovrebbe essere eseguita nei soggetti di sesso maschile qualora vi sia età maggiore o uguale a 70 anni, oppure tra i 50 e 69 anni in presenza di fattori di rischio (79). Nell'uomo sarebbero più comuni le cause di osteoporosi secondaria (80), stimata essere presente nel 65% dei casi, rispetto a un 20-40% nella donna (81). Si riportano nelle seguenti figure i maggiori fattori di rischio correlati ad osteoporosi secondaria nell'uomo.

Fattori di rischio osteoporosi maschile

- Pregressa frattura da fragilità occorsa dopo l'età di 50 anni;
- Pubertà ritardata
- Ipogonadismo
- Iperparatiroidismo
- BPCO
- Ipertiroidismo
- Utilizzo cronico di steroidi o Agonisti GnRH
- Potus
- Tabagismo
- Altre cause secondarie di osteoporosi

Figura 2. Principali fattori di rischio per osteoporosi maschile segnalati da *Endocrine* (79).

FATTORI DI RISCHIO OSTEOPOROSI SECONDARIA

Generali

- Diminuita densità minerale ossea

Stile di vita

- Alcolismo
- Fumo
- Sedentarietà

Alterazioni endocrinologiche

- Eccesso di glucocorticoidi
- Ipogonadismo
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroidismo

Malattie gastrointestinali

- Sindromi da malassorbimento
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Enteropatia legata al glutine
- Cirrosi biliare primitiva
- Gastrectomia

Malattie sistemiche

- Malattie reumatologiche infiammatorie
- Mieloma multiplo
- Neoplasie

Farmaci

- Glucocorticoidi
- Anticonvulsivanti
- Ormoni tiroidei
- Chemioterapici

Altri

- Ipercalciuria
- BPCO
- Sindrome post-trapianto
- Malattie neuromuscolari
- Ictus cerebrali

Figura 3. Lista di fattori di rischio e malattie associate ad osteoporosi secondaria nei soggetti di sesso maschile segnalati da Rinonapoli et al (82).

1.7 Densitometria ossea

La valutazione del contenuto minerale osseo tramite metodica DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) è il gold standard per la diagnosi di osteoporosi (83). Essa è una metodica basata su radiazioni ionizzanti che, tramite l'analisi dei coefficienti di attenuazione di due raggi X inviati dalla macchina, è in grado di stimare il contenuto minerale osseo (Bone Mineral Density, BMD), ma anche distinguere i restanti tessuti dando importanti informazioni di composizione corporea, con una bassissima dose radiante. Tramite il successivo confronto su popolazioni note è in grado di calcolare T score (deviazione standard rispetto al valore medio nella popolazione costituita da giovani adulti sani), Z score (deviazioni standard rispetto al valore medio nella popolazione con stessa età e sesso) (83). Sulla base di ciò e della risposta a dei questionari riguardo ai noti fattori di rischio per fratture da fragilità, suggestive di una osteoporosi conclamata, viene effettuato il calcolo FRAX[®], che tramite un algoritmo matematico è in grado di predire il rischio di fratture ossee osteoporotiche maggiori ed il rischio di frattura di femore a 10 anni (84). La densitometria ossea tuttavia non si esaurisce nel mero calcolo del contenuto minerale osseo, ma può dare numerose altre indicazioni utili. Una tra queste è la valutazione dell'eventuale presenza di fratture vertebrali alla scansione laterale con tecnica morfometrica. Essa è una metodica di Vertebral Fracture Assessment (VFA) che, tramite il confronto delle altezze anteriori, medie e posteriori delle vertebre scansionate è in grado di rilevare la presenza di fratture vertebrali. Avrebbe una efficacia nel riconoscere fratture vertebrali paragonabile alle classiche radiografie, esponendo tuttavia il soggetto a una ridotta dose di radiazioni (85). Tramite metodica semiquantitativa di Genant è possibile, inoltre, eseguire una classificazione di tali fratture (86). In relazione alla gravità prognostica del riscontro di fratture vertebrali in un soggetto, è stato suggerito che, almeno in alcune categorie di individui, venga effettuata anche la valutazione morfometrica. Studi avrebbero mostrato tuttavia che tale strumento non sarebbe utile solo in soggetti femminili, ma sarebbe di rilevanza anche nello studio di soggetti di sesso maschile (87). L'importanza del riconoscere precocemente una frattura vertebrale con metodiche di screening, come può essere la densitometria ossea, deriva dal fatto che esse comportano una peggiore prognosi sia riguardo all'incidenza di nuove ulteriori fratture ossee da fragilità, sia nel rischio di mortalità generale per tutte le cause (88). Score quantitativi basati sul punteggio della presenza di fratture vertebrali, come lo Spine Deformity Index (SDI) si sono dimostrati predittori di successive fratture vertebrali (89). Un ulteriore indice particolarmente utile nella valutazione del rischio di frattura nei pazienti è stato introdotto nel 2008 con il nome di Trabecular Bone Score (TBS). Esso esprime un dato aggiuntivo rispetto alla BMD, tramite lo studio delle variazioni di grigio a livello vertebrale nella scansione DXA viene calcolato infatti uno score sulle condizioni strutturali della microarchitettura ossea (90), dimostrato direttamente correlato con la densità trabecolare (91). Il TBS risulterebbe quindi un nuovo fattore di rischio, indipendente rispetto alla BMD, portando anche il nuovo dato della stima trabecolare ossea nelle valutazioni cliniche, e renderebbe più accurati strumenti come il FRAX[®] (92). L'esame DEXA è in grado di misurare ulteriori parametri di grande interesse: gli indici di composizione corporea. Tra questi ultimi si distingue la capacità di valutare la massa grassa, magra (o muscolare) oltre alla massa ossea, il confronto di tali misure negli

arti o nel tronco, e la stima del tessuto adiposo viscerale (visceral adipose tissue, VAT). Tali indici avrebbero numerose applicazioni, dalla stima del rischio cardiovascolare (93) e la mortalità per tutte le cause (94), alla diagnosi di sarcopenia (95). Le applicazioni sarebbero molteplici anche in reumatologia, uno studio ad esempio avrebbe correlato il parametro del VAT con l'attività di malattia vasculitica in soggetti affetti da granulomatosi con poliangioite (96).

1.8 Sarcopenia & diminuita massa muscolare

La sarcopenia è una sindrome muscolare caratterizzata dalla diminuzione della forza, della massa e della funzione muscolare. Essa aumenta con l'avanzare dell'età e si caratterizzerebbe per una peggiore prognosi rispetto ad individui della stessa età non affetti a causa dell'aumentato rischio di cadute, fratture, disabilità e morte per tutte le cause, oltre ad un alto impatto economico sui sistemi sanitari (97). Per definirla sono stati utilizzati diversi metodi, dalla valutazione bioimpedenziometrica, all'imaging tomografico, di risonanza magnetica ed alla metodica DEXA (98,99). Quest'ultima in particolare darebbe dei vantaggi per la sua semplicità, riproducibilità con lo stesso macchinario e la possibilità di valutare in modo longitudinale il paziente con un basso rischio radiante e risulterebbe lo standard di riferimento per la misurazione della massa muscolare (100). Si osserverebbero tuttavia numerosi tentativi di raggiungere un consensus sulla definizione e diagnosi di sarcopenia, con proposta di diversi parametri e cut-off dai vari gruppi di studio internazionale (101). La ricerca di tale sindrome nei soggetti affetti da malattia reumatologica sarebbe molto attuale dato il riscontro di livelli significativamente più alti di proteina C reattiva nei soggetti sarcopenici (102), e livelli elevati di disabilità e disfunzione fisica nei soggetti con elevata flogosi sistemica (103), dimostrando un effetto diretto dell'infiammazione sullo stato di salute muscolare. Alla base di tali complicanze muscolari vi sarebbero numerosi meccanismi, tra cui lo stress ossidativo cronico (104) o uno sbilanciamento dell'omeostasi a livello delle fibre muscolari anche per motivi ormonali (105). Attualmente la diagnosi clinica di sarcopenia viene definita dalla combinazione di un metodo di riscontro di diminuita massa muscolare combinato con una ridotta performance muscolare. Vi sono diversi modi di misurare la presenza di deficit muscolare, il gruppo di studio europeo sulla sarcopenia in soggetti anziani (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EGWSOP) ha proposto un algoritmo basato sulla combinazione dello studio della velocità dell'andatura, della forza di presa della mano e la misura della massa muscolare come strumento utile per lo screening in soggetti anziani (106).

Capitolo 2 – Razionale e scopo dello studio

Sono note le importanti differenze di prevalenza di patologie reumatologiche autoimmunitarie nei due sessi (107). Essere un individuo di sesso femminile costituisce il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di patologie come il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la sindrome di Sjogren, l'artrite reumatoide e la tiroidite di Hashimoto (108) tutte caratterizzate da un forte sfondo immunologico autoimmunitario. Diverse ipotesi sono state fatte per spiegare tali rilievi, le differenze di prevalenza di queste patologie potrebbero essere dovute a un effetto immunomodulante implicito degli ormoni sessuali (109), fattori non ormonali codificati dai cromosomi X e Y (110,111) e ai meccanismi regolatori unici del sistema immunitario durante la gravidanza (112), con addirittura la persistenza di cellule materne nell'organismo figlio (o *microchimerismo*) alla base della patogenesi di malattie autoimmunitarie reumatologiche (113). È stato approfondito, sebbene ancora non completamente spiegato, il ruolo di alterazioni ormonali in pazienti con lupus e artrite reumatoide. Alcune evidenze suggeriscono la presenza di uno squilibrio ormonale in soggetti predisposti alla base del rischio di avere malattia e in occasione delle riacensioni. I diversi ormoni hanno opposti effetti nel mantenere in equilibrio il sistema immunitario: gli estrogeni da un lato sembrano conferire un maggior rischio di sviluppo delle patologie reumatologiche, mentre progesterone e testosterone sembrano ridurlo (114). Sono stati effettuati numerosi approfondimenti dell'assetto ormonale femminile in corso di patologie reumatologiche, un approccio innovativo che potrebbe portare nuove importanti informazioni sarebbe lo studio dell'assetto ormonale nei soggetti di sesso maschile con patologie reumatologiche data la scarsità di letteratura sull'argomento.

Sono stati realizzati alcuni studi che mettono in relazione le alterazioni ormonali e l'incidenza di patologie autoimmunitarie. L'ipoandrogenismo è stato correlato con una aumentata incidenza di patologie autoimmunitarie ed aumentati marker infiammatori (PCR, TNFa, IL6) (115). Pikwer *et al.* in uno studio clinico caso controllo effettuato in Svezia che si basava su campioni di sangue raccolti come screening nella popolazione generale e successivamente confrontati con i registri sanitari nazionali, hanno evidenziato come livelli più bassi di testosterone risultino predittivi di un futuro sviluppo di artrite reumatoide sieronegativa, con un tempo mediano della diagnosi di artrite reumatoide di 12 anni, suggerendo che cambiamenti ormonali precedano lo sviluppo di artrite reumatoide e potrebbero portare a differenze nel fenotipo della malattia (116). È stato indagato il livello di testosterone in uomini affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e in soggetti sani, evidenziando come i pazienti affetti dalla prima malattia presentino livelli mediamente più bassi di testosterone, suggerendo un eventuale effetto protettivo di quest'ultimo contro l'infiammazione tipica di tale patologia reumatologica (117), ed inoltre una minore capacità di produrlo dopo stimolazione, nei soggetti affetti da artrite reumatoide (118). Studi effettuati su pazienti con ipogonadismo non trattato hanno evidenziato un rischio incrementato di diagnosi di patologia reumatica (119).

Un altro ambito con importanti differenze di genere risulta essere quello delle malattie ossee, come l'osteoporosi, e il coinvolgimento osseo di malattie infiammatorie sistemiche come l'artrite reumatoide. È nota la netta predisposizione del sesso femminile alle

problematiche di fragilità ossea durante il periodo post-menopausale (120). Nell'uomo per contro la problematica è spesso poco considerata e misconosciuta. È bene ricordare che il 30% di tutte le fratture di femore sono in individui di sesso maschile (121). Negli uomini l'osteoporosi risulta anche meno indagata e diagnosticata, dimenticando che uno su sei durante la sua vita sperimenterà una frattura da fragilità importante come quella di femore (122), gravata inoltre da una mortalità elevata (123), e dal rischio di ulteriori fratture patologiche ossee in un terzo dei casi nei 5 anni successivi (124). Vi sono numerose cause possibili di osteoporosi secondaria nel sesso maschile, partendo da problematiche ormonali (ipogonadismo) idiopatiche o dalla terapia di deprivazione androgenica per il cancro alla prostata, fino all'assunzione di sostanze esogene come l'alcool o la terapia steroidea cronica. Le patologie reumatologiche inoltre risultano gravate da maggior rischio di problematiche ossee, sia intrinseche alla patologia che dovute alla terapia steroidea cronica (125).

Infine, è noto il cross-talk tra sistema immunitario e osseo, tale da sviluppare il concetto di osteoimmunologia come nuovo ambito multidisciplinare di studio (126,127). Pertanto, una integrazione degli aspetti ormonali può chiarire le differenze di genere riscontrate nelle patologie autoimmunitarie e ossee rivelando un possibile "anello mancante" della ricerca sulle patologie reumatologiche.

Riassumendo, lo studio si pone i seguenti obiettivi:

OBIETTIVI PRIMARI:

1. Valutare la prevalenza di diminuita densità minerale ossea, di ipogonadismo e di diminuita massa muscolare nei soggetti reclutati nello studio, coinvolgente pazienti recatisi ad eseguire densitometrie ossee, incrociati con dati anamnestici ottenuti dalle visite reumatologiche e fisiatriche.
2. Delineare la prevalenza di osteoporosi primitiva e secondaria valutando la presenza di fattori di rischio o diagnosi specifiche.
3. Determinare se lo stato di flogosi sistemica correla con le frequenze di diminuita BMD, ipogonadismo e diminuita massa muscolare, tramite la divisione della popolazione reclutata in due gruppi a seconda del riscontro anamnestico di una patologia infiammatoria, in particolare reumatologica, o meno.
4. In una popolazione selezionata di pazienti che si recavano ad eseguire una prima visita reumatologica eseguire approfondimenti nell'ipotesi di alterazioni endocrinologiche e densitometriche nelle fasi iniziali di malattia reumatica.

OBIETTIVI SECONDARI:

- Ricerca eventuali legami specifici tra lo stato di flogosi, ipogonadismo, diminuita massa muscolare o densità minerale ossea
- Valutare l'utilizzo real life di terapie antiosteoporotiche, la prevalenza di comorbidità o complicazioni limitanti le armi terapeutiche disponibili.

Figura 4. Obiettivi del Progetto.

Capitolo 3 - Materiali e Metodi

3.1 Progetto PRISMA: Studio della Prevalenza di Ipogonadismo ed Osteoporosi nei pazienti afferenti all'ambulatorio prime visite & Studio Retrospectivo

3.1.1 Disegno dello studio

Inizialmente è stata eseguita una ricerca bibliografica con l'esposizione dell'attuale letteratura relativa all'argomento delle alterazioni endocrinologiche in ambito reumatologico, focalizzando l'attenzione sullo sviluppo e sulle riaccensioni di tali malattie. Si evidenziava una netta prevalenza di studi su soggetti femminili. Sono stati quindi effettuati una serie di incontri tra gli sperimentatori coinvolti per definire quali potessero essere gli elementi di interesse da approfondire in uno studio sperimentale sull'argomento. Dati i motivi discussi di ridotta presenza in letteratura di studi nei soggetti maschili in ambito reumatologico, tenendo presente l'importanza della *medicina di genere* e dello studio differenziato nei due sessi, si optava per approfondire l'ipotesi di una concomitante alterazione endocrinologica nei soggetti di sesso maschile con patologie reumatiche.

Si riscontravano in letteratura delle segnalazioni e revisioni della casistica ambulatoriale endocrinologica, che sottolineavano la presenza, di fronte a diagnosi di ipogonadismo maschile, di concomitante sintomatologia compatibile con malattia reumatica. In particolare, come già discusso in precedenza, si portava in luce la correlazione tra la sindrome di Klinefelter e la prevalenza di diagnosi di malattia reumatica. Dato il mio interesse riguardo allo studio delle malattie osteometaboliche è stato deciso di unire anche questi aspetti nella bozza del progetto sperimentale, valutando così se vi fosse una diagnosi di osteoporosi già nelle fasi iniziali di malattia oppure come conseguenza dell'ipogonadismo. L'analisi tramite mineralometria ossea computerizzata (MOC) avrebbe quindi portato aspetti interessanti da un lato riguardo la comprensione della condizione iniziale di "salute" dell'osso in queste patologie e dall'altro alla DEXA total body, tramite il calcolo dello skeletal muscle index (SMI), una stima della massa muscolare che correlerebbe con la presenza di sarcopenia.

Lo studio è stato suddiviso in due fasi, per valutare il quadro da due diversi punti di vista: una fase trasversale, consistente nel proporre ai pazienti che si recavano ad effettuare una prima visita reumatologica un approfondimento con esecuzione di densitometria ossea, esami ematochimici e valutazione clinica dedicata; una fase retrospettiva con revisione della casistica ambulatoriale maschile, con calcolo della prevalenza di osteoporosi ed ipogonadismo nei pazienti reclutati. Dal disegno di studio era stata prevista una successiva fase longitudinale per valutare l'andamento nel tempo delle alterazioni riscontrate dopo impostazione di terapie reumatologiche, attualmente non effettuata.

Si delineavano come obiettivi principali dello studio la valutazione della frequenza totale di ipogonadismo, riduzione del contenuto minerale osseo e di deficit di massa muscolare nella casistica raccolta per confrontare tali percentuali con quelle attese rilevate in letteratura e studiare la prevalenza di osteoporosi secondaria. Dividendo i pazienti sulla base della diagnosi di una patologia infiammatoria o meno si voleva verificare l'ipotesi di una

differenza significativa dovuta allo stato fisiologico nelle alterazioni ossee o endocrinologiche.

L'esecuzione di ulteriori approfondimenti nella sola casistica delle prime visite reumatologiche poi si poneva tra gli obiettivi secondari il confronto degli altri dati raccolti dai due gruppi e la ricerca di eventuali correlazioni, ad esempio tra gli indici di attività di malattia reumatologica, questionari di valutazione (patient reported outcomes o PROs) e il riscontro di alterazioni osteometaboliche o endocrinologiche.

La fase retrospettiva ha coinvolto la visione della documentazione cartacea ed informatica delle densitometrie ossee effettuate negli ultimi 12 mesi (da giugno 2022 a giugno 2023) presso il reparto di UOC Recupero e Rieducazione funzionale degli Spedali Civili (Brescia), centro di riferimento di III° livello per la valutazione delle malattie dell'osso, incrociati con le visite reumatologiche e fisiatriche disponibili per ottenere informazioni anamnestiche per classificare ogni paziente a seconda della propria diagnosi, prendendo nota dei dati biodemografici, clinici, ematochimici e densitometrici.

Per quanto riguarda le altre fasi la durata totale del Progetto prevedeva nei primi 6 mesi l'arruolamento per la fase di studio trasversale, da eseguire sui pazienti maschi consecutivi presentatisi presso l'ambulatorio, e successivamente dopo circa 12-18 mesi l'esecuzione della fase longitudinale prospettica con una rivalutazione densitometrica e dei parametri ormonali/osteometabolici nei soggetti con alterazioni confermate o diagnosi di patologia reumatologica.

Si riassume di seguito schematicamente la struttura temporale del Progetto.

PROGETTO PILOTA PRISMA (FASE TRASVERSALE, A):

- Raccolta anamnesi patologica prossima/remota/farmacologica dei pazienti
- Raccolta dei prelievi per le analisi ematochimiche (parametri metabolici, ormonali), densitometria ossea, prelievo per studio del recettore degli androgeni
- Compilazione di un questionario di screening per il sospetto di ipogonadismo (AMS, aging male symptoms)
- Esecuzione di prove di funzione muscolare quantitativa (Manual Muscle Testing, MMT8)
- Differenziazione dei pazienti in base alla diagnosi finale, con creazione di due pools di soggetti: pazienti con e senza patologia reumatologica infiammatoria.

Revisione documentazione sanitaria relativa alle densitometrie ossee svolte negli ultimi 12 mesi, (FASE RETROSPETTIVA, B):

- Raccolta in database delle diagnosi più comuni di osteoporosi secondaria, dei valori di densitometria ossea, dei dati anamnestici e biometrici dei pazienti di sesso maschile.
- Divisione dei dati raccolti in gruppi sulla base della presenza di malattia infiammatoria.
- Classificazione dei pazienti in base al riscontro di osteoporosi primitiva, secondaria e all'anamnesi farmacologica se disponibile.

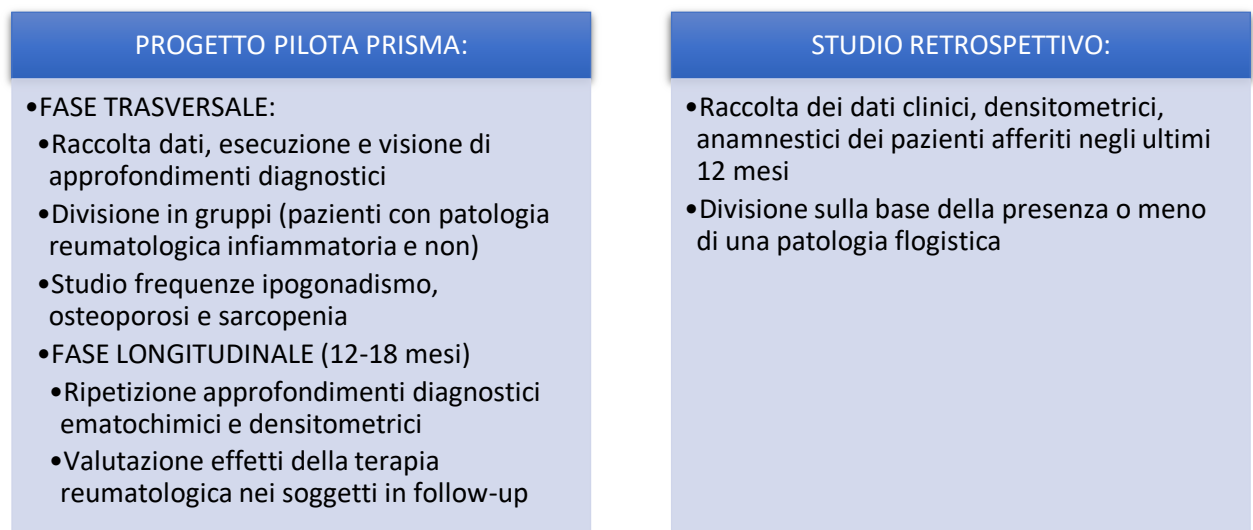


Figura 5. Sequenza temporale dello studio

3.1.2 Variabili oggetto di studio trasversale

Variabili primarie. Per le finalità dello studio sono stati raccolti i dati relativi a:

- Biodemografia ed età
- Anamnesi patologica remota, prossima, farmacologica e familiare
- Tipo di malattia reumatologica diagnosticata, dettagli di terapia reumatologica all'esordio e attuali, età all'esordio della patologia reumatologica, quadro clinico reumatologico attuale
- Valutazione esami ematochimici reumatologici basali (emocromo, VES, PCR, es. urine standard, creatininemia, AST, ALT, esami autoimmunitari specifici a seconda della patologia ipotizzata), del metabolismo osseo (calcio, calciuria 24 h, fosfato, protidogramma, ALP ossea, 25OH-vitamina D, PTH, TSH, CTX), dell'assetto ormonale (testosterone totale, testosterone libero calcolato su SHBG, sex hormon binding globuline SHBG, estradiolo, LH, studio genetico recettore degli androgeni da effettuare presso l'Università di Padova).
- Valutazione densitometria ossea lombare, femorale sinistro, total body per studio della massa muscolare, trabecular bone score (TBS), morfometria basale e dopo 18 mesi per lo studio di fratture vertebrali.
- Calcolo rischio di frattura con score validati (FRAX, DEFRA, qFRACTURE).

Variabili secondarie. In tutte le visite mediche durante lo studio sono stati compilati score specifici di valutazione dell'attività di malattia reumatologica in base alla patologia diagnosticata (DAS28, ASDAS, BVAS, DAPSA, ESSDAI, PASI, SLEDAI/SELENA, VDI).

3.1.3 Avvio studio clinico pilota sui pazienti afferiti nell'ambulatorio prime visite

Il progetto è stato ideato come uno studio monocentrico presso gli Spedali Civili di Brescia, non farmacologico, interventistico, caso-controllo con confronto di due gruppi di soggetti di sesso maschile: individui affetti da patologie reumatologiche infiammatorie diagnosticate presso l'ambulatorio prime visite e i restanti soggetti valutati. Erano candidati alla partecipazione uomini di qualsiasi età maggiore di 18 anni capaci di firmare il consenso informato per lo studio ed il trattamento dei dati personali.

Considerato il focus sulle fasi iniziali di patologia reumatologica, volendo evitare fattori confondenti dati dall'impostazione di terapie farmacologiche complesse e dalla lunga storia di malattia reumatologica si è voluto limitare lo studio alle nuove diagnosi di patologia reumatologica avvenute entro l'arco temporale di un anno. Ottenuta l'approvazione da parte del Comitato Etico locale lo studio è stato avviato, nella forma di una Macroattività Ambulatoriale Complessa (MAC) Sperimentale, con il nome di "Studio della PRevalenza di Ipogonadismo e oSteoporosi in pazienti di sesso MASchile afferiti all'ambulatorio reumatologico", o Studio "PRISMA".

3.1.4 Conclusione studio

Attualmente sono state completate due fasi: trasversale e retrospettiva. La prima ha coinvolto un totale di 24 pazienti, divisi nei due gruppi a seconda della presenza o meno di una patologia reumatologica infiammatoria. La fase retrospettiva ha coinvolto 608 pazienti, di cui sono stati mantenuti, data la necessità di ottenere informazioni anamnestiche, solo 435 di cui erano disponibili una visita fisiatrica o una visita reumatologica.

3.2 Analisi laboratoristiche & studio del recettore degli androgeni

Le analisi di approfondimento richieste dallo studio sono state eseguite in regime di MAC, effettuando un prelievo inviato al Laboratorio centrale degli Spedali Civili, con inserimento degli esiti nel fascicolo sanitario regionale del paziente. Sono stati raccolti inoltre due campioni di sangue fresco che è stato congelato e conservato in appositi frigoriferi mantenuti a -80°C. Successivamente, una volta concluso lo studio i campioni sono stati trasportati presso il laboratorio di genetica dell'Unità Operativa di Andrologia e Medicina della riproduzione umana presso l'Università degli Studi di Padova, dove sono stati eseguiti gli approfondimenti. Il DNA genomico è stato estratto dai leucociti del sangue periferico mediante il kit QIAamp DNA Blood Midi (Qiagen, Hilden, Germania). Il sequenziamento del gene AR è stato eseguito come descritto in precedenza (128,129). La numerazione delle mutazioni del DNA si basa sulla sequenza del DNA di riferimento GenBank NM_000044.6. Il database dbSNP** ed il database delle mutazioni del gene AR^{††} stati utilizzati per classificare le varianti come nuove o note e ClinVAR^{‡‡} per il potenziale significato clinico delle varianti note. La classificazione delle varianti è stata eseguita seguendo i criteri delle linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Per l'interpretazione della routine endocrinologica eseguita nei pazienti che accettavano la partecipazione al progetto pilota PRISMA sono state adottate le attuali soglie ormonali segnalate nelle linee guida prodotte dalla società italiana di andrologia. Per quanto riguarda i pazienti reclutati durante la fase retrospettiva è stata valutata la presenza o assenza anamnestica della diagnosi di ipogonadismo ed è stato annotato l'esito del dosaggio del testosterone totale se disponibile.

Come indicato dalle raccomandazioni è stato identificato il valore di 12 nmol/L come soglia per definire un basso valore di testosterone totale. E' stata inoltre dosata SHBG per

** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

†† <http://androgendb.mcgill.ca/>

‡‡ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

effettuare il calcolo del testosterone libero, mantenendo come valore di cut-off la soglia di 220 pmol/L per definire un diminuito testosterone libero. I dosaggi di LH, FSH sono stati utilizzati per valutare un eventuale ipogonadismo primario, secondario o compensato (130). Si segnala che nello studio, durante la fase trasversale, sono soltanto state ipotizzate ma non dimostrate le diagnosi di ipogonadismo, essendo necessario, da linee guida, un secondo prelievo a distanza di riconferma dei valori ematochimici endocrinologici.

3.3 Analisi statistica

Il database è stato formattato tramite il software Microsoft-Excel® ed in seguito importato nel software IBM-SPSS® ver. 26.0.1.

Per l'analisi statistica le variabili espresse in continuo sono state sottoposte al test di Kolmogorov-Smirnov per valutarne la normalità, log-normalità o distribuzione non-parametrica. L'indagine statistica è iniziata con l'analisi descrittiva delle variabili e relativo calcolo dei principali indici di posizione, e rapporti di composizione %. È stata quindi eseguita l'analisi inferenziale, parametrica e non, con relativi test appropriati, ovvero t-test, χ^2 di Pearson e test esatto di Fisher, U-test di Mann-Whitney.

3.4 Considerazioni etiche

Il protocollo e lo studio sono stati condotti nel rispetto dei criteri definiti dalla dichiarazione di Helsinki del 2013 e ICH Good Clinical Practice R2.

I pazienti arruolati hanno firmato il consenso Aziendale al trattamento dei dati (adottato presso gli Spedali Civili) in cui è previsto l'uso dei dati per scopi di ricerca. Inoltre, è stato presentato al soggetto un documento di consenso informato personalizzato per lo studio clinico, dopo accettazione dello stesso da parte del Comitato Etico.

3.5 Dati Anamnestici fase trasversale – fase retrospettiva

Per ogni paziente sono state raccolte numerose informazioni, successivamente riassunte in variabili confrontabili statisticamente. Per quanto riguarda la fase trasversale è stato registrato il motivo d'invio ad eseguire la visita reumatologica raggruppandolo tra le tre maggiori motivazioni riscontrate cioè la presenza di artralgie in sospetta artrite, di sintomi sistemici in sospetto Raynaud, alterazioni cutanee o sintomi costituzionali, o il riscontro di alterazioni di esami ematochimici o strumentali. I sintomi lamentati dal paziente in corso di visita sono stati quindi annotati e raggruppati anch'essi in elementi confrontabili. È stata raccolta l'anamnesi patologica remota dei pazienti calcolando anche il Charlson Comorbidity Index (CCI) (131), uno strumento validato che tramite uno score pesato sulle differenti possibili patologie è in grado di predire la sopravvivenza del paziente a 10 anni (132,133). Nella fase retrospettiva sono stati considerati i dati anamnestici quantificati tramite il CCI e sono stati annotati i fattori di rischio per osteoporosi secondaria presenti, oltre ai necessari esami densitometrici e alle eventuali informazioni ematochimiche e di terapia farmacologica se presenti

3.6 Patient Related Outcomes (PROs)

Si riassumono di seguito i PROs utilizzati durante la fase trasversale del progetto pilota PRISMA.

Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

Lo strumento Health Assessment Questionnaire è un questionario sulla valutazione di diversi aspetti dell'assistenza dei pazienti, che raccoglie informazioni riguardo alla disabilità (nella sua variante Disability Index - DI), sulla presenza di dolore, sulle reazioni avverse alle terapie farmacologiche, sui costi medici (134). In forma ridotta (HAQ- DI, HAQ visual analog pain scale (VAS), VAS patient global health scale) è utilizzato per la valutazione del grado di disabilità in corso di malattie a coinvolgimento articolare. Tale questionario è largamente utilizzato in diverse patologie reumatologiche, tra cui l'artrite reumatoide (135) e la sclerosi sistemica (136). Tra le altre è stato utilizzato per valutare la disabilità in corso di sclerosi sistemica variante cutanea diffusa, come parte del database EUSTAR (137). Il questionario consiste in diverse domande raggruppate in otto domini. Tramite calcoli si arriva al valore finale del questionario che varia tra 0, in assenza di disabilità, a 3, in presenza di una severa disabilità.

Short Form 36 (SF-36) e qualità della vita

Nello studio sono stati utilizzati i questionari validati di qualità della vita short form 36 (SF-36) in italiano (138), basati sull'omonimo questionario inglese, e già diffusamente utilizzato in ambito reumatologico per lo studio della qualità di vita. Un esempio è lo studio effettuato su soggetti affetti da connettivite sistemica, che ha evidenziato una riduzione della qualità di vita sia nella componente mentale che fisica (139). Il questionario è composto da 36 domande e gli esiti sono raggruppati in 8 domini: funzionamento fisico, attività sociale, limitazioni correlate a problemi fisici e al ruolo emotivo, la salute mentale, salute generale, il dolore fisico e la vitalità. Il punteggio varia tra 0 e 100 e valori elevati indicano la migliore salute.

Sono stati calcolati gli indici compositi Mental Component Summary (MCS) e Physical Component Summary (PCS), dopo il confronto con la popolazione italiana (140). In questo caso valori minori di 50 nei risultati delle scale mostrano una peggiore qualità di vita rispetto alla popolazione generale.

Fatigue Assessment Scale (FAS)

La scala di misurazione della stanchezza persistente o Fatigue (FAS) è strutturata come un questionario costituito da 10 domande, a cui il paziente risponde esprimendo quanto spesso vive tale sintomo. La risposta viene quindi classificata con un valore da 1 a 5 ed utilizzata per il calcolo del risultato finale, che varia tra i limiti estremi 10 e 50, con quest'ultimo associato ad astenia particolarmente grave e persistente (141). Valori totali inferiori a 22 corrispondono alla normalità, valori compresi tra 22 e 34 ad una stanchezza moderata, maggiori di 35 a una severa astenia (142). Sono utilizzati inoltre due indici che classificano la fatigue in mentale e fisica a seconda dell'esito delle rispettive domande. La scala FAS viene utilizzata comunemente in diverse patologie croniche, tra cui l'artrite reumatoide, disturbi neurologici e la sarcoidosi (143).

Aging Male Symptoms (AMS)

Tale scala consiste in 17 domande riguardanti la qualità di vita maschile (144). Essa raccoglie inoltre la sintomatologia più comunemente associata a deficit di ormoni androgeni, e perciò è utilizzata comunemente come questionario di screening per l'ipogonadismo maschile (145). Essa ha dimostrato la capacità di ottenere uno score quantitativo diviso in diverse componenti, somatica, fisiologica e sessuale, oltre che a uno score totale. Valori superiori a 27 esprimono la necessità di eseguire ulteriori approfondimenti come il dosaggio ematochimico del testosterone. Sulla base degli esiti dello score è possibile, inoltre, classificare la gravità dei sintomi di ipogonadismo, dividendo i pazienti sulla base dei seguenti cut-off: 27-36, sintomi lievi di ipogonadismo; 37-49, sintomi moderati di ipogonadismo; >50 sintomi severi di ipogonadismo.

3.7 Score di rischio fratturativo

Nella fase trasversale del progetto Prisma sono state raccolte informazioni, tramite form e questionari, da utilizzare per calcolare il rischio fratturativo dei pazienti con diversi algoritmi tra i più usati (146). Il primo è il Qfracture[®], un algoritmo sviluppato ed elaborato nel Regno Unito valutando la presenza di fattori di rischio predittori di fratture nella popolazione generale afferita ai medici di base (147). Esso è stato messo a confronto con l'esito del FRAX[®], strumento ora integrato in tutti i densitometri, che combinerebbe informazioni cliniche con l'uso della BMD per ottenere un risultato più accurato (148). Dato il calcolo effettuato del TBS è stato quindi calcolato inoltre lo score combinato FRAX[®] corretto per tale misura di valutazione della trabecolatura ossea. Non risultava invece utilizzabile lo strumento DEFRA, in quanto temporaneamente disabilitato per aggiornamento della nuova nota 79 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale. Nella fase retrospettiva dello studio è stato mantenuto il calcolo del rischio fratturativo a 10 anni tramite algoritmo FRAX.

3.8 Manual Muscle Test 8 (MMT8)

Il Manual Muscle Test è uno strumento utilizzato per valutare la forza muscolare in pazienti affetti da malattie infiammatorie muscolari come le miositi, ed è stato utilizzato nella fase trasversale dello studio. Si basa sulla forza del soggetto misurata da parte dell'esaminatore in gruppi muscolari specifici, valutata secondo la scala di Kendall da 0 a 10 (149). Ne sono state effettuate diverse rielaborazioni, basate sull'analisi di diversi gruppi muscolari o ad una diversa scala di valutazione. Il Manual Muscle Test 8 si basa sullo studio della forza muscolare misurata in 8 gruppi muscolari (deltoide, bicipite brachiale, muscoli estensori del polso e flessori del collo, quadricipite femorale, dorsiflessori dell'anca, gluteo medio e massimo) misurati unilateralmente (con uno score massimo possibile di 80) oppure bilateralmente (con MMT8 massimo di 150) (150). Tale strumento si è dimostrato utile per standardizzare e misurare la forza nell'ambito delle miopatie infiammatorie (151).

3.9 Calcolo indici di attività di malattia

Nelle valutazioni cliniche approfondite eseguite durante la fase trasversale sono stati calcolati gli indici di attività di malattia reumatologica, specifici a seconda della diversa

diagnosi, con classificazione dei pazienti come attivi o meno in base agli esiti, utilizzando i seguenti score:

- Eular Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI), gold standard nella misurazione di attività di malattia per la sindrome di Sjogren primaria nelle sperimentazioni cliniche, basato sulla valutazione del danno della patologia nei vari organi classificati in diversi domini, tra cui in particolare il coinvolgimento neurologico, renale, artro-muscolare, ematologico e sintomi costituzionali (152).
- Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), strumento validato per la classificazione dell'attività di malattia nell'artrite psoriasica, derivato dal Disease Activity index for REactive Arthritis (DAREA), basato sulla valutazione di 5 domini tra cui il numero di articolazioni dolenti o tumefatte, la proteina C reattiva (PCR), la valutazione dell'attività di malattia da parte del paziente e della severità del dolore. Sulla base degli esiti si identifica remissione (0-4), bassa attività di malattia (5-14), moderata attività di malattia (15-28), alta attività di malattia (>28) (153).
- Disease Activity Score (DAS28PCR) per l'artrite reumatoide, basato sulla valutazione del numero di articolazioni dolenti o tumefatte, dei valori di PCR, lo stato di salute del paziente. Permette di classificare i pazienti nelle seguenti categorie: remissione (<2,6), bassa attività di malattia ($\geq 2,6$ ma $\leq 3,2$), attività di malattia moderata (>3,2 ma $\leq 5,1$), alta attività di malattia (>5,1) (154).
- Polymyalgia Rheumatica Activity Score (PMR-AS), per il calcolo dell'attività di malattia nei pazienti con polimialgia reumatica. Risulta basato sulla valutazione di PCR, la scala del dolore riferito dal paziente, l'attività di malattia riscontrata dal medico, l'abilità di elevare gli arti superiori e la rigidità mattutina. In base agli esiti è possibile classificare i pazienti in bassa attività di malattia (<7), media attività di malattia (7-17), alta attività di malattia (>17) (155).

3.10 Densitometria ossea

Per quanto riguarda la fase trasversale dello studio le scansioni sono state effettuate con il macchinario Hologic Horizon Wi prevedendo le seguenti metodiche: esame della colonna lombare (L1-L4), esame del femore sinistro (collo femore e femore totale), morfometria vertebrale, scansione total body e calcolo trabecular bone score (TBS) con il software TBS iNsignit. I risultati riguardanti il contenuto minerale osseo sono stati espressi come Bone Mineral Density (BMD), T score (deviazione standard rispetto al valore medio nella popolazione costituita da giovani adulto sano), Z score (deviazioni standard rispetto al valore medio nella popolazione con stessa età e sesso) (83) nei diversi distretti esaminati. In tutti i pazienti è stata eseguita, tramite la morfometria con tecnica densitometrica in scansione laterale (Vertebral Fracture Assessment, VFA) per studiare l'eventuale presenza di fratture vertebrali. Esse sono state quindi classificate tramite la metodica semiquantitativa di Genant. Per tutti i pazienti è stato quindi calcolato lo Spine Deformity Index (SDI). Per quanto riguarda la fase retrospettiva tramite query informatica sono state ottenute le densitometrie ossee effettuate durante il periodo di riferimento, solo per alcuni pazienti erano disponibili densitometrie total body e morfometrie.

3.11 Database informatici

Per quanto riguarda la fase trasversale dato l'elevato numero di informazioni raccolte nelle visite mediche sono stati progettati ed utilizzati degli electronic Case Report Forms (eCRF) basati su Microsoft Forms® che hanno guidato il medico nella raccolta dei dati richiesti dal Progetto. Successivamente i dati sono stati esportati in fogli di calcolo Microsoft Excel® e quindi formattati per essere utilizzati a fini statistici. Successivamente per permettere i confronti statistici necessari tutti i risultati sono stati combinati in un unico foglio di calcolo, successivamente importato nel software IBM-SPSS®. I dati ricavati dalla fase retrospettiva sono stati manualmente inseriti in un foglio di excel. I database ottenuti sono stati importati in IBM-SPSS® per l'analisi statistica. Le variabili sono state catalogate in nominali, ordinali e continue per permettere l'esecuzione dei test statistici più appropriati.

Capitolo 4 - Risultati

PROGETTO PILOTA PRISMA - FASE TRASVERSALE (A) – Studio della prevalenza di ipogonadismo ed osteoporosi nei pazienti afferiti all'ambulatorio reumatologico

L'analisi statistica della fase trasversale del progetto ha coinvolto un totale di 24 pazienti, arruolati e valutati tra giugno e settembre 2022. Per ciascuno di loro è stata compilata la eCRF per la raccolta dei dati clinici. Di seguito si riassumono gli esiti delle analisi, rappresentate numericamente in tabelle nell'apposito capitolo, mettendo a confronto i due gruppi di pazienti in base alla presenza o meno di una patologia reumatologica infiammatoria. Si riporterà successivamente il caso del 25° paziente, un soggetto giovane valutato su richiesta dei colleghi Nefrologi, non noto precedentemente all'ambulatorio reumatologico, con vasculite, inizialmente arruolato nello studio ma poi non considerato a fini statistici in quanto affetto da patologia reumatologica di lunga data e verosimile pregresso uso importante di steroide, ma comunque di interesse clinico per il riscontro di una importante riduzione del contenuto minerale osseo nonostante la giovane età, non attribuibile a cause endocrinologiche.

4 A.1 Descrizione generale della popolazione coinvolta e visita medica

Si riassumono i dati demografici, il Charlson Comorbidity Index (131), le terapie farmacologiche più significative assunte, l'età di esordio dei primi sintomi, ed il BMI nella **Tabella A1**. In tale tabella e nelle successive, sono riportati i risultati delle variabili continue in termini di media, mediana, range minimo-massimo e deviazione standard, data la numerosità del campione. Non si è osservata una differenza significativa nell'età ed il BMI tra i due gruppi. Si è osservata invece una differenza statisticamente rilevante del punteggio riguardo alle comorbidità (CCI), con una sopravvivenza prevista in base a tale score nettamente inferiore in chi aveva una concomitante diagnosi di patologia reumatica (CCI Estimated 10-year survival media 76%, mediana 84% nel gruppo 2, versus media 92%, mediana 98% nel gruppo 1). Per i pazienti affetti da malattia infiammatoria si osservava inoltre l'avvio di terapia steroidea e con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) al momento della firma del consenso informato per la sperimentazione.

POPOLAZIONE	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			*P<
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Età (anni)	45	48 (23-71)	16	57	59 (26-77)	14	0,06
Charlson Comorbidity Index (CCI) points	1	0 (0-4)	1	2	3 (0-5)	2	0,024
Charlson Comorbidity Index (CCI) Estimated 10-year survival (%)	92	98 (53-98)	13	76	84 (21-98)	27	0,024
Dose totale steroide assunta (equivalente mg prednisone)	0	0	0	760,1	436,5 (0-2681)	973,2	0,014
Tempo totale di terapia steroidea (gg)	0	0	0	61	70 (0-154)	60	0,014
DMARD MTX dose totale (mg)	0	0	0	107,0	18,8 (0-651)	188,2	0,039
DMARD MTX tempo totale (gg)	0	0	0	57	16 (0-365)	105	0,039
Età di esordio primi sintomi (anni)	42	44 (22-70)	15	54	59 (25-77)	16	0,06
Body Mass Index (BMI)	25,1	25,3 (21,1-30,4)	2,7	26,9	27,2 (20,9-32,2)	2,9	0,101
*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05							

Tabella A1. Descrizione generale della popolazione reclutata per lo studio.

MOTIVO DI INVIO DEL CURANTE PER L'ESECUZIONE DI VISITA REUMATOLOGICA	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	
	N° (%)	N° (%)	*P<
Artralgie in sospetta artrite	8 (66,7%)	8 (66,7%)	0,368
Sintomi sistemici (sospetto Raynaud, alterazioni cutanee, sintomi costituzionali ...)	3 (25%)	1 (8,3%)	
Alterazioni esami ematochimici/strumentali	1 (8,3%)	3 (25%)	
ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA			**P<
Comorbidità cardiache	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0,640
Pregresso infarto	0 (0%)	1 (8,3%)	1
Problematiche neurologiche periferiche o centrali	3 (25%)	4 (33,3%)	1
Patologie infettive pregresse	3 (25%)	2 (16,7%)	1
Pregresso COVID19 (non severo o severo)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	0,155
Problematiche degenerative articolari	3 (25%)	6 (50%)	0,4
Esiti di incidenti/traumi	6 (50%)	7 (58,3%)	1
Fratture ossee pregresse	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1
Diabete	0 (0%)	1 (8,3%)	1
Psoriasi	1 (8,3%)	4 (33,3%)	0,317
Tireopatie	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1
Interventi chirurgici pregressi	6 (50%)	7 (58,3%)	1
Ipertensione arteriosa	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1
Dislipidemia	2 (16,7%)	3 (25%)	1
Problematiche gastrointestinali ed epatiche	3 (25%)	4 (33,3%)	1
Problematiche respiratorie/polmonari	3 (25%)	3 (25%)	1
Problematiche psichiatriche	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1
*Calcolato tramite Chi quadrato di Pearson, significatività asintotica bilaterale. **Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05			

Tabella A2. Motivo di invio per visita reumatologica e anamnesi patologica remota dei pazienti.

La **Tabella A2** riporta dati di numerosità e frequenza percentuale, nella prima parte, del motivo di invio a consulto specialistico reumatologico, in maggioranza per artralgie in sospetta artrite, e nella seconda parte, riassunte per categorie, delle problematiche riferite dai pazienti come comorbidità pregresse.

La **Tabella A3** riassume le informazioni riguardanti familiarità, lavoro e stile di vita dei pazienti.

FAMILIARITA', LAVORO e STILE DI VITA		GRUPPO 1	GRUPPO 2	*P<
		(MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	(MALATTIA INFIAMMATORIA)	
		N° persone (%)	N° persone (%)	
Malattie reumatologiche infiammatorie familiarità		2 (16,7%)	3 (25%)	1
Malattie cardiovascolari familiarità		5 (41,7%)	9 (75%)	0,214
Malattie neoplastiche familiarità		7 (58,3%)	1 (8,3%)	0,027
Osteoporosi familiarità		2 (16,7%)	3 (25%)	1
Lavoro categoria: Fisico, Sedentario	Lavoro Fisico	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1
	Sedentario	8 (66,7%)	7 (58,3%)	
Stile di vita negli ultimi 6 mesi	Stile di vita sedentario	6 (50%)	11 (91,7%)	0,069
	Attività fisica di almeno 30 minuti/die	6 (50%)	1 (8,3%)	
Abitudine tabagica	Non fumatore	11 (91,7%)	8 (66,7%)	0,317
	Fumatore	1 (8,3%)	4 (33,3%)	
Assunzione di alcolici	Assente o meno di 3 UA/die	12 (100%)	11 (91,7%)	1
	Maggiore di 3 UA/die	0 (0%)	1 (8,3%)	
* Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05				

Tabella A3. Familiarità, lavoro e stile di vita dei pazienti arruolati nello studio.

Nella **Tabella A4** vi sono rappresentate le terapie riferite assunte dai pazienti. Si noti in particolare in circa la metà dei pazienti reumatologici l'avvio di terapia steroidea e con DMARD. Si osserva inoltre una bassa frequenza di assunzione di supplementazione vitaminica D. Considerati i buoni valori ematochimici della vitamina D è verosimile tuttavia che, considerandolo come un integratore, alcuni pazienti non l'abbiano riferita come facente parte della terapia farmacologica assunta. Si noti tra i soggetti del gruppo 1 un importante utilizzo di FANS al bisogno per la sintomatologia dolorosa, indicante uno stato di importante sofferenza. Nell'ultima categoria "altre terapie" sono riassunti i principi farmacologici non classificabili nelle precedenti e rappresenterebbe in larga parte integratori. In modo particolare rientrerebbero in questa categoria l'assunzione di folati in corso di terapia con metotressato e la supplementazione di componenti della cartilagine. Si segnala come nessuno dei pazienti stesse assumendo terapia antiassorbitiva ossea al momento della valutazione.

TERAPIA FARMACOLOGICA assunta	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	*P<
	N° (%)	N° (%)	
Terapia steroidea	0 (0%)	7 (58,3%)	0,005
DMARD MTX	0 (0%)	6 (50%)	0,014
Terapia con FANS al bisogno	7 (58,3%)	1 (8,3%)	0,027
Terapia antiipertensiva	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1
Terapia ormonale tiroidea	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1
Supplementazione vitaminica D	0 (0%)	3 (8,3%)	0,217
Altre terapie	8 (66,7%)	11 (91,7%)	0,317
*Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05			

Tabella A4. Anamnesi farmacologica.

Sono riportati nella **Tabella A5** gli aspetti sintomatologici più comuni riferiti dai pazienti in corso di visita reumatologica. Sono stati raggruppati sotto algie articolari infiammatorie: il dolore presente durante la notte o al risveglio, in miglioramento con il movimento, in peggioramento con lo stato di riposo articolare. Si noti l'elevata frequenza, statisticamente significativa, di dolore con caratteristiche infiammatorie, dattilite e rigidità mattutina significativa, sostanzialmente noti red-flag di una problematica reumatologica, nei pazienti del gruppo 2. Nel gruppo 1 sono più presenti invece algie degenerative articolari, accentuate dai cambi posturali, dal movimento e dall'utilizzo dell'articolazione.

La **Tabella A6** rappresenta la numerosità e frequenza percentuale di soggetti con articolazioni dolenti o tumefatte nei due gruppi. Si noti l'aumentata frequenza numerica di pazienti con tumefazioni articolari compatibili con artrite nel gruppo delle malattie infiammatorie, di cui un soggetto in particolare con elevata attività di artrite per la presenza

di 10 articolazioni tumefatte. È stato calcolato, in modo specifico per ogni singola patologia reumatologica, uno score di attività di malattia, classificando globalmente i pazienti in attivi e non attivi a seconda dell'esito. Sono stati utilizzati i seguenti score: Eular Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), Disease Activity Score (DAS28PCR) per l'artrite reumatoide ed il Polymyalgia Rheumatica Activity Score (PMR-AS). Non sono stati calcolati score di attività di malattia per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e miosite, comunque in fase di quiescenza.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI E DEL MICROCIRCOLO CUTANEO	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	
	N° (%)	N° (%)	*P
Algie articolari infiammatorie	0	10 (83,3%)	0,000
Sintomi costituzionali presenti	5 (41,7%)	5 (41,7%)	1
Episodi di artrite o dattilite	0	7 (58,3%)	0,005
Algie degenerative articolari	8 (66,7%)	2 (16,7%)	0,036
Algie muscolari	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0,640
Limitazione funzionale artromuscolare	4 (33,3%)	7 (58,3%)	0,414
Sospetto fenomeno di Raynaud o alterazioni circolatorie vascolari periferiche	3 (25,0%)	1 (8,3%)	0,590
Rigidità mattutina significativa >60 minuti	0	6 (50%)	0,014
*Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05			

Tabella A5. Manifestazioni cliniche riferite in anamnesi patologica prossima.

OBIETTIVITA' ARTICOLARE		GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)
		N° (%)	N° (%)
Articolazioni dolenti	0	10 (83,3%)	8 (66,7%)
	1	1 (8,3%)	0
	2	0	3 (25,0%)
	4	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Articolazioni tumefatte	0	11 (91,7%)	8 (66,7%)
	1	1 (8,3%)	2 (16,7%)
	4	0	1 (8,3%)
	10	0	1 (8,3%)
Esito indice attività di malattia (ESSDAI, DAPSA, DAS28PCR, PMR-AS)	Normale	0	5 (41,7%)
	Aumentato	0	7 (58,3%)

Tabella A6. Obiettività articolare nei due gruppi di pazienti con malattia reumatica di tipo non infiammatorio ed infiammatorio.

In corso della visita medica è stata valutata la funzionalità muscolare nei pazienti secondo lo score Manual Muscle Test 8, che si basa sullo studio delle seguenti 8 serie di muscoli: deltoide, bicipite brachiale, muscoli estensori del polso e flessori del collo, quadricipite femorale, dorsiflessori dell'anca, gluteo medio e massimo. Gli esiti sono rappresentati nella **Tabella A7**. È visibile come la maggior parte dei pazienti ha avuto uno score normale.

MANUAL MUSCLE TESTING 8	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			*P
	Media	Mediana (min- max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Punteggio finale MUSCOLATURA ASSIALE (10)	9	10 (6-10)	1	10	10 (9-10)	0	0,671
Punteggio finale MUSCOLATURA PROSSIMALE (100)	92	98 (59- 100)	13	97	100 (85-100)	5	0,319
Punteggio finale MUSCOLATURA DISTALE (40)	38	40 (25- 40)	5	40	40 (38-40)	1	0,443
Punteggio finale TOTALE (150)	140	147 (94- 150)	17	147	150 (133-150)	6	0,319
*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05							

Tabella A7. Risultati del test di funzionalità muscolare calcolata in otto serie di muscoli, di cui sette, valutati bilateralmente.

Nella **Tabella A8** sono elencate le diagnosi effettuate nei diversi soggetti, in ordine di arruolamento nello studio clinico. Si noti la maggiore presenza di malattie del gruppo delle artriti piuttosto di quelle in ambito connettivitico.

Patologia diagnosticata o motivi di invio in valutazione Reumatologica		GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)
Soggetto	1	ANA positivi riscontro occasionale	Sjogren con glomerulonefrite
	2	Algie articolari degenerative/sovraccarico	Artrite reumatoide sieropositiva (FR+/Ab antiCCP-)
	3	Acrocianosi	Sindrome anticorpi antifosfolipidi
	4	Artralgia episodica	Artrite reattiva post infettiva
	5	Acrocianosi	Artrite reumatoide sieropositiva (FR+, antiCCP+)
	6	Lombalgia di origine degenerativa	Artrite psoriasica
	7	Iperalgesia centrale post-ictus	Sindrome da anticorpi antisintetasi
	8	Lombalgia di origine degenerativa	Polimialgia reumatica
	9	Artromialgie aspecifiche/contratture muscolari	Artrite psoriasica
	10	Artralgie di origine degenerativa	Artrite psoriasica
	11	Artrosi erosiva	Artrite reumatoide sieropositiva (FR+/Ab antiCCP+)
	12	Anticorpi antifosfolipidi (positività transitoria)	Polimialgia reumatica

Tabella A8. Diagnosi effettuate nei diversi soggetti elencati nell'ordine di arruolamento nello studio.

4 A.2 Patient Reported Outcomes (PROs) – Questionari compilati dal paziente

In questa serie di tabelle si riportano gli esiti dei diversi questionari effettuati dal paziente riguardanti la sua qualità di vita, la presenza di dolore o sintomatologia suggestiva di ipogonadismo.

PATIENT REPORTED OUTCOMES (PROs)		GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			*P<
		Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Health Assessment Questionnaire Disability index	HAQ DI	0,23	0,00 (0,00-1,25)	0,40	0,37	0,07 (0,00-2,38)	0,72	0,630
Questionario di valutazione della qualità della vita (SF-36)	Funzionamento fisico	83	95(30-100)	25	87	93 (35-100)	19	0,977
	Limitazioni ruolo fisico	83	100 (0-100)	34	83	100 (25-100)	31	1
	Limitazioni ruolo emotive	80,6	100,0 (0,0-100,0)	38,8	91,7	100,0 (33,3-100,0)	20,7	0,671
	Vitalità/energia	63	68 (30-85)	18	70	70 (45-100)	16	0,443
	Salute mentale	70	72 (44-92)	17	78	84 (28-100)	20	0,242
	Funzionamento sociale	77,1	81,3 (50,0-100,0)	17,5	80,2	87,5 (25,0-100,0)	22,3	0,514
	Dolore fisico	69,4	73,8 (10,0-100,0)	28,2	71,7	75,0 (22,5-100,0)	21,5	0,977
	Salute generale	59	58 (35-100)	17	65	63 (30-90)	19	0,410
	Indice Salute Fisica (ISF)	46,7	50 (25,6-58)	9,9	46,7	47,2 (30-56,6)	7	0,755
	Indice Salute Mentale (ISM)	46,6	47,6 (34-61,3)	8,1	52,1	55,9 (26,3-61)	9,8	0,068
Scala di valutazione della stanchezza persistente Fatigue Assessment Scale (FAS)	FAS totale	20	20 (11-35)	7	16	16 (10-27)	5	0,089
	FAS mentale	9	10 (5-15)	3	8	7 (5-14)	3	0,198
	FAS stato fisico	11	11 (6-20)	4	9	8 (5-16)	3	0,101

*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05

Tabella A9. Patient Reported Outcomes (PROs). Nella scala HAQ-DI valori più bassi determinano ridotta disabilità, negli esiti di SF36 valori elevati evidenziano un miglior andamento, FAS elevata corrisponde a una grave fatigue.

Si riassumono nella **Tabella A9** gli esiti del questionario HAQ-DI, espressione della disabilità segnalata dai soggetti, il questionario SF36 e una valutazione della fatigue tramite la scala FAS. Nei gruppi posti in esame non si sono evidenziate globalmente significative disabilità, come espresso dai bassi valori di HAQ-DI. Dal questionario SF36 non si evidenziano significative differenze tra i due gruppi, è possibile notare tuttavia come vi sia un valore non trascurabile nella scala di valutazione del dolore, anche in assenza di una diagnosi di patologia reumatologica infiammatoria. Sono stati calcolati i due indici compositi riassuntivi

di confronto con la popolazione italiana, Indice di Salute Fisica (ISF) e l'Indice di Salute Mentale (ISM), con valore pari a 50 per entrambi gli indici. I pazienti del gruppo 1 apparirebbero quindi con una minore, ma in assenza di significatività statistica, salute fisica e mentale rispetto alla popolazione italiana, quelli del gruppo 2 una minore salute fisica, ma una maggiore salute mentale.

Nella **Tabella A11** sono rappresentati gli esiti delle singole domande previste dal questionario Aging Male Symptoms, mentre nella **Tabella A10** vi sono riportati gli esiti schematici del numero di pazienti con alterazioni del questionario. Non si sono osservate differenze statistiche nell'esito del questionario nei due gruppi, tuttavia si noti la positività nel test, e quindi la presenza di sintomatologia sospetta per ipogonadismo, in 14 su 24 soggetti coinvolti dallo studio.

ESITO QUESTIONARIO AMS †		GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	*P<
		N° (%)	N° (%)	
Gravità dei sintomi	Sintomi non presenti	4 (33,3%)	6 (50,0%)	
	Sintomi lievi	5 (41,7%)	4 (33,3%)	
	Sintomi moderati	2 (16,7%)	1 (8,3%)	
	Sintomi severi	1 (8,3%)	1 (8,3%)	
Esito finale questionario screening ipogonadismo	Negativo	4 (33,3%)	6 (50,0%)	0,680
	Positivo	8 (66,7%)	6 (50,0%)	
*Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05				
†Pazienti con total sub-score>27 devono essere valutati con il dosaggio del testosterone sierico				

Tabella A10. Esiti schematici del questionario AMS.

AGING MALE SYMPTOMS†	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			*P<
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Calo nella sensazione di benessere generale	2,08	2 (1-4)	0,793	1,75	2 (1-3)	0,754	
Dolori alle giunture e dolori muscolari	2,75	3 (1-5)	1,288	2,42	2 (1-4)	0,996	
Sudorazione eccessiva	1,75	1,5 (1-5)	1,138	1,33	1 (1-4)	0,888	
Problemi di sonno	1,92	2 (1-4)	0,996	1,75	1 (1-4)	1,138	
Aumentato bisogno di sonno, sentirsi spesso stanco	2,33	2 (1-4)	0,888	1,75	1,5 (1-5)	0,965	
Irritabilità	1,67	1 (1-3)	0,888	1,92	1,5 (1-4)	1,084	
Nervosismo	2	2 (1-4)	1,044	1,92	2 (1-4)	0,9	
Sintomi di ansia	1,83	1 (1-5)	1,267	1,33	1 (1-4)	0,888	
Deperimento fisico / perdita di vitalità	2	1,5 (1-5)	1,348	2,08	1,5 (1-4)	1,240	
Diminuzione di forza muscolare	2,08	2 (1-5)	1,311	2,17	2 (1-4)	1,267	
Depressione	1,5	1 (1-4)	1	1,5	1 (1-4)	1	
Sensazione di avere superato il proprio periodo migliore	1,92	2 (1-3)	0,9	2,08	2 (1-4)	0,996	
Sentirsi scoppiati, avere toccato il fondo	1,42	1 (1-3)	0,669	1,25	1(1-3)	0,622	
Diminuzione nella crescita della barba	1,08	1 (1-2)	0,289	1,08	1 (1-2)	0,289	
Diminuzione delle capacità/frequenza delle attività sessuali	1,92	2 (1-4)	0,996	1,58	1,5 (1-3)	0,669	
Diminuzione delle erezioni mattutine	1,83	1,5 (1-4)	1,030	1,83	1,5 (1-5)	1,193	
Diminuzione del desiderio sessuale o della libido	1,58	1 (1-4)	0,996	1,5	1 (1-5)	1,168	
Ha sofferto di qualche altro disturbo grave?	1,08	1 (1-2)	0,289	1	1 (1-1)	0	
Psychological sub-score	8,42	7,5 (5-15)	3,777	12,08	7,5 (5-55)	14,042	0,755
Somatic sub-score	15,00	13 (9-30)	5,768	13,25	12,5 (7-26)	5,083	0,514
Sexual sub-score	8,33	7 (5-16)	3,499	7,92	7 (5-16)	2,999	0,843
Total sub-score	31,75	28,5 (20-61)	11,371	29,08	26,5 (19-51)	10,004	0,478

*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05
†Ogni risposta valutata con un punteggio da 1 a 5 (sintomo assente – lieve – moderato – grave – estremamente grave).

Tabella A11. Contenuto del questionario Aging Male Symptoms, utilizzato come strumento di screening per l'ipogonadismo.

4 A.3 Calcolo del rischio fratturativo osseo e densità minerale ossea allo studio DEXA

Nella **Tabella A12** sono riportati gli esiti degli score per il calcolo del rischio fratturativo. Sono stati messi a confronto due strumenti, il QFracture® ed il FRAX®. Si noti il rischio di frattura per pazienti affetti da malattia reumatologica infiammatoria di due volte maggiore rispetto ai soggetti senza malattia infiammatoria.

RISCHIO FRATTURATIVO‡	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			*P<
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Qfracture: rischio frattura di femore, polso, omero, vertebre	1,4	1,2 (0,6-2,4)	0,7	6,4	5,1 (0,6-21,3)	5,9	0,01
Qfracture: rischio frattura di femore	0,5	0,2 (0,5-1,5)	0,5	2,1	1,1 (0-6,4)	2,3	0,017
FRAX: rischio frattura maggiore	2,5	1,8 (1,5-6,5)	1,6	5,4	5,1 (1,6-11)	2,9	0,04
FRAX: rischio frattura di femore	0,47	0,10 (0,05-2,7)	0,86	1,36	1,35 (0,05-3,3)	1,26	0,039
‡ qfracture e FRAX con il calcolo del rischio fratturativo a 10 anni in %							
*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05							

Tabella A12. Confronto nei due gruppi degli esiti del questionario compilato dal paziente Qfracture e del calcolo Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) compilato dal medico in corso di valutazione MOC.

Nella **Tabella A13** sono riportati gli esiti delle variabili riguardanti la densità minerale ossea ricavate dalla scansione DEXA. Si noti l'assenza di differenze significative tra i due gruppi, sebbene il calcolo della significatività per alcuni parametri sia in vicinanza dei limiti.

ESITI DENSITOMETRIA OSSEA	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)		GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)		
	M ± DS	Mediana (min / max)	M ± DS	Mediana (min-max)	*P<
VERTEBRE (L1-L4) BMD (g/cm ²)	1,17 ± 0,178	1,194 (0,909 / 1,473)	1,032 ± 0,154	1,017 (0,836 / 1,325)	0,068
COLLO FEMORE Sn BMD (g/cm ²)	0,88 ± 0,149	0,929 (0,580 / 1,034)	0,828 ± 0,156	0,801 (0,578 / 1,085)	0,443
FEMORE Sn TOTALE BMD (g/cm ²)	1,129 ± 0,099	1,156 (0,881 / 1,224)	1,05 ± 0,161	1,043 (0,779 / 1,347)	0,128
T-score VERTEBRE (L1-L4)	0,8 ± 1,6	1,0 (-1,7 / 3,5)	-0,5 ± 1,4	-0,6 (-2,3 / 2,1)	0,068
T-score COLLO FEMORE Sn	-0,3 ± 1,1	0,1 (-2,6 / 0,8)	-0,8 ± 1,2	-0,9 (-2,6 / 1,1)	0,378
T-score FEMORE Sn TOTALE	0,7 ± 0,7	0,9 (-1,0 / 1,6)	0,1 ± 1,1	0,1 (-1,7 / 2,1)	0,101
Z-score VERTEBRE (L1-L4)	1,1 ± 1,8	1,2 (-1,7 / 3,7)	0,1 ± 1,5	0,1 (-1,8 / 2,7)	0,128
Z-score COLLO FEMORE Sn	0,3 ± 1	0,4 (-1,6 / 1,5)	0,1 ± 1,1	0,0 (-1,7 / 2,1)	0,755
Z-score FEMORE Sn TOTALE	1 ± 0,7	1,2 (-0,6 / 2,0)	0,5 ± 1,1	0,4 (-1,3 / 2,5)	0,291
T-score TB	0,3 ± 0,7	0,1 (-0,9 / 1,5)	-0,4 ± 0,8	-0,7 (-1,6 / 0,8)	0,089
Z-score TB	0,4 ± 0,7	0,3 (-0,7 / 1,4)	-0,2 ± 0,9	-0,5 (-1,6 / 1,0)	0,101
*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05					

Tabella A13. Tabella riassuntiva riguardo al contenuto minerale osseo (BMD), T score e Z score nei diversi distretti (vertebre lombari, collo del femore sn, femore sn totale, total body).

La seguente **Tabella A14** rappresenta i valori calcolati del Trabecular Bone Score (TBS). E' interessante notare una differenza significativamente statistica di tale parametro tra i due gruppi, con valori più bassi in pazienti affetti da malattia infiammatoria reumatologica.

ESITI TRABECULAR BONE SCORE (TBS)	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			
VALORI ESITI TBS	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	P<*
TRABECULAR BONE SCORE vertebre lombari (TBS)	1,42	1,423 (1,153-1,571)	0,103	1,320	1,341 (1,199-1,475)	0,081	0,007
CLASSIFICAZIONE ESITI TBS	N° (%)			N° (%)			
Microarchitettura normale (TBS>1,31)	11 (91,7%)			7 (58,3%)			
Microarchitettura parzialmente deteriorata (1,31≥TBS> 1,23)	0			3 (25%)			
Microarchitettura deteriorata (TBS≤1,23)	1 (8,3%)			2 (16,7%)			
RIEPILOGO ESITI TBS	N° (%)			N° (%)			P<**
Microarchitettura normale	11 (91,7%)			7 (58,3%)			0,155
Microarchitettura parzialmente deteriorata deteriorata	1 (8,3%)			5 (41,7%)			
*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05. **Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05.							

Tabella A14. Esiti del calcolo del Trabecular Bone score (TBS) nei due gruppi.

4 A.4 Esiti esami ematochimici nei pazienti

Nella **Tabella A15** sono stati riassunti gli esiti degli esami ematochimici generali dei pazienti arruolati nello studio, in particolare per quanto riguarda la routine endocrinologica e quella osteometabolica. Si noti la differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'incremento di globuli bianchi, in particolare monociti e neutrofili, oltre che l'albumina diminuita nei soggetti con stato di flogosi sistemica, come testimoniato dal rialzo di PCR.

ESITI EMATOCHIMICI	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			*P<
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
VES (mm/H)	9	5 (2-40)	11	12	10 (2-36)	9	0,068
GB (x10 ³ /uL)	5,52	5,17 (3,97-7,75)	1,10	7,27	7,54 (4,84-10,56)	1,61	0,005
N (x10 ³ /uL)	2,90	2,84 (1,78-4,00)	0,71	4,33	4,08 (2,93-7,09)	1,18	0,001
L (x10 ³ /uL)	1,83	1,7 (1,34-2,61)	0,45	2,07	1,96 (1,11-2,92)	,60	0,266
M (x10 ³)	0,45	0,465 (0,03-0,72)	0,18	0,61	0,615 (0,29-0,89)	,16	0,024
E (x10 ³ /uL)	0,27	0,14 (0,04-1,38)	0,37	0,21	0,17 (0,05-0,65)	,16	0,843
B (x10 ³ /uL)	0,04	0,03 (0,02-,09)	0,02	0,05	0,04 (0,01-0,08)	,02	0,347
GR (x10 ⁶ /uL)	5,19	5,14 (4,33-6,58)	0,55	4,79	4,84 (4,04-5,40)	0,46	0,143
Hb (g/dL)	15,3	15,4 (13,0-18,0)	1,4	14,7	14,9 (12,4-16,4)	1,2	0,291
PLT (x10 ³ /uL)	240	259 (154-310)	49	237	241 (143-320)	52	0,843
Albumina (g/L)	45,02	44,57 (42,15-48,39)	2,32	41,42	41,7 (37,21-44,73)	2,56	0,004
Creatinina (mg/dL)	0,98	0,96 (0,86-1,19)	0,11	0,97	0,97 (0,84-1,13)	0,08	0,887
AST (U/L)	27	26 (19-35)	6	24	23 (15-40)	7	0,178
ALT (U/L)	32	28 (14-57)	14	33	32 (14-58)	14	0,551
PCR (mg/L) ultimo controllo	1,2	0,9 (0,3-3,3)	0,9	1,3	0,8 (0,4-4,6)	1,3	0,887
PCR (mg/L) massimo	1,2	0,9 (0,3-3,3)	0,9	24,2	13,5 (1,1-113,0)	33,2	0,000
calcio (mg/dL)	9,50	9,56 (8,93-9,91)	0,28	9,42	9,47 (8,82-9,84)	0,39	0,887
ALP ossea U/L	29	25 (14-44)	10	25	21 (7-63)	15	0,347
SHBG (nmol/L)	42	43 (29-63)	10	42	43 (20-62)	16	0,977
testosterone libero (nmol/L)	90,5	92,2 (56,2-130,0)	20,2	93,5	95,6 (59,5-117,4)	18,5	0,671
estradiolo (ng/L)	26,9	27,5 (12,5-45,0)	10,3	27,4	26 (12,5-42,0)	9,0	0,977
testosterone totale (ug/L)	6,76	4,92 (3,36-27,00)	6,48	5,11	5,29 (2,60-7,03)	1,30	1
LH (IU/L)	5,94	5,08 (2,20-15,60)	3,87	5,92	5,8 (2,90-8,80)	1,80	0,478
PTH (pg/ml)	44	41 (34-69)	9	43	42 (24-71)	13	0,923
CTX (ng/ml)	0,452	0,395 (0,189-0,851)	0,179	0,379	0,366 (0,203-0,605)	0,129	0,347
vitamina D 25 OH (ng/ml)	32,6	31 (14,0-52,0)	9,9	34,3	30,5 (23,0-49,0)	9,8	0,887
TSH (mUI/L)	2,051	1,875 (0,517-3,860)	1,002	1,808	1,63 (0,973-3,250)	0,741	0,478

*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05

Tabella A15. Riepilogo dei principali esami ematochimici valutati.

4 A.5 Esiti scansioni total body DEXA

Nella **Tabella A16** sono riportati i dati ricavati dalla scansione total body della densitometria ossea. Si nota una netta differenza, con il raggiungimento della significatività statistica, della massa grassa totale (al limite di significatività la massa grassa percentuale) e la percentuale di massa grassa ginoide. La differenza statistica permane anche nella correzione della massa grassa per l'altezza al quadrato.

STUDIO COMPOSIZIONE CORPOREA (1) ^{§§}	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			P<
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Massa grassa (g)	16573,8	17142,7 (6744,1-24014,0)	6300,5	21940,5	23114,8 (9751,6-31557,7)	5929,6	0,033
Massa magra (g)	55250,9	53999,1 (48066,2-63228,4)	4712,8	56765,2	57167 (48433,5-70931,5)	5983,9	0,799
Massa ossea (g)	2817,82	2817,03 (2329,29-3116,41)	236,31	2671,15	2665,69 (2235,27-3371,92)	287,53	0,101
Massa grassa (%)	21,7	22,7 (11,0-30,2)	6,5	26,6	27,8 (14,3-34,2)	5,3	0,068
Massa grassa (%) percentile SN	52	60 (1-89)	32	75	83 (15-96)	23	0,068
Massa grassa (%) percentile AM	37	40 (1-81)	29	54	56 (2-90)	31	0,198
Massa Grassa Androide (%)	27,8	27 (10,3-42,8)	11,1	34,8	35,5 (19,1-43,6)	6,8	0,128
Massa Grassa Ginoide (%)	22,6	23,5 (12,7-31,8)	5,5	27,8	27,5 (17,7-36,3)	5,5	0,039
Massa grassa/altezza ² (kg/m ²)	5,42	5,47 (2,23-8,05)	2,06	7,19	7,64 (2,91-9,42)	1,85	0,045
Massa grassa/altezza ² (kg/m ²) SN (%)	47	52 (1-80)	29	69	77 (11-88)	21	0,045
Massa grassa/altezza ² (kg/m ²) AM (%)	32	33 (1-60)	24	48	53 (1-81)	25	0,143
Rapporto androide/ginoide	1,20	1,21 (0,80-1,83)	0,32	1,26	1,21 (1,03-1,65)	0,20	0,590
% adipe tr/%adipe art inf	1,12	1,06 (0,76-1,77)	0,31	1,22	1,22 (0,85-1,46)	0,20	0,266
% adipe tr/%adipe art inf SN (%)	72	75 (20-99)	28	86	94 (38-99)	19	0,219
% adipe tr/%adipe art inf AM (%)	55	57 (17-99)	29	63	65 (19-94)	25	0,514

*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05.

Tabella A16. Confronto dei parametri di valutazione corporea all'esame DEXA total body.

^{§§} SN: corrispondente al confronto con il giovane normale. AM: corrispondente al confronto con pari età.

Nella seguente **Tabella A17** sono riportati gli ulteriori parametri raccolti dalla scansione DXA total body.

STUDIO COMPOSIZIONE CORPOREA (2) ***	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			P<
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Rapporto massa adiposa tronco/arti	1,19	1,11 (0,74-2,10)	0,40	1,34	1,37 (0,84-1,63)	0,25	0,160
Rapporto massa adiposa tronco/arti SN (%)	67	72 (15-99)	29	85	95 (26-99)	23	0,128
Rapporto massa adiposa tronco/arti AM (%)	44	37 (7-98)	28	51	50 (9-84)	25	0,514
Est VAT mass (g)	568	455 (165-1182)	342	727	676 (306-1186)	248	0,143
Est VAT volume (cm ³)	614	491 (179-1277)	369	786	731 (331-1282)	269	0,143
Est VAT area (cm ²)	117,8	94,3 (34,3-245,0)	70,9	150,8	140,5 (63,6-246,0)	51,4	0,143
Lean/height ² (kg/m ²)	18,1	17,7 (16,8-20,6)	1,1	18,6	18,5 (16,2-21,2)	1,8	0,478
Lean/height ² (kg/m ²) SN (%)	32	23 (11-74)	21	36	34 (6-71)	24	0,799
Lean/height ² (kg/m ²) AM (%)	27	18 (6-73)	21	32	28 (3-67)	24	0,755
Appen, Lean/height ² (kg/m ²)	8,19	8,04 (7,46-9,66)	0,67	8,19	8,26 (6,90-9,93)	0,96	0,887
Appen, Lean/height ² (kg/m ²) SN (%)	33	24 (10-89)	26	31	30 (3-75)	23	0,887
Appen, Lean/height ² (kg/m ²) AM (%)	33	25 (8-88)	26	34	27 (4-72)	25	0,932

*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05.

Tabella A17. Confronto dei parametri di valutazione corporea all'esame DEXA total body.

*** SN: corrispondente al confronto con il giovane normale. AM: corrispondente al confronto con pari età.

4 A.6 Valutazione frequenza alterazioni densitometriche, ipogonadismo, diminuita massa muscolare e mutazione del recettore degli androgeni nella popolazione coinvolta dallo studio.

Nelle seguenti tabelle sono riportate le frequenze di alterazioni dei parametri oggetto dello studio considerando come un unico pool gli individui reclutati (24 soggetti).

Nella **Tabella A18** sono riportati gli esiti delle frequenze di osteopenia e osteoporosi nei soggetti con età maggiore di 50 anni (13 su 24), per effettuare confronti con le prevalenze attese nella popolazione generale.

FREQUENZA DI ALTERAZIONI DXA NEGLI INDIVIDUI CON ETÀ MAGGIORE DI 50 ANNI		
		N° (%)
DXA normale		6 (46,2%)
DXA alterata (presenza di osteopenia o osteoporosi)		7 (53,8%)
	<i>Osteopenia</i>	4 (30,7%)
	<i>Osteoporosi</i>	3 (23,1%)

Tabella A18. Frequenza di alterazioni DXA negli individui di età maggiore di 50 anni.

Nella seguente **Tabella A19** sono riportate le nuove diagnosi di ipogonadismo considerando solo i pazienti con età maggiore di 45 anni (17 soggetti su 24), fascia d'età per cui studi presenti in letteratura riportano la prevalenza attesa di ipogonadismo.

FREQUENZA DI IPOGONADISMO NEGLI INDIVIDUI CON ETÀ MAGGIORE DI 45 ANNI		
		N° (%)
Funzione gonadica normale		11 (64,7%)
Ipogonadismo		6 (35,3%)

Tabella A19. Frequenza di ipogonadismo negli individui di età maggiore di 45 anni.

Nella **Tabella A20** sono riportati gli esiti del calcolo dello Skeletal Muscle Index, un indice di valutazione densitometrica della diminuita massa muscolare, nei soggetti con età maggiore di 60 anni (9 su 24), di cui è disponibile in letteratura una prevalenza nota.

FREQUENZA DI DIMINUITA MASSA MUSCOLARE NEGLI INDIVIDUI CON ETÀ MAGGIORE DI 60 ANNI		
		N° (%)
Skeletal Muscle Index (SMI) normale		6 (66,7%)
Skeletal Muscle Index (SMI) diminuito		3 (33,3%)

Tabella A20. Frequenza di diminuita massa muscolare negli individui di età maggiore di 60 anni.

4 A.7 Frequenza di alterazioni ormonali e osteometaboliche associate a diagnosi di patologia reumatologica infiammatoria rispetto al gruppo di controllo senza patologia reumatologica infiammatoria.

Nella seguente **Tabella A21** è riportata la frequenza di ridotto contenuto minerale osseo all'esame DXA nei due gruppi messi a confronto dallo studio. Non è stata rilevata una differenza statistica tra i due gruppi.

ESITO DENSITOMETRIA OSSEA & IPOVITAMINOSI D	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	*P<	
	N° (%)	N° (%)		
Buon contenuto minerale osseo a DEXA	10 (83,3%)	7 (58,3%)	0,371	
Ridotto contenuto minerale osseo a DEXA (diagnosi di osteopenia o osteoporosi)	2 (16,7%)	5 (41,7%)		
	<i>Osteopenia</i>	0 (0%)	4 (80%)	0,4
	<i>Osteoporosi</i>	2 (100%)	1 (20%)	
Ipovitaminosi D	3 (25%)	6 (50%)		

*Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05

Tabella A21. Confronto nei due gruppi della frequenza di DXA normale o alterata ed ipovitaminosi D.

Non è stata osservata nessuna correlazione significativa tra i due gruppi valutando BMD, T score, Z score di colonna, femore collo, femore totale e total body, sebbene si noti un lieve calo di T score nei soggetti affetti da malattia infiammatoria, in vicinanza del limite della significatività statistica (**Tabella A13**).

Di seguito, nella **Tabella A22** si riporta il confronto nella diagnosi di ipogonadismo tra i due gruppi di pazienti.

IPOGONADISMO	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	P<	
	N° (%)	N° (%)		
Assente	7 (58,3%)	10 (83,3%)	0,371 †	
Presente	5 (41,7%)	2 (16,7%)		
	<i>Ipogonadismo subclinico</i>	2 (40%)	0	0,413 ‡
	<i>Ipogonadismo normogonadotropo</i>	2 (40%)	1 (50%)	
	<i>Ipogonadismo primario funzione spermatogenetica</i>	1 (20%)	1 (50%)	

† Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05.
‡ Calcolato tramite Chi-quadrato di Pearson con significatività asintotica bilaterale.

Tabella A22. Confronto nei due gruppi della frequenza di ipogonadismo

Nella seguente Tabella A23 è rappresentato l'esito del confronto dei valori di Skeletal Muscle mass Index (SMI) nei due gruppi di pazienti. Tale indice è l'esito del valore di Appendicular skeletal muscle mass/height². Si considera patologico negli uomini uno SMI < 7,26 kg/m² (156).

SMI	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)			GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)			P<*
	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	Media	Mediana (min-max)	Dev. std.	
Skeletal Muscle mass Index (SMI in Kg/m ²)	8,19	8,04 (7,46-9,66)	0,67	8,19	8,26 (6,9-9,93)	0,96	0,887
	N° (%)			N° (%)			P<**
SMI normale	12 (100%)			9 (75%)			0,217
SMI ridotto	0 (0%)			3 (25%)			
*Calcolata tramite Test U Mann-Whitney, significatività esatta. Il livello di significatività è 0,05.							
**Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05.							

Tabella A23. Confronto tra i due gruppi riguardo ai livelli dell'indice di sarcopenia (Skeletal Muscle Index, SMI).

Si riscontra uno SMI patologico, suggestivo di deficit di massa muscolare in tre soggetti affetti da una concomitante osteopenia. La diagnosi reumatologica di patologia infiammatoria risulta per due soggetti artrite reumatoide sieropositiva e per uno polimialgia reumatica.

Nella seguente **Tabella A24** viene riportata la frequenza di mutazioni riscontrate tramite l'analisi genetica del recettore degli androgeni nei due gruppi, con e senza patologia reumatologica infiammatoria. Si osservano solamente due casi di mutazioni dalla forma wild-tipe, osservate entrambe nel gruppo delle malattie non infiammatorie.

FREQUENZA MUTAZIONE RECETTORE ANDROGENI NEI DUE GRUPPI	GRUPPO 1 (MALATTIA NON INFIAMMATORIA)	GRUPPO 2 (MALATTIA INFIAMMATORIA)	P<*
	N° (%)	N° (%)	
Wild tipe	10 (83,3%)	12 (100%)	0,478
Mutato	2 (16,7%)	0	

*Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05.

Tabella A24. Frequenza di alterazioni genetiche del recettore degli androgeni (AR) nei due gruppi

Di seguito si riassumono schematicamente le due mutazioni riscontrate.

CLASSIFICAZIONE MUTAZIONE	ASSOCIAZIONI CLINICHE IN LETTERATURA
AR(NM_000044.6):C.2395C>G(P.GLN799GLU)OR Q799E	La variante AR p.Q799E è stata identificata in letteratura in più pazienti con sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS), comprese le forme complete, parziali e lievi (157–159). La variante p.Q799E è stata identificata anche in un paziente maschio azoospermico e in un maschio con cancro alla prostata (160,161). La variante è stata identificata nel database dbSNP (ID: rs137852591) ⁺⁺⁺
AR(NM_000044.6):C.1438C>A, PRO480THR	Variante non trovata nell'esoma di gnomAD e classificata come variante di significato sconosciuto

Entrambe le mutazioni sono evidenziate nei pazienti del GRUPPO 1 (malattie non infiammatorie). La prima mutazione si riscontra in soggetto senza alterazioni ormonali e densitometriche significative, con BMI normale, ma con valori più bassi rispetto agli altri soggetti per quanto riguarda la massa grassa. La seconda mutazione si riscontra in un soggetto con ipogonadismo normogonadotropo, concomitante osteoporosi, deficit muscolare obiettivato da MMT8, ed il valore più basso di massa magra allo studio di composizione corporea, con BMI normale.

⁺⁺⁺ [rs137852591 RefSNP Report - dbSNP - NCBI \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs137852591)

4 A.8 Ulteriori analisi statistiche

Nella **Tabella A25** si riporta l'esito del confronto tra la diagnosi di ipogonadismo effettuata sulla base delle alterazioni ematochimiche e l'aumentato punteggio al questionario AMS.

ESITI QUESTIONARIO AMS E DIAGNOSI DI IPOGONADISMO	Ipogonadismo assente	Ipogonadismo presente	P<*
	N° (%)	N° (%)	
Test ipogonadismo negativo (AMS total score<27)	6 (54,5%)	2 (33,3%)	0,620
Test ipogonadismo positivo (AMS total score≥27)	5 (45,5%)	4 (66,7%)	

*Calcolata tramite Test esatto di Fisher. Il livello di significatività esatta bilaterale è 0,05

Tabella A25. Confronto tra diagnosi di ipogonadismo e test di screening per ipogonadismo AMS (Aging Males' Symptom).

4 A.9 Un caso clinico significativo

Si descrive sinteticamente il caso di un giovane di 32 anni reclutato nello studio ma non valutato statisticamente insieme agli altri pazienti in quanto affetto da vasculite di lunga data. Nello specifico il soggetto ha una granulomatosi con poliangioite nota dal 2010 a coinvolgimento renale, otorinolaringoiatrico ed orbitario, in follow-up nefrologico, inviato per valutazione reumatologica. Non si riscontrava clinicamente attività di malattia reumatologica, in corso comunque di terapia sistemica immunosoppressiva con metotressato 7,5 mg sottocute settimanale, prednisone 2,5 mg giornaliero, calcifediolo 10 gtt 3 volte alla settimana, rituximab somministrato con dose di mantenimento semestrale (dal 2010), ridotto nella posologia farmacologica per prolungata soppressione dei linfociti B. In anamnesi patologica remota non si identificavano altre malattie. Riferiva lavoro e stile di vita sedentari. Non riferiva familiarità per fratture di femore o vertebra, né pregresse fratture patologiche da fragilità, negava assunzione di alcolici ed abitudine tabagica. Riferiva terapia steroidea cronica da lungo tempo ma a dosaggi molto bassi, ma pregressa assunzione di elevati dosaggi in concomitanza con le fasi di attività della malattia reumatologica. Gli esami ematochimici risultavano tutti nei limiti, in particolare per quanto riguarda i livelli di calcio, vitamina D, il turnover osseo ed i restanti esami osteometabolici, gli esami generali, in particolare la funzione renale, e lo screening endocrinologico dell'ipogonadismo. Il paziente risultava lievemente sovrappeso al calcolo del BMI (27,5). Non si osservavano mutazioni del recettore degli androgeni all'analisi genetica. Sicuramente non è usuale eseguire una densitometria ossea ad un soggetto di età così giovane. Nonostante ciò, si osservava all'esame densitometrico un importante calo della mineralizzazione ossea, di cui si riportano i principali valori di seguito, nella **Tabella A26**.

ESITI DXA	BMD (g/cm ²)	T score	Z score
SOGGETTO 25°			
Vertebre (L1-L4)	0,783	-2,8	-2,8
Collo femore sn	0,701	-1,7	-1,4
Femore totale	0,839	-1,3	-1,2
Total Body	0,930	-3	-3

Tabella A26. Esiti della valutazione della densità minerale ossea, T score e Z score del 25° paziente.

Il caso è significativo in quanto si osserva un importante deficit rispetto ai valori attesi per sesso ed età, come da classificazione in soggetti maschi con età inferiore a 50 anni. A posteriori è difficile capire se la sua problematica sia stata un mancato raggiungimento del picco di massa ossea, normalmente previsto all'età di 30 anni, per concomitante attività di grave malattia infiammatoria vasculitica, oppure una accelerata perdita dovuta alle pregresse terapie steroidee a verosimile alto dosaggio, o una combinazione di entrambe. Al calcolo FRAX[®] si osservava un rischio fratturativo stimato del 4,2% per fratture osteoporotiche maggiori e dello 0,9% per frattura di femore a 10 anni. Il calcolo del TBS, tuttavia, di cui è visibile l'immagine della refertazione nella figura seguente, mostra una degradazione severa della microarchitettura ossea (TBS 1,164), che, se considerata per

migliorare l'accuratezza del FRAX® causa il raddoppio del rischio di frattura (probabilità frattura osteoporotica maggiore 7,8%, frattura dell'anca 1,5%).

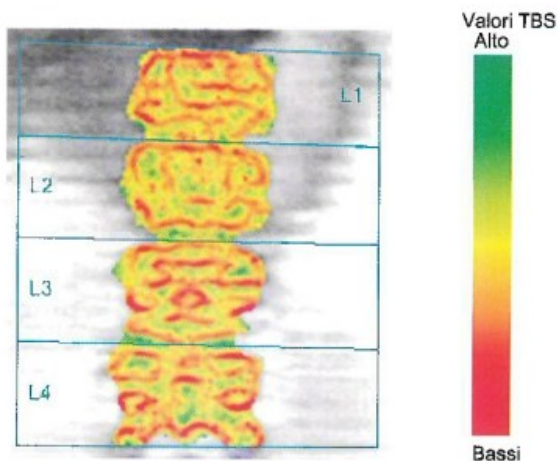


Figura A6. Esiti del TBS nel 25° paziente.

È da sottolineare comunque che gli algoritmi per il calcolo del rischio di frattura non sono studiati in soggetti molto giovani. Ad esempio, per quanto riguarda il FRAX il limite inferiore di età è quello dei 40 anni, che viene utilizzato automaticamente per il calcolo qualora si inseriscano valori minori. In letteratura, inoltre, vi sono solamente pochi studi clinici da utilizzare come riferimento in soggetti così giovani e per giunta di sesso maschile, generalmente in individui con osteoporosi cortisonica. Uno studio clinico, ad esempio, per la

prevenzione ed il trattamento di tale malattia ha coinvolto anche soggetti giovani (limite inferiore di età 17 anni), con assunzione cronica di steroide di almeno 7,5 mg/die per un anno, randomizzati a un gruppo placebo e due gruppi con assunzione di antirassorbitivo bisfosfonato. Nei soggetti di sesso maschile reclutati (122 su 400 pazienti), le fratture da fragilità come quelle di vertebra, il fenomeno che si vuole impedire con la somministrazione di terapie antiosteoporotiche, sarebbero molto rare, avendo coinvolto solamente una persona sia nel gruppo dei pazienti trattati con placebo che in quelli trattati con antirassorbitivo (162). È verosimile pensare che in tale soggetto, che ha visto l'esordio di una malattia già in partenza severa prima dei 20 anni ed ha assunto successivamente terapie immunosoppressive croniche, vi sia stata la somma di numerose componenti, anche quella farmacologica, nell'esito di una ridotta BMD. È interessante sapere che anche un altro farmaco di uso comune in reumatologia oltre al cortisone sarebbe legato a una diminuzione della densità minerale ossea. È stato riscontrato infatti che dosaggi oncologici elevati di metotressato assunti nell'infanzia porterebbero a un danneggiamento dei progenitori ossei, alla soppressione della formazione ossea ed ad un aumentato riassorbimento, con un effetto tossico diretto su tali cellule dimostrato da studi su modelli murini (163). Sarebbe stato evidenziato, inoltre, in soggetti giovani sopravvissuti a leucemia linfoblastica un peggiore andamento del quadro di BMD a seguito dell'utilizzo di dosi cumulative maggiori di 40000 mg/mm² di metotressato oppure di 9000 mg/m² di prednisone (164). Nelle malattie reumatiche, con uso di dosaggi farmacologici molto diversi rispetto ai citati, non è ancora chiara la prevalenza di problematiche ossee legate a tale farmaco, che prendono il nome di osteopatia da metotressato (165).

STUDIO RETROSPETTIVO (B) - Studio della prevalenza di ipogonadismo ed osteoporosi nei pazienti afferiti al servizio di densitometria ossea

Il progetto si propone di studiare le relazioni tra malattie reumatiche, ossee ed endocrinologiche da due diversi punti di vista. La **fase trasversale** si prefiggeva lo scopo di valutare la frequenza di ipogonadismo ed osteoporosi in soggetti maschi che afferivano per la prima volta all'ambulatorio reumatologico, per determinare se vi fossero delle correlazioni tra lo stato di flogosi sistemica in una malattia reumatica di recente diagnosi e l'eventuale presenza di diminuite densità minerale ossea, massa muscolare stimata o una possibile nuova diagnosi di deficit di ormoni sessuali maschili. Lo **studio retrospettivo** aveva invece come obiettivo l'evidenziare eventuali correlazioni tra tali patologie in anamnesi in una casistica ospedaliera densitometrica di riferimento in un centro specialistico di III° livello (Reparto di Recupero e Rieducazione Funzionale degli Spedali Civili di Brescia). Dividendo i soggetti sulla base della presenza o meno di patologie flogistiche in anamnesi, si volevano approfondire le eventuali differenze date dallo stato di flogosi sistemica. Sono stati inoltre valutati: 1. La prevalenza di forme di OP secondaria e primitiva, oltre ai più comuni fattori di rischio riscontrati nella popolazione; 2. Le complicazioni dello stato di osteoporosi, come l'insorgenza di una o più fratture da fragilità presenti; 3. L'utilizzo dei farmaci antiosteoporotici nella *real life* e, considerando le linee guida terapeutiche attuali, le difficoltà cliniche e pratiche che possono limitare l'utilizzo di certe categorie farmacologiche.

La revisione dei medical records disponibili ha permesso di ricavare dati clinici, anamnestici, ematochimici, densitometrici e terapeutici di 608 uomini afferiti per eseguire una densitometria ossea, le informazioni ricavate direttamente da macchinario riguardanti i dati densitometrici sono quindi state incrociate con pazienti che effettuavano una visita reumatologica o fisiatrica per ricavarne i necessari dati anamnestici. Risultavano disponibili i dati clinici indispensabili per suddividere i pazienti in base alla presenza o meno di malattia infiammatoria cronica in 435 casi. Per ciascun paziente è stata classificata l'eventuale presenza di fattori di rischio associati ad osteoporosi.

4 B.1 ANALISI SU 608 PAZIENTI

Si riassumono nelle successive **Tabella B27** e **Tabella B28** i dati raccolti dalla totalità dei pazienti, suddivisi in base all'età, considerato che viene di norma utilizzato il limite di 50 anni per la classificazione dello stato di densità minerale ossea dei soggetti. Si riportano media (M), deviazione standard (DS), valore minimo (MIN) e massimo (MAX), il numero di casi e la presenza di significatività statistica.

Tabella B27. Confronto dati biodemografici ed ematochimici di 608 pazienti divisi per età.

Variabile	Età minore di 50 anni (141 pz)		Età maggiore o uguale a 50 anni (467 pz)		Totale (608 pz)			P
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	Numero di casi validi	T di Student
Età (anni)	37,53 ± 8,34	20 / 49	67,46 ± 9,52	50 / 89	60,52 ± 15,67	20 / 89	608	0,000*
Peso (Kg)	79,71 ± 16,91	50 / 155	76,76 ± 13,93	42 / 145	77,47 ± 14,74	42 / 155	535	0,048*
Altezza (cm)	174,87 ± 7,34	159 / 196	169,55 ± 6,96	142 / 191	170,83 ± 7,41	142 / 196	535	0,000*
BMI (Kg/m ²)	28,02 ± 22,68	17,93 / 277	26,68 ± 4,5	15,94 / 50,17	27 ± 11,79	15,94 / 277	535	
25OH vitamina D (ng/ml)	29,87 ± 14,82	5,5 / 76	30,27 ± 14,11	5 / 94	30,13 ± 14,33	5 / 94	196	
PTH (pg/ml)	37,59 ± 17,23	11,63 / 104	58,09 ± 28,84	16,7 / 132	48 ± 25,88	11,63 / 132	128	0,000*
Calcio sierico (mg/dl)	9,56 ± 0,45	8,9 / 10,6	9,39 ± 0,46	8,3 / 10,8	9,44 ± 0,46	8,3 / 10,8	64	
VES (mm/h)	11,7 ± 10,48	1 / 54	25,2 ± 28,77	2 / 120	17,66 ± 21,61	1 / 120	102	0,001*
PCR (mg/l)	3,81 ± 4,91	0,01 / 26,4	17,3 ± 24,52	0,19 / 113	10,37 ± 18,65	0,01 / 113	111	0,000*
Testosterone totale sierico (ug/l)	4,8 ± 1,62	0,95 / 7,11	4,03 ± 1,39	1,27 / 7,03	4,27 ± 1,49	0,95 / 7,11	44	

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Tabella B28. Confronto dati densitometrici in 608 pazienti divisi per età.

Variabile	Età minore di 50 anni (138 pz)		Età maggiore o uguale a 50 anni (442 pz)		Totale (580 pz)			P
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	Numero di casi validi	
T-score vertebrale	-0,85 ± 1,33	-3,8 / 3,5	-1,24 ± 1,64	-5,7 / 4,6	-1,15 ± 1,58	-5,7 / 4,6	580	0,010*
Z-score vertebrale	-0,59 ± 1,28	-3,7 / 3,7	-0,14 ± 1,71	-4,7 / 5,4	-0,27 ± 1,61	-4,7 / 5,4	433	0,008*
BMD vertebrale	1,01 ± 0,14	0,67 / 1,47	1 ± 0,19	0,54 / 1,6	1 ± 0,17	0,54 / 1,6	404	
T-score femorale totale	-0,1 ± 1,03	-2,6 / 2,9	-0,79 ± 1,2	-3,9 / 3,1	-0,63 ± 1,19	-3,9 / 3,1	515	0,000*
Z-score femorale totale	0,1 ± 1,03	-2,4 / 2,9	0,14 ± 1,06	-2,8 / 3,5	0,13 ± 1,05	-2,8 / 3,5	434	
BMD femorale totale	1,02 ± 0,15	0,64 / 1,47	0,96 ± 0,17	0,46 / 1,5	0,98 ± 0,16	0,46 / 1,5	411	0,001*
T-score femorale collo	-0,74 ± 1,02	-3,2 / 2,1	-1,61 ± 1,01	-4,2 / 2,2	-1,41 ± 1,07	-4,2 / 2,2	589	0,000*
Z-score femorale collo	-0,24 ± 0,98	-2,5 / 2,2	-0,3 ± 1,01	-2,6 / 3	-0,28 ± 1	-2,6 / 3	440	
BMD femorale collo	0,85 ± 0,14	0,52 / 1,23	0,74 ± 0,14	0,43 / 1,23	0,77 ± 0,15	0,43 / 1,23	414	0,000*
T-score TB	0,11 ± 1,24	-3 / 3,9	-0,42 ± 1,15	-2,8 / 2,5	-0,12 ± 1,23	-3 / 3,9	132	0,014*
Z-score TB	0,19 ± 1,31	-3 / 4,4	0,06 ± 1,08	-2,3 / 2,4	0,13 ± 1,21	-3 / 4,4	131	
BMD TB	1,2 ± 0,11	0,93 / 1,53	1,15 ± 0,11	0,93 / 1,47	1,17 ± 0,12	0,93 / 1,53	134	0,013*
FRAX RFM	3,48 ± 3,32	1,5 / 22	9,17 ± 6,76	1,8 / 49	7,85 ± 6,59	1,5 / 49	569	0,000*
FRAX RFF	0,88 ± 1,96	0 / 13	4,18 ± 4,91	0 / 42	3,41 ± 4,62	0 / 42	569	0,000*
SMI (kg/m ²)	8,26 ± 1,14	5,86 / 11	8,26 ± 0,93	6,45 / 10,4	8,26 ± 1,05	5,86 / 11	130	

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

4 B.2 ANALISI SU 435 PAZIENTI CON DATI ANAMNESTICI, SUDDIVISI PER ETÀ

Nelle successive **Tabella B29**, **Tabella B30** e **Tabella B31** si evidenziano gli esiti degli esami effettuati su 435 pazienti suddivisi in base all'età, mantenendo come limite 50 anni, importante per la classificazione di stato di salute ossea ed indentificare, in soggetti di quell'età o più un quadro di osteoporosi qualora vi siano valori di T-score $\leq -2,5$, osteopenia per valori di T score compresi tra $-2,5$ e -1 e normalità per valori di T-score ≥ -1 . Nella **Tabella B29** si riportano i dati di T-score combinati con dati clinici quali la presenza di ipovitaminosi D o fratture da fragilità, l'effettiva prevalenza di tale deficit vitaminico su tutta la popolazione, la diminuita massa muscolare calcolata tramite SMI, la presenza di ipogonadismo in anamnesi e la diagnosi di patologia reumatica. I soggetti con età minore di 50 anni sono stati inoltre classificati sulla base dei valori di Z score, risultato diminuito nel 20,8% dei casi. Nella successiva **Tabella B30** sono descritti gli esiti dei dati biodemografici ed ematochimici, in quella **Tabella B31** gli esiti densitometrici.

Tabella B29. Esito schematico di DXA T-score e Z-score, Skeletal Muscle Index ed ipogonadismo anamnestico su 435 pazienti suddivisi in base all'età

		Età minore di 50 anni (97 pz)	Età maggiore o uguale a 50 anni (338 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Stato di salute ossea	T-score ≥ -1	27 (27,8%)	30 (8,9%)	57 (13,1%)	
	T-score ≥ -1 & ipovitaminosi D	11 (11,3%)	7 (2,1%)	18 (4,1%)	
	$-2,5 < \text{T-score} < -1$	24 (24,7%)	83 (24,6%)	107 (24,6%)	
	T-score $\leq -2,5$	14 (14,4%)	69 (20,4%)	83 (19,1%)	
	T-score $\leq -2,5$ & fratture da fragilità	21 (21,6%)	149 (44,1%)	170 (39,1%)	
Z-score (82 pz)	Inferiore all'atteso	18 (22%)	0	18 (22%)	
Vitamina D (196 pz)	Diminuita	30 (43,5%)	64 (50,4%)	94 (48%)	0,355
Skeletal Muscle Index esito (106 pz)	SMI diminuito	11 (17,7%)	11 (25%)	22 (20,8%)	0,364
Ipogonadismo anamnestico (337 pz)	Presente	12 (23,1%)	27 (9,5%)	39 (11,6%)	0,005*
Diagnosi (435 pz)	Patologia Reumatologica	54 (55,7%)	138 (40,8%)	192 (44,1%)	0,009*

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B30. Confronto dati biodemografici ed ematochimici di 435 pazienti suddivisi per età

	Età minore di 50 anni (97 pz)		Età maggiore o uguale a 50 anni (338 pz)		Totale (435 pz)			P
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	Numero di casi validi	T di Student
Età (anni)	37,2 ± 8,19	20 / 49	67,53 ± 9,73	50 / 89	60,76 ± 15,75	20 / 89	435	0,000*
Peso (Kg)	77,56 ± 14,78	50 / 122	75,43 ± 13,52	45 / 128	75,93 ± 13,83	45 / 128	362	
Altezza (cm)	174,91 ± 7,52	159 / 196	169,18 ± 6,99	142 / 191	170,53 ± 7,51	142 / 196	362	0,000*
BMI (Kg/m2)	28,35 ± 27,65	17,93 / 277	26,32 ± 4,27	15,94 / 47,59	26,8 ± 13,87	15,94 / 277	362	
25OH vitamina D (ng/ml)	29,87 ± 14,82	5,5 / 76	30,27 ± 14,11	5 / 94	30,13 ± 14,33	5 / 94	196	
PTH (pg/ml)	37,59 ± 17,23	11,63 / 104	58,09 ± 28,84	16,7 / 132	48 ± 25,88	11,63 / 132	128	0,000*
Calcio sierico (mg/dl)	9,56 ± 0,45	8,9 / 10,6	9,39 ± 0,46	8,3 / 10,8	9,44 ± 0,46	8,3 / 10,8	64	
VES (mm/h)	11,7 ± 10,48	1 / 54	25,2 ± 28,77	2 / 120	17,66 ± 21,61	1 / 120	102	0,001*
PCR (mg/l)	3,81 ± 4,91	0,01 / 26,4	17,3 ± 24,52	0,19 / 113	10,37 ± 18,65	0,01 / 113	111	0,000*
Testosterone totale sierico (ug/l)	4,8 ± 1,62	0,95 / 7,11	4,03 ± 1,39	1,27 / 7,03	4,27 ± 1,49	0,95 / 7,11	44	

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Tabella B31. Confronto dati densitometrici e calcolo score fratturativo a 10 anni tramite algoritmo FRAX in 435 pazienti suddivisi per età.

Variabile	Età minore di 50 anni		Età maggiore o uguale a 50 anni		Totale			P
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	Numero di casi validi	T di Student
Età (anni)	37,2 ± 8,19	20 / 49	67,53 ± 9,73	50 / 89	60,76 ± 15,75	20 / 89	435	0,000*
T-score vertebrale	-0,97 ± 1,38	-3,8 / 3,5	-1,51 ± 1,6	-5,7 / 3,9	-1,38 ± 1,57	-5,7 / 3,9	414	0,003*
Z-score vertebrale	-0,67 ± 1,34	-3,7 / 3,7	-0,41 ± 1,74	-4,7 / 4,6	-0,49 ± 1,63	-4,7 / 4,6	267	
BMD vertebrale	1,01 ± 0,15	0,67 / 1,47	0,97 ± 0,19	0,54 / 1,52	0,98 ± 0,18	0,54 / 1,52	238	
T-score femorale totale	-0,37 ± 0,97	-2,6 / 2,1	-1,08 ± 1,18	-3,9 / 2,1	-0,91 ± 1,17	-3,9 / 2,1	344	0,000*
Z-score femorale totale	-0,16 ± 0,98	-2,4 / 2,4	-0,06 ± 1,06	-2,8 / 2,9	-0,09 ± 1,04	-2,8 / 2,9	263	
BMD femorale totale	0,98 ± 0,15	0,64 / 1,36	0,94 ± 0,17	0,46 / 1,35	0,95 ± 0,16	0,46 / 1,36	240	0,046*
T-score femorale collo	-0,88 ± 0,99	-3,2 / 1,6	-1,75 ± 1	-4,2 / 2,2	-1,56 ± 1,06	-4,2 / 2,2	418	0,000*
Z-score femorale collo	-0,37 ± 0,96	-2,5 / 2,2	-0,43 ± 1,04	-2,6 / 3	-0,41 ± 1,02	-2,6 / 3	269	
BMD femorale collo	0,83 ± 0,13	0,52 / 1,15	0,73 ± 0,15	0,45 / 1,23	0,76 ± 0,15	0,45 / 1,23	243	0,000*
T-score TB	0,13 ± 1,33	-3 / 3,9	-0,48 ± 1,22	-2,8 / 2,5	-0,13 ± 1,31	-3 / 3,9	106	0,018*
Z-score TB	0,22 ± 1,4	-3 / 4,4	0,01 ± 1,16	-2,3 / 2,4	0,13 ± 1,3	-3 / 4,4	105	
BMD TB	1,2 ± 0,12	0,93 / 1,53	1,14 ± 0,11	0,94 / 1,47	1,18 ± 0,12	0,93 / 1,53	108	0,010*
SMI (kg/m ²)	8,22 ± 1,15	5,86 / 10,85	8,19 ± 0,91	6,45 / 9,65	8,21 ± 1,05	5,86 / 10,85	106	
FRAX RFM	3,98 ± 3,8	1,5 / 22	10,47 ± 7,22	1,8 / 49	9,01 ± 7,14	1,5 / 49	399	0,000*
FRAX RFF	1,14 ± 2,3	0 / 13	4,94 ± 5,3	0 / 42	4,08 ± 5,05	0 / 42	399	0,000*

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

4 B.3 ANALISI SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER PRESENZA ANAMNESTICA DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA

Nella **Tabella B32** si raccolgono schematicamente gli esiti della classificazione di 435 pazienti in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria in anamnesi. E' stato combinato il valore di T-score con il dato clinico di deficit vitaminico D o fratture da fragilità, si riporta inoltre la prevalenza totale di ipovitaminosi D, diminuita massa muscolare misurata tramite SMI e la diagnosi di ipogonadismo. E' visibile la differenza significativa tra i due gruppi riguardo la prevalenza di quest'ultimo dato anamnestico. Nelle successive **Tabella B33** e **Tabella B34** si riportano i dati biodemografici, ematochimici e densitometrici dei pazienti, raggruppati sulla base della presenza o meno di patologia infiammatoria anamnestica.

Tabella B32. Studio esiti DXA combinati con dati clinici, dosaggi ematochimici vitamina D, Skeletal Muscle Index e presenza anamnestica di ipogonadismo su 435 pazienti totali.

Variabile		Patologia non infiammatoria (219 pz)	Patologia infiammatoria (216 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Stato di salute ossea (435 pz)	T-score ≥ -1	32 (14,6%)	25 (11,6%)	57 (13,1%)	
	T-score ≥ -1 & ipovitaminosi D	5 (2,3%)	13 (6%)	18 (4,1%)	
	-2,5 < T-score < -1	54 (24,7%)	53 (24,5%)	107 (24,6%)	
	T-score $\leq -2,5$	43 (19,6%)	40 (18,5%)	83 (19,1%)	
	T-score $\leq -2,5$ & fratture da fragilità	85 (38,8%)	85 (39,4%)	170 (39,1%)	
Vitamina D (196 pz)	Diminuita	34 (41%)	60 (53,1%)	94 (48%)	0,093
SMI esito (106 pz)	SMI diminuito	9 (29%)	13 (17,3%)	22 (20,8%)	
Ipogonadismo anamnestico (337 pz)	Presente	31 (16,7%)	8 (5,3%)	39 (11,6%)	0,001*

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B33. Confronto dati biodemografici ed ematochimici di 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.

Variabile	Patologia non infiammatoria (su 219 pz)		Patologia infiammatoria (su 216 pz)		Totale (su 435 pz)		P T di Student
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	
Età (anni) su 435 pz	61,27 ± 15,01	20 / 87	60,25 ± 16,49	20 / 89	60,76 ± 15,75	20 / 89	
Peso (Kg) su 362 pz	76,43 ± 14,07	50 / 128	75,52 ± 13,65	45 / 127	75,93 ± 13,83	45 / 128	
Altezza (cm) su 362 pz	170,45 ± 8,21	142 / 191	170,6 ± 6,9	153 / 196	170,53 ± 7,51	142 / 196	
BMI (Kg/m ²) su 362 pz	26,32 ± 4,42	17,51 / 47,59	27,19 ± 18,34	15,94 / 277	26,8 ± 13,87	15,94 / 277	
25OH vitamina D (ng/ml) su 196 pz	30,4 ± 12,98	10 / 94	29,93 ± 15,29	5 / 90	30,13 ± 14,33	5 / 94	
PTH (pg/ml) su 128 pz	57,13 ± 24,35	23 / 120	44,15 ± 25,66	11,63 / 132	48 ± 25,88	11,63 / 132	0,009*
Calcio sierico (mg/dl) su 64 pz	9,48 ± 0,45	8,9 / 10,8	9,41 ± 0,47	8,3 / 10,6	9,44 ± 0,46	8,3 / 10,8	
VES (mm/h) su 102 pz	8,58 ± 10,66	2 / 40	18,87 ± 22,43	1 / 120	17,66 ± 21,61	1 / 120	
PCR (mg/l) su 111 pz	1,18 ± 0,91	0,3 / 3,3	11,48 ± 19,46	0,01 / 113	10,37 ± 18,65	0,01 / 113	
Testosterone totale sierico (ug/l) su 44 pz	4,97 ± 1,12	3,36 / 7,11	3,98 ± 1,55	0,95 / 7,03	4,27 ± 1,49	0,95 / 7,11	0,043*

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Tabella B34. Confronto dati densitometrici su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.

Variabile	Patologia non infiammatoria (219 pz)		Patologia infiammatoria (216 pz)		Totale (435 pz)		P T di Student
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	
T-score vertebrale su 414 pz	-1,43 ± 1,6	-5,7 / 3,6	-1,34 ± 1,54	-5,7 / 3,9	-1,38 ± 1,57	-5,7 / 3,9	
Z-score vertebrale su 267 pz	-0,57 ± 1,61	-4,5 / 4,6	-0,38 ± 1,65	-4,7 / 4,4	-0,49 ± 1,63	-4,7 / 4,6	
BMD vertebrale su 238 pz	0,96 ± 0,18	0,54 / 1,49	1,01 ± 0,18	0,57 / 1,52	0,98 ± 0,18	0,54 / 1,52	0,038*
T-score femorale totale su 344 pz	-0,67 ± 1,11	-3,5 / 1,6	-1,13 ± 1,19	-3,9 / 2,1	-0,91 ± 1,17	-3,9 / 2,1	0,000*
Z-score femorale totale su 263 pz	-0,01 ± 1,03	-2,6 / 2,1	-0,2 ± 1,05	-2,8 / 2,9	-0,09 ± 1,04	-2,8 / 2,9	
BMD femorale totale su 240 pz	0,95 ± 0,16	0,46 / 1,25	0,95 ± 0,16	0,51 / 1,36	0,95 ± 0,16	0,46 / 1,36	
T-score femorale collo su 418 pz	-1,56 ± 1,05	-4,2 / 2,2	-1,55 ± 1,07	-4 / 1,6	-1,56 ± 1,06	-4,2 / 2,2	
Z-score femorale collo su 269 pz	-0,46 ± 1,02	-2,6 / 3	-0,34 ± 1,01	-2,5 / 2,5	-0,41 ± 1,02	-2,6 / 3	
BMD femorale collo su 243 pz	0,74 ± 0,15	0,47 / 1,23	0,79 ± 0,15	0,45 / 1,15	0,76 ± 0,15	0,45 / 1,23	0,023*
T-score TB su 106 pz	-0,57 ± 1,24	-3 / 1,5	0,06 ± 1,3	-3 / 3,9	-0,13 ± 1,31	-3 / 3,9	0,022*
Z-score TB su 105 pz	-0,34 ± 1,16	-3 / 1,6	0,34 ± 1,31	-3 / 4,4	0,13 ± 1,3	-3 / 4,4	0,013*
BMD TB su 108 pz	1,14 ± 0,11	0,93 / 1,36	1,19 ± 0,12	0,93 / 1,53	1,18 ± 0,12	0,93 / 1,53	0,029*
SMI (kg/m ²) su 106 pz	7,93 ± 1,03	6,23 / 10,6	8,32 ± 1,05	5,86 / 10,85	8,21 ± 1,05	5,86 / 10,85	

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Si inseriscono nella successiva **Tabella B35** i valori densitometrici e gli esiti del calcolo del rischio fratturativo tramite algoritmo FRAX, dopo rimozione degli individui affetti da ipogonadismo, per confronto con la **Tabella B34**.

Tabella B35. Confronto dati densitometrici ed esiti del calcolo score fratturativo a 10 anni tramite algoritmo FRAX in 375 pazienti, dopo rimozione dal confronto di soggetti affetti da ipogonadismo

	Patologia non infiammatoria (177 pz)		Patologia infiammatoria (198 pz)		Totale (375 pz)		P T di Student
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	
T-score vertebrale	-1,48 ± 1,62	-5,7 / 3,6	-1,33 ± 1,54	-5,7 / 3,9	-1,4 ± 1,58	-5,7 / 3,9	
T-score femorale totale	-0,75 ± 1,13	-3,5 / 1,6	-1,14 ± 1,15	-3,9 / 2,1	-0,97 ± 1,16	-3,9 / 2,1	0,004*
T-score femorale collo	-1,64 ± 1,04	-4,2 / 2,2	-1,54 ± 1,07	-4 / 1,6	-1,59 ± 1,06	-4,2 / 2,2	
FRAX RFM	8,13 ± 6,28	1,5 / 39	10,33 ± 7,75	1,5 / 49	9,35 ± 7,21	1,5 / 49	0,004*
FRAX RFF	3,66 ± 4,62	0,05 / 29	4,8 ± 5,52	0 / 42	4,29 ± 5,16	0 / 42	0,036*

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Nella **Tabella B36** si schematizzano i dati utilizzati per il calcolo del rischio di frattura tramite algoritmo FRAX su 435 pazienti totali. Si noti la differenza significativa riguardo alla prevalenza di terapia cronica steroidea, più comune in presenza di diagnosi di malattia infiammatoria. E' rilevante inoltre la differente percentuale di osteoporosi secondaria. Si osserva una significatività statistica ottenuta per quanto riguarda la prevalenza di familiarità per frattura di anca, che appare più comune tra i soggetti con malattia infiammatoria.

Tabella B36. Presenza di fattori di rischio osteoporosi per il calcolo Frax su 435 pazienti totali.

	Patologia non infiammatoria (219 pz)	Patologia infiammatoria (216 pz)	Totale	P χ2 di Pearson
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	
Frattura pregressa da fragilità	93 (42,5%)	88 (40,7%)	181 (41,6%)	0,715
Familiarità per frattura dell'anca	17 (7,8%)	30 (13,9%)	47 (10,8%)	0,040*
Fumatore	33 (15,1%)	43 (19,9%)	76 (17,5%)	0,184
Steroidi	20 (9,1%)	105 (48,6%)	125 (28,7%)	0,000*
Artrite reumatoide	0	57 (26,4%)	57 (13,1%)	0,000*
Osteoporosi secondaria	145 (66,2%)	208 (96,3%)	353 (81,1%)	0,000*
Alcolici (>3UA/die)	8 (3,7%)	5 (2,3%)	13 (3%)	0,412

La statistica χ2 viene considerata significativa per valori di p < 0,05.

Nella seguente **Tabella B37** si riportano le statistiche descrittive, i confronti delle medie degli esiti del calcolo del rischio di fratture maggiori (RFM) e rischio di frattura di femore (RFF) calcolate tramite l’algoritmo FRAX nei pazienti coinvolti dallo studio, suddivisi in base alla presenza di patologia infiammatoria anamnestica. Nella Figura B7 si rappresenta graficamente il dato delle medie e deviazione standard.

Tabella B37. Esito del calcolo del rischio di frattura a 10 anni tramite algoritmo FRAX su 435 pazienti.

Variabile	Patologia non infiammatoria (191 pz)		Patologia infiammatoria (208 pz)		Totale (399 pz)		P T di Student
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	
FRAX RFM	7,51 ± 6,05	1,5 / 39	10,39 ± 7,77	1,5 / 49	9,01 ± 7,14	1,5 / 49	0,000*
FRAX RFF	3,27 ± 4,38	0,05 / 29	4,82 ± 5,5	0 / 42	4,08 ± 5,05	0 / 42	0,002*

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

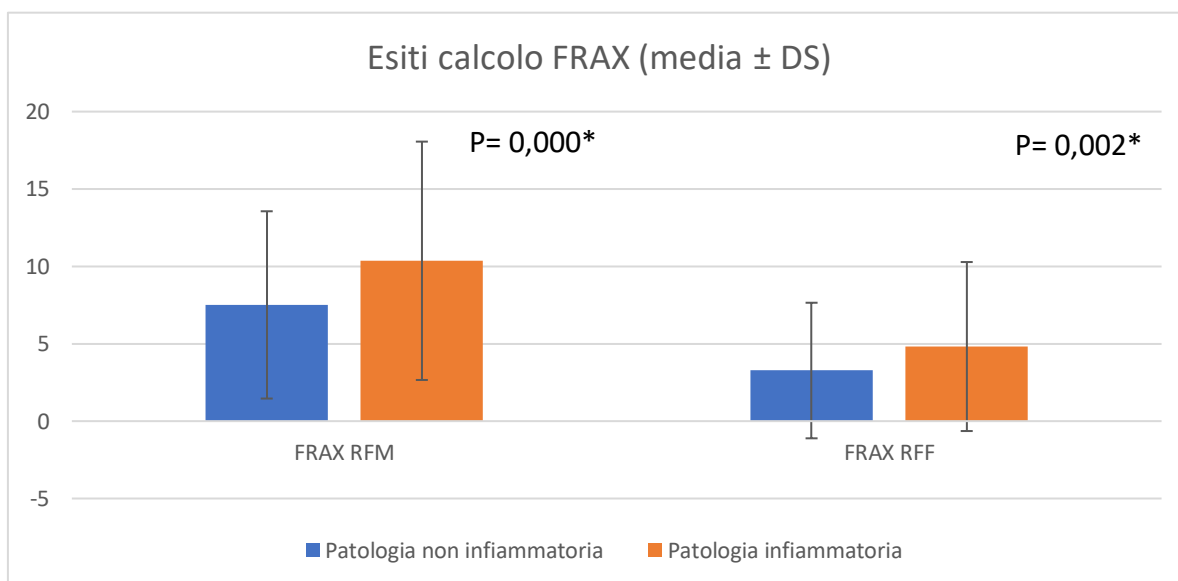


Figura B7. Rappresentazione grafica del confronto delle medie di RFM ed RFF calcolati tramite l’algoritmo FRAX.

4 B.4 ANALISI DELLA PREVALENZA DI OSTEOPOROSI PRIMITIVA E SECONDARIA SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER ETÀ

Nella **Tabella B38** si confrontano le prevalenze di osteoporosi primitiva ed eventuali fattori di rischio per osteoporosi secondaria. Si noti la larga prevalenza di malattia reumatica in particolare tra i soggetti con età minore di 50 anni, rispetto ai pazienti più anziani con maggiore varietà diagnostica.

Tabella B38. Confronto prevalenza OP primitiva e fattori di rischio per OP secondaria su 435 pazienti totali.

		Età < 50 anni (97 pz)	Età ≥ 50 anni (338 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ ² di Pearson
Osteoporosi primitiva	su 253 pz osteoporotici	1 (2,9%)	41 (18,8%)	42 (16,6%)	0,019*
Osteoporosi secondaria	su 435 pz	81 (83,5%)	272 (80,5%)	353 (81,1%)	0,501
Fattori di rischio per OP secondaria su 435 pz	Non diagnosi specifica	14 (14,4%)	53 (15,7%)	67 (15,4%)	
	Malattia infiammatoria non reumatica	3 (3,1%)	14 (4,1%)	17 (3,9%)	
	Malattia reumatica	54 (55,7%)	132 (39,1%)	186 (42,8%)	
	Osteodistrofia renale/IRC/ipercalciuria idiopatica/calcolosi renale	0	7 (2,1%)	7 (1,6%)	
	Mastocitosi	0	3 (0,9%)	3 (0,7%)	
	Iperteroidismo	0	4 (1,2%)	4 (0,9%)	
	Terapia antiretrovirale HIV	1 (1%)	27 (8%)	28 (6,4%)	
	Terapia steroidea	0	11 (3,3%)	11 (2,5%)	
	Etilismo/cirrosi epatica	0	8 (2,4%)	8 (1,8%)	
	Malattia neurologica	3 (3,1%)	19 (5,6%)	22 (5,1%)	
	Asma/BPCO	0	5 (1,5%)	5 (1,1%)	
	Diabete	0	15 (4,4%)	15 (3,4%)	
	Leucemia/linfoma	9 (9,3%)	9 (2,7%)	18 (4,1%)	
	Terapia oncologica/antiormonale maschile	1 (1%)	13 (3,8%)	14 (3,2%)	
	Ipogonadismo/klinefelter	10 (10,3%)	14 (4,1%)	24 (5,5%)	
	Fibrosi cistica/Gaucher	2 (2,1%)	1 (0,3%)	3 (0,7%)	
	Iposurrenalismo/ipopituitarismo	0	3 (0,9%)	3 (0,7%)	

La statistica χ² viene considerata significativa per valori di p < 0,05.

Nella successiva **Tabella B39** è visibile la differenza significativa nel numero delle fratture vertebrali, incrementate in soggetti con osteoporosi primitiva, e negli esiti del calcolo delle comorbidità rappresentato dal Charlson Comorbidity Index (CCI), che mostra in soggetti con osteoporosi secondaria un maggior numero di complicazioni cliniche, evidenziato dal maggiore score, e una riduzione della aspettativa di vita calcolata a 10 anni.

Tabella B39. Confronto di dati clinici ed ematochimici, score di sopravvivenza, rischio di fratture a 10 anni e dati densitometrici in 253 soggetti osteoporotici, suddivisi in base al riscontro di osteoporosi primitiva o secondaria.

	Osteoporosi primitiva (42 pz)		Osteoporosi secondaria (211 pz)		Totale (253 pz)		P T di Student
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	
N° Fratture vertebrali su 247 pz	2,1 ± 2,24	0 / 8	1,41 ± 1,91	0 / 13	1,53 ± 1,98	0 / 13	0,041*
CCI (score) su 247 pz	2,85 ± 2,1	0 / 10	4,11 ± 2,41	0 / 11	3,91 ± 2,4	0 / 11	0,002*
CCI time survival 10 anni (%) su 247 pz	72,46 ± 28,49	0 / 98	49,3 ± 37,85	0 / 98	52,96 ± 37,45	0 / 98	0,000*
25OH vitamina D (ng/ml) su 113 pz	31,08 ± 16,5	11 / 94	29,93 ± 16,01	5 / 90	30,17 ± 16,05	5 / 94	
PTH (pg/ml) su 62 pz	67,55 ± 31,09	23 / 120	57,21 ± 29,11	15,12 / 132	59,05 ± 29,47	15,12 / 132	
FRAX RFM su 225 pz	11,49 ± 6,04	2,8 / 29	12,29 ± 7,63	1,8 / 49	12,16 ± 7,39	1,8 / 49	
FRAX RFF su 225 pz	5,95 ± 4,97	0,4 / 21	6,11 ± 5,8	0,1 / 42	6,08 ± 5,67	0,1 / 42	
T-score vertebrale su 234 pz	-2,28 ± 1,32	-5,7 / 0,8	-1,99 ± 1,46	-5,7 / 2,7	-2,04 ± 1,44	-5,7 / 2,7	
T-score femorale totale su 185 pz	-1,47 ± 0,72	-2,4 / 0,7	-1,6 ± 0,92	-3,9 / 0,9	-1,58 ± 0,89	-3,9 / 0,9	
T-score femorale collo su 240 pz	-2,21 ± 0,76	-4 / -0,3	-2,02 ± 0,86	-4,2 / 1	-2,05 ± 0,84	-4,2 / 1	

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Nella seguente **Tabella B40** e nella Figura B8 sono rappresentate le prevalenze di fattori di rischio per osteoporosi secondaria negli individui coinvolti nello studio. Sono visibili nei primi posti la diagnosi di malattia reumatica, l'assenza di altri caratteri suggestivi per OP secondaria e la terapia con farmaci antiretrovirali in individui HIV+.

Tabella B40. Fattori di rischio per OP secondaria su 435 pazienti, in ordine di prevalenza percentuale.

Patologia diagnosticata	n. (%)
Malattia reumatica	186 (42,8%)
Non diagnosi specifica	67 (15,4%)
Terapia antiretrovirale HIV	28 (6,4%)
Ipogonadismo/klinefelter	24 (5,5%)
Malattia neurologica	22 (5,1%)
Leucemia/linfoma	18 (4,1%)
Malattia infiammatoria non reumatica	17 (3,9%)
Diabete	15 (3,4%)
Terapia oncologica/antiormonale maschile	14 (3,2%)
Terapia steroidea	11 (2,5%)
Etilismo/cirrosi epatica	8 (1,8%)
Osteodistrofia renale/IRC/ipercalcemia idiopatica/calcolosi renale	7 (1,6%)
Asma/BPCO	5 (1,1%)
Iperiparatiroidismo	4 (0,9%)
Iposurrenalismo/ipopituitarismo	3 (0,7%)
Fibrosi cistica/Gaucher	3 (0,7%)
Mastocitosi	3 (0,7%)
Totale	435 (100%)

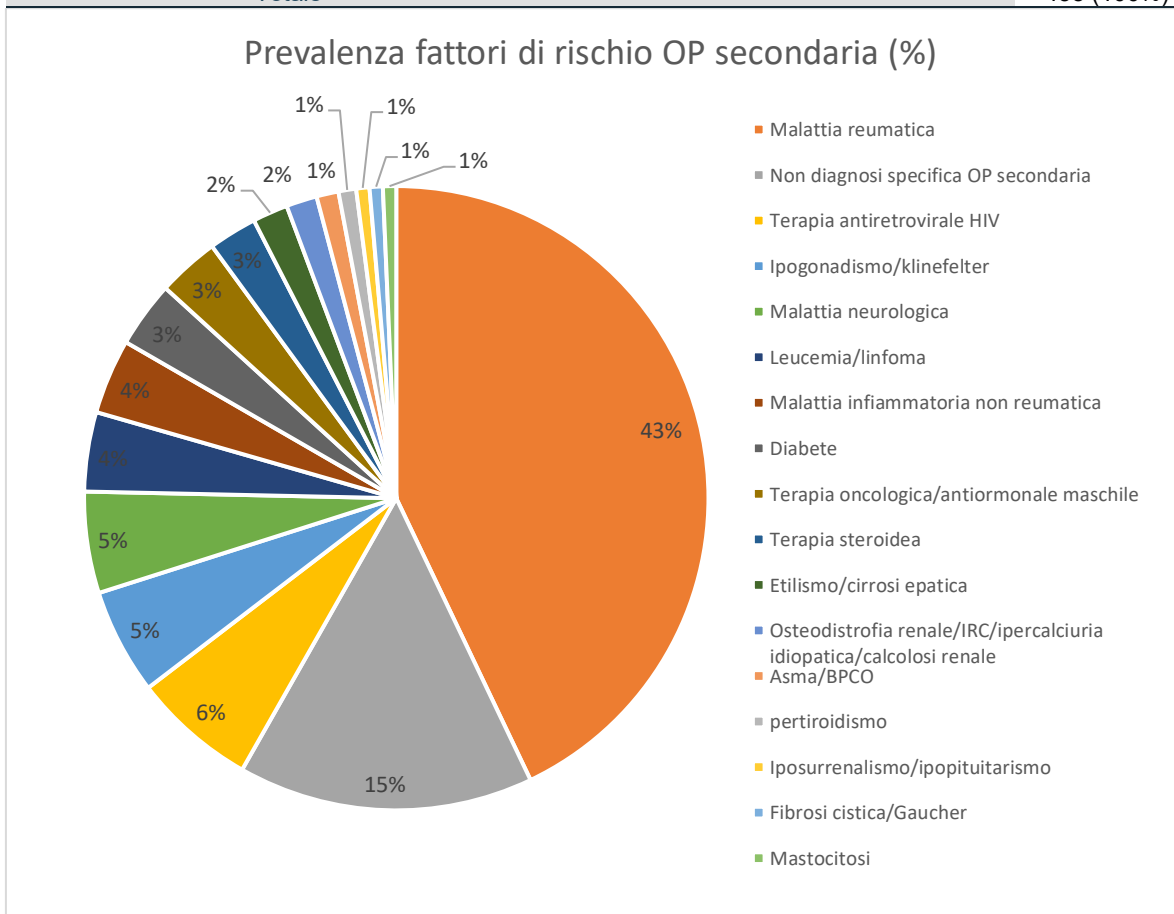


Figura B8. Prevalenza fattori di rischio per osteoporosi secondaria su 435 pazienti.

Si segnala che è stato necessario, in presenza di più fattori di rischio per osteoporosi, prendere nota di quello con maggior effetto segnalato nella documentazione sanitaria. È stata comunque creata una variabile, riportata nella **Tabella B41**, rappresentante il loro numero per ogni individuo. Si noti l'aumentata frequenza di 2, 3 o più fattori di rischio per osteoporosi secondaria in soggetti con età maggiore o uguale a 50 anni, che rende evidente come spesso nei soggetti più anziani siano presenti in una importante quota, rispetto ai pazienti più giovani, diverse problematiche cliniche che contribuiscono al peggioramento della salute ossea.

Tabella B41. N° fattori di rischio per OP secondaria in 435 pazienti divisi per età.

		Età < 50 anni (97 pz)	Età ≥ 50 anni (338 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ ² di Pearson
N° fattori di rischio OP	Nessun fattore di rischio	14 (14,4%)	53 (15,7%)	67 (15,4%)	0,000* ¹
	1 fattore di rischio	76 (78,4%)	157 (46,4%)	233 (53,6%)	
	2 fattori di rischio	3 (3,1%)	76 (22,5%)	79 (18,2%)	
	3 o più fattori di rischio	4 (4,1%)	52 (15,4%)	56 (12,9%)	

La statistica χ² viene considerata significativa per valori di p < 0,05.

¹Calcolata su tabella 2x2 tramite test esatto di Fisher confrontando 0+1 fattore di rischio vs 2+3 fattori di rischio.

4 B.5 ANALISI FAMILIARITÀ E STILI DI VITA SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER PRESENZA ANAMNESTICA DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA

Nella **Tabella B42** e **Tabella B43** sono riportati i dati riguardanti familiarità, stile di vita e stato corporeo nella popolazione esaminata. È visibile la differenza significativa tra la familiarità per osteoporosi, in particolare per quella dell'anca, in soggetti con patologia infiammatoria. Tali individui inoltre risultano più sedentari e con un minor grado di attività fisica regolare.

Tabella B42. Confronto tra familiarità per osteoporosi, fratture da fragilità, stile di vita su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.

	Patologia non infiammatoria n. (%)	Patologia infiammatoria n. (%)	Totale n. (%)	P χ^2 di Pearson
Familiarità per osteoporosi	36 (16,4%)	64 (29,6%)	100 (23%)	0,001*
Familiarità per frattura da fragilità	20 (9,1%)	33 (15,3%)	53 (12,2%)	0,05
Familiarità frattura anca	17 (7,8%)	30 (13,9%)	47 (10,8%)	0,040*
Fumatore	33 (15,1%)	43 (19,9%)	76 (17,5%)	0,184
Alcolici (>3UA/die)	8 (3,7%)	5 (2,3%)	13 (3%)	0,412
Stile di vita attivo	166 (79,4%)	133 (64,6%)	299 (72%)	0,001*
Attività fisica quotidiana di almeno 30 minuti	106 (50,5%)	46 (22,3%)	152 (36,5%)	0,000*

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B43. Stato corporeo classificato sulla base dei valori di BMI, disponibile per 362 pazienti, divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.

	Patologia non infiammatoria n. (%)	Patologia infiammatoria n. (%)	Totale n. (%)	P χ^2 di Pearson
Sottopeso	2 (1,2%)	6 (3%)	8 (2,2%)	n.s
Normopeso	64 (39%)	79 (39,9%)	143 (39,5%)	n.s
Sovrappeso	71 (43,3%)	81 (40,9%)	152 (42%)	n.s
Obeso	27 (16,5%)	32 (16,2%)	59 (16,3%)	n.s

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

4 B.6 ANALISI FREQUENZA DELLE DIVERSE MALATTIE REUMATOLOGICHE, PREVALENZA DI FRATTURE DA FRAGILITÀ E COMORBIDITÀ SU 435 PAZIENTI SUDDIVISI PER PRESENZA ANAMNESTICA DI PATOLOGIA INFIAMMATORIA

Nelle seguenti tabelle sono riportate le caratteristiche cliniche e le diverse frequenze di malattie reumatiche raccolte nella casistica (**Tabella B44** e **Tabella B45**) È interessante notare come vi sia una differenza significativa, riguardo al maggior numero di fattori di rischio per osteoporosi secondaria in soggetti affetti da malattia infiammatoria.

Tabella B44. Specificità diagnostiche reumatologiche su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.

		Patologia non infiammatoria (219 pz) n. (%)	Patologia infiammatoria (216 pz) n. (%)	Totale (435 pz) n. (%)
Patologia diagnosticata	Non malattia reumatica	219 (100%)	24 (11,1%)	243 (55,9%)
	Artrite reumatoide sieropositiva	0	33 (15,3%)	33 (7,6%)
	Connettivite/miosite/anticorpi antifosfolipidi/vasculite	0	37 (17,1%)	37 (8,5%)
	Polimialgia reumatica	0	7 (3,2%)	7 (1,6%)
	Artrite psoriasica/reumatoide sieronegativa	0	77 (35,6%)	77 (17,7%)
	Spondilite anchilosante	0	34 (15,7%)	34 (7,8%)
	Artrite da cristalli	0	4 (1,9%)	4 (0,9%)

Tabella B45. Presenza di fratture da fragilità ossea su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.

		Patologia non infiammatoria (219 pz) n. (%)	Patologia infiammatoria (216 pz) n. (%)	Totale (435 pz) n. (%)	P χ^2 di Pearson
Frattura da fragilità	su 435 pz	93 (42,5%)	88 (40,7%)	181 (41,6%)	0,715
Frattura Vertebrale	su 420 pz	78 (36,8%)	70 (33,7%)	148 (35,2%)	0,501
Frattura femore	di su 420 pz	6 (2,8%)	14 (6,7%)	20 (4,8%)	0,061
Altre fratture da fragilità	su 420 pz	37 (17,5%)	14 (6,7%)	51 (12,1%)	0,001*
N° fattori di rischio OP su 435 pz	Nessun fattore di rischio	67 (30,6%)	0	67 (15,4%)	0,000* ¹
	1 fattore di rischio	121 (55,3%)	112 (51,9%)	233 (53,6%)	
	2 fattori di rischio	23 (10,5%)	56 (25,9%)	79 (18,2%)	
	3 o più fattori di rischio	8 (3,7%)	48 (22,2%)	56 (12,9%)	

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

¹Calcolata su tabella 2x2 tramite test esatto di Fisher confrontando 0+1 fattore di rischio vs 2+3 fattori di rischio.

Nella seguente **Tabella B46** è visibile il numero medio di fratture vertebrali in soggetti suddivisi in base alla presenza o meno di malattia infiammatoria, senza tuttavia riscontri statisticamente significativi. Di seguito poi nella Figura B9 sono riportate le diverse frequenze di fratture vertebrali, che mostrano globalmente una maggiore incidenza di cedimenti al passaggio dorso-lombare.

Tabella B46. Numero medio di fratture vertebrali su 420 pazienti di cui risulta disponibile il numero di fratture vertebrali divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.

Variabile	Patologia non infiammatoria (212 pz)		Patologia infiammatoria (208 pz)		Totale (420 pz)		P T di Student	
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX		
N vertebrali	Fratture	1,03 ± 1,78	0 / 8	0,77 ± 1,6	0 / 13	0,9 ± 1,7	0 / 13	n.s.

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

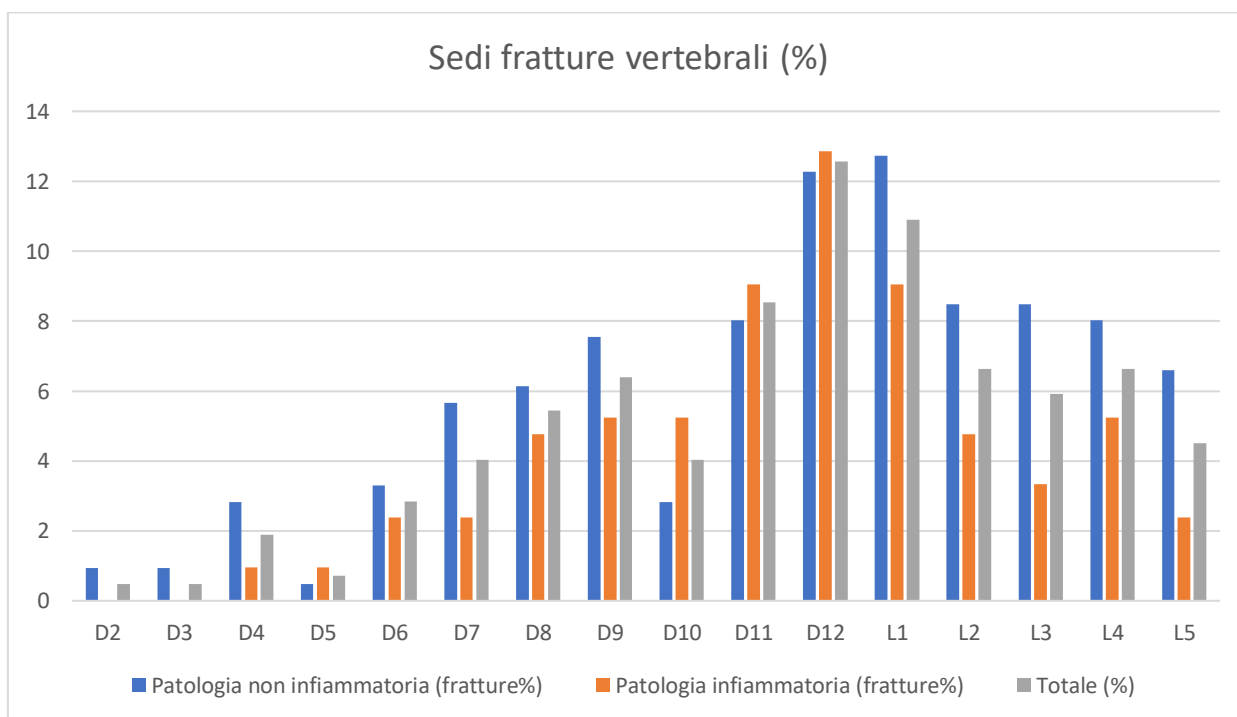


Figura B9. Confronto tra le frequenze delle diverse sedi di fratture vertebrali più comuni su 420 pazienti, suddivisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.

Nella seguente **Tabella B47** si valuta lo studio delle comorbidità standardizzate tramite lo score Charlson.

Tabella B47. Valore medio, deviazione standard ed intervallo dei valori del punteggio Charlson Comorbidity Index e della percentuale stimata di sopravvivenza a 10 anni su 413 pazienti di cui risulta calcolabile CCI.

Variabile	Patologia non infiammatoria (199 pz)		Patologia infiammatoria (214 pz)		Totale (413 pz)		P T di Student
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	
CCI (score)	3,53 ± 2,59	0 / 11	3,36 ± 2,18	0 / 11	3,44 ± 2,39	0 / 11	n.s
CCI index time survival 10 anni (%)	59,42 ± 38,1	0 / 98	61,32 ± 35,6	0 / 98	60,4 ± 36,79	0 / 98	n.s

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

4 B.7 ANALISI DELL'UTILIZZO DI FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI SU 279 PAZIENTI

In questo capitolo è riportato lo studio ottenuto dal confronto tra l'analisi della necessità di terapia antiosteoporotica e l'assunzione di tali farmaci nell'anamnesi dei pazienti di cui era disponibile. Nella **Tabella B48** si riportano la prevalenza di assunzione di terapia antiosteoporotica ed altri dati clinici. Nella **Tabella B49** è stata segnalata la durata di terapia antirassorbitiva riscontrata nella popolazione. La necessità di assumere farmaci remineralizzanti ossei è stata calcolata tramite la selezione informatica dei pazienti con una segnalata presenza di fratture da fragilità ossea, utilizzo cronico di steroide, una diagnosi densitometrica di osteoporosi, o un alto rischio fratturativo calcolato tramite algoritmo (FRAX rischio frattura maggiore ≥ 20 o FRAX rischio frattura femore ≥ 3) in soggetti osteopenici, come da attuali linee guida. È evidente come vi sia una larga quota di pazienti con necessità di eseguire terapie, come rappresentato nella **Tabella B50**. In seguito, nella **Tabella B51**, si riporta l'esito del confronto tra l'indicazione ad eseguire terapia antiosteoporotica e lo stato di assunzione o meno di terapia. Si riportano inoltre, nella **Tabella B52**, le terapie maggiormente utilizzate sulla popolazione, suddivisa sulla base della presenza anamnestica di malattia infiammatoria. Per quanto riguarda le sostanze farmacologiche assunte sono evidenti da un lato lo scarso utilizzo in generale di farmaci anabolici (teriparatide) ed il riscontro comune di assunzione di alendronato, dall'altro un utilizzo aumentato, statisticamente significativo, di denosumab in soggetti senza malattia infiammatoria e risedronato in quelli con malattia infiammatoria.

Tabella B48. Confronto percentuale di assunzione di terapia per l'osteoporosi, supplementazione vitaminica D, pregressa vertebroplastica e pregresso ciclo di teriparatide in 279 pazienti di cui risulta disponibile la terapia farmacologica.

		Patologia non infiammatoria (219 pz)	Patologia infiammatoria (216 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Terapia Osteoporosi	per su 279 pz	82 (59,4%)	71 (50,4%)	153 (54,8%)	n.s.
Vertebroplastica	su 280 pz	9 (6,5%)	4 (2,8%)	13 (4,6%)	n.s.
Vitamina D	su 279 pz	134 (97,1%)	127 (90,1%)	261 (93,5%)	0,017*
Pregresso teriparatide	su 279 pz	4 (2,9%)	0	4 (1,4%)	0,042*

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B49. Statistiche descrittive sulla durata in anni dell'assunzione di terapia antiosteoporotica per i pazienti con segnalata terapia antiosteoporotica e tale dato disponibile.

	Patologia non infiammatoria (59 pz)		Patologia infiammatoria (66 pz)		Totale (125 pz)		P
	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX	T di Student
Assunzione cronica terapia antiosteoporotica (anni)	3 \pm 2,55	0 / 9	2,67 \pm 2,45	0 / 10	2,82 \pm 2,49	0 / 10	n.s.

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Tabella B50. Prevalenza di necessità di terapia antiosteoporotica su 435 pazienti totali.

Indicazione a terapia antiosteoporotica	su 435 pz	Patologia non infiammatoria (219 pz)	Patologia infiammatoria (216 pz)	Totale (435 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
		152 (69,4%)	163 (75,5%)	315 (72,4%)	0,158

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B51. Confronto prevalenza di necessità e assunzione di terapia antiosteoporotica su 279 pz totali.

Terapia Osteoporosi	per	Terapia Antiosteoporotica			P
		Non indicata (43 pz)	Indicata (236 pz)	Totale (279 pz)	
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	
	Non assunta	39 (90,7%)	87 (36,9%)	126 (45,2%)	0,000*
	Assunta	4 (9,3%)	149 (63,1%)	153 (54,8%)	

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B52. Utilizzo delle diverse terapie farmacologiche antiosteoporotiche su 279 pazienti di cui risulta disponibile l'anamnesi farmacologica.

	Patologia non infiammatoria (138 pz)	Patologia infiammatoria (141 pz)	Totale (279 pz)	P
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Denosumab	29 (21%)	14 (9,9%)	43 (15,4%)	0,010*
Teriparatide	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)	0,989
Alendronato	40 (29%)	33 (23,4%)	73 (26,2%)	0,289
zoledronato	5 (3,6%)	3 (2,1%)	8 (2,9%)	0,454
Risedronato	5 (3,6%)	16 (11,3%)	21 (7,5%)	0,014*
Altre terapie (clodronato, neridronato, ibandronato)	2 (1,4%)	4 (2,8%)	6 (2,2%)	0,424

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Nelle seguenti tabelle si riporta l'indicazione ad eseguire terapia anabolizzante ossea in prevenzione secondaria nei soggetti di sesso maschile. Tramite la riproposizione informatica dell'algoritmo riportato nella nota79 è stata valutata la prevalenza di soggetti ai quali dovrebbe essere proposta in prima linea la terapia con teriparatide. È interessante notare, come rappresentato nella **Tabella B53**, che il 25% di soggetti candidati a questa terapia non stia assumendo alcun farmaco antiosteoporotico. Tra possibili alternative utilizzate in sostituzione di teriparatide il denosumab è quella con maggiore prevalenza. Nella successiva **Tabella B55** sono riportate le caratteristiche dei soggetti candidabili a terapia osteoanabolica, che risultano più anziani, più comorbidi, con un maggiore rischio di frattura e con minori valori di densità minerale ossea. In seguito in **Tabella B56** si esaminano i fattori di rischio per osteoporosi necessari per il calcolo del rischio fratturativo tramite l'algoritmo FRAX, oltre che la percentuale di assunzione di terapia antiosteoporotica e la suddivisione in malattia non infiammatoria ed infiammatoria. Nella **Tabella B57** si riportano le terapie farmacologiche assunte dai pazienti, suddivisi per indicazione o meno ad assumere terapia con teriparatide.

Tabella B53. Indicazione ad eseguire terapia con teriparatide in prevenzione secondaria secondo algoritmo della Nuova Nota 79 su un totale di 315 pazienti con necessità di terapia antiosteoporotica.

Variabile		Patologia non infiammatoria (152 pz)	Patologia infiammatoria (163 pz)	Totale (315 pz)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Indicazione Teriparatide Prevenzione Secondaria	Assente	113 (74,3%)	123 (75,5%)	236 (74,9%)	0,819
	Presente	39 (25,7%)	40 (24,5%)	79 (25,1%)	

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Si riporta di seguito, nella **Tabella B54**, una semplificazione dello schema attualmente segnalato nella Nuova Nota79 AIFA per quanto riguarda la prescrizione a carico del sistema sanitario nazionale delle terapie remineralizzanti ossee in prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore, con le terapie applicabili a soggetti di sesso maschile.

Tabella B54. Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore, nota79.###

Condizione	Trattamento		
	1° scelta	2° scelta	3° scelta
1-2 fratture	Alendronato, risedronato, zoledronato	Denosumab, Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥ 3 fratture	Teriparatide	Denosumab e Zoledronato	Alendronato, Risedronato, Ibandronato
≥ 1 frattura + T-score colonna/femore ≤ -4			
≥1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in Nota79 da almeno un anno			

Aggiornamento della Nota AIFA 79 di cui alla determina n. 446/2017 del 14 marzo 2017. (Determina n. DG/363/2022). Gazzetta Ufficiale n. 201 del 29.08.22, pag. 25. Nota 79 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)

Tabella B55. Confronto dati clinici, ematochimici, di sopravvivenza e di rischio fratturativo a 10 anni di 315 pazienti separati in base all'indicazione di eseguire terapia con teriparatide secondo l'algoritmo della nuova nota 79.

Variabile	Teriparatide non indicato (236 pz)		Teriparatide indicato (79 pz)		P
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	T di Student
Età (anni)	62,69 ± 14,01	21 / 89	70,63 ± 11,66	36 / 88	0,000*
BMI (Kg/m2)	27,12 ± 18,69	15,94 / 277	26,52 ± 4,78	18 / 47,59	
N Fratture vertebrali	0,44 ± 0,72	0 / 2	3,56 ± 2,23	1 / 13	0,000*
Charlson Comorbidity Index points	3,6 ± 2,33	0 / 11	4,53 ± 2,29	0 / 10	0,003*
Charlson Comorbidity index time survival 10 anni	58,23 ± 36,15	0 / 98	42,6 ± 37,21	0 / 98	0,001*
25OH vitamina D (ng/ml)	31,45 ± 15,58	6 / 94	28,94 ± 15,13	5 / 90	
FRAX RFM	9,8 ± 6,41	1,7 / 49	15,63 ± 7,44	2,8 / 39	0,000*
FRAX RFF	4,52 ± 4,89	0 / 42	8,1 ± 5,75	0,1 / 30	0,000*
T-score vertebrale	-1,63 ± 1,54	-4,5 / 3,6	-2,09 ± 1,43	-5,7 / 2	0,027*
T-score femorale totale	-1,15 ± 1,08	-3,4 / 2,1	-1,71 ± 1,01	-3,9 / 0,9	0,001*
T-score femorale collo	-1,76 ± 0,96	-3,8 / 2,2	-2,27 ± 0,79	-4,2 / 0,4	0,000*

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

Tabella B56. Confronto fattori di rischio per il calcolo FRAX, la assunzione di terapia antiosteoporotica e la presenza di malattia infiammatoria o meno in 315 pazienti separati in base all'indicazione ad eseguire terapia con teriparatide secondo nota79.

Variabile	Teriparatide non indicato (236 pz)		Teriparatide indicato (79 pz)	Totale (315 pz)	P	
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson	
Frattura pregressa	su 315 pz	102 (43,2%)	79 (100%)	181 (57,5%)	0,000*	
Familiarità frattura anca	su 315 pz	30 (12,7%)	5 (6,3%)	35 (11,1%)	0,118	
Fumatore	su 315 pz	42 (17,8%)	9 (11,4%)	51 (16,2%)	0,181	
Steroidi	su 315 pz	88 (37,3%)	37 (46,8%)	125 (39,7%)	0,133	
Artrite reumatoide	su 315 pz	42 (17,8%)	12 (15,2%)	54 (17,1%)	0,595	
Osteoporosi secondaria	su 315 pz	188 (79,7%)	66 (83,5%)	254 (80,6%)	0,45	
Alcolici (>3UA/die)	su 315 pz	8 (3,4%)	4 (5,1%)	12 (3,8%)	0,501	
Assunzione terapia Osteoporosi	per su 236 pz	90 (57%)	59 (75,6%)	149 (63,1%)	0,05*	
POOL malattia	Patologia infiammatoria su 315 pz	non (152)	113 (47,9%)	39 (49,4%)	152 (48,3%)	0,819
	Patologia infiammatoria su 315 pz	(163)	123 (52,1%)	40 (50,6%)	163 (51,7%)	

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Tabella B57. Confronto terapie antiosteoporotiche assunte in soggetti con indicazione a teriparatide su un totale di 236 pazienti.

Variabile	Teriparatide non indicato (158 pz)	Teriparatide indicato (78 pz)	Totale (236 pz)	P
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Denosumab	20 (12,7%)	23 (29,5%)	43 (18,2%)	0,002*
Alendronato	48 (30,4%)	21 (26,9%)	69 (29,2%)	0,583
zoledronato	3 (1,9%)	5 (6,4%)	8 (3,4%)	0,072
Risedronato	14 (8,9%)	7 (9%)	21 (8,9%)	0,977
Altre terapie (clodronato, neridronato, ibandronato)	3 (1,9%)	3 (3,8%)	6 (2,5%)	0,371

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

4 B.8 ANALISI SU SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Nelle seguenti tabelle si riportano le diverse frequenze di malattia reumatica, le caratteristiche cliniche, densitometriche ed ematochimiche nei soggetti esaminati. Per comodità di analisi alcune entità patologiche sono state unite nella stessa categoria, in particolare si segnala l'unione, per necessità di analisi, tra connettiviti, miositi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e vasculiti, e quella tra artrite psoriasica e le forme di artrite reumatoide sieronegativa. La patologia reumatica più prevalente in questa casistica di soggetti di sesso maschile risulta essere quella combinata di artrite reumatoide sieronegativa ed artrite psoriasica. Di seguito si schematizzano in **Tabella B58** e Figura B10 le prevalenze delle diverse malattie reumatiche.

Tabella B58. Diagnosi di patologia reumatologica su 435 pazienti, in ordine di prevalenza percentuale.

		n. (%)
Patologia diagnosticata	Non malattia reumatica	243 (55,9%)
	Artrite psoriasica/reumatoide sieronegativa (AP/AR-)	77 (17,7%)
	Connettivite	37 (8,5%)
	Spondilite anchilosante (SA)	34 (7,8%)
	Artrite reumatoide sieropositiva (AR+)	33 (7,6%)
	Polimialgia reumatica (PMR)	7 (1,6%)
	Artrite da cristalli	4 (0,9%)
	Totale	435 (100%)

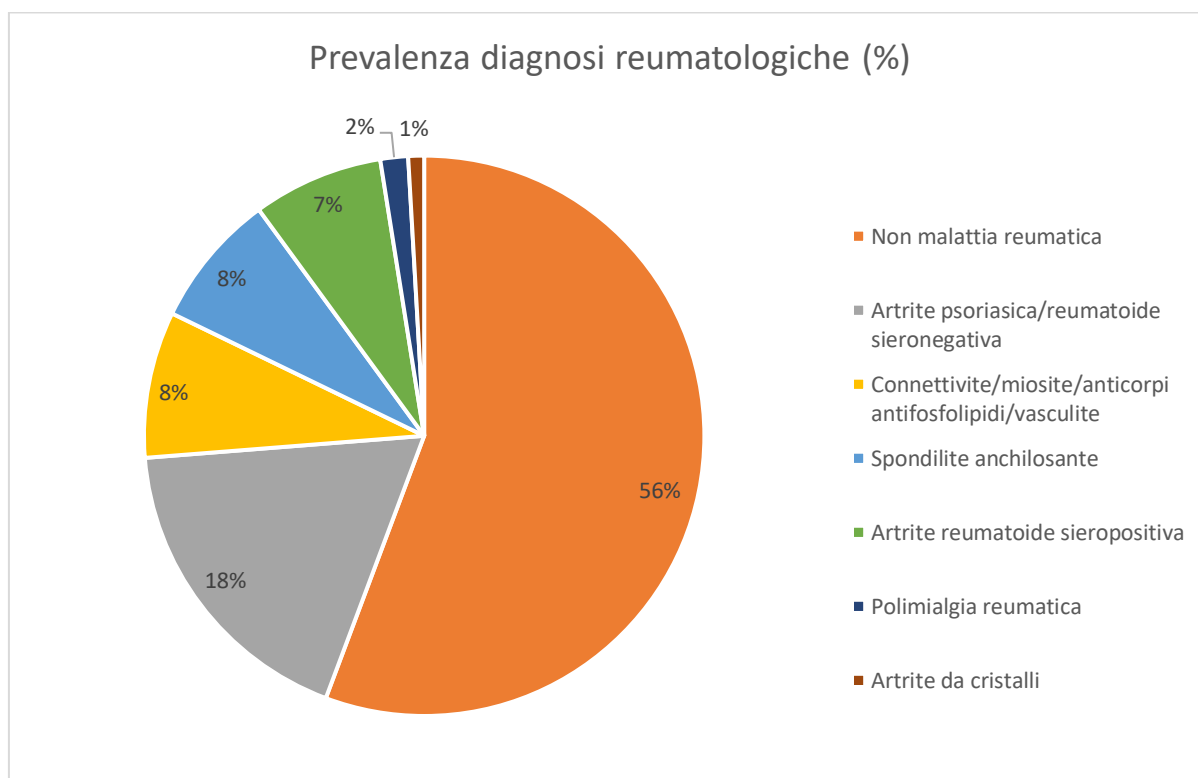


Figura B10. Prevalenza percentuale di patologia reumatologica su 435 pazienti.

Nella **Tabella B59** si riportano i principali fattori per il calcolo del rischio fratturativo tramite algoritmo FRAX, la familiarità per fratture e alcune caratteristiche dello stile di vita dei pazienti.

Tabella B59. Prevalenza di fattori di rischio OP, stile di vita in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.

Variabile	Patologia diagnosticata								Totale n. (%)
	Non malattia reumatica (243 pz)	AR+ (33 pz)	Connettivite (37 pz)	PMR (7 pz)	AP/AR- (77 pz)	SA (34 pz)	Artrite da cristalli (4 pz)		
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)		
Frattura pregressa da fragilità	su pz 435	105 (43,2%)	11 (33,3%)	16 (43,2%)	5 (71,4%)	23 (29,9%)	18 (52,9%)	3 (75%)	181 (41,6%)
Familiarità frattura anca	su pz 435	20 (8,2%)	1 (3%)	4 (10,8%)	1 (14,3%)	13 (16,9%)	8 (23,5%)	0	47 (10,8%)
Fumatore	su pz 435	35 (14,4%)	6 (18,2%)	1 (2,7%)	1 (14,3%)	20 (26%)	13 (38,2%)	0	76 (17,5%)
Steroidi	su pz 435	33 (13,6%)	27 (81,8%)	29 (78,4%)	6 (85,7%)	28 (36,4%)	0	2 (50%)	125 (28,7%)
Alcolici (>3UA/die)	su pz 435	8 (3,3%)	0	2 (5,4%)	1 (14,3%)	2 (2,6%)	0	0	13 (3%)
Contenuto di calcio della dieta adeguato	su pz 409	173 (76,5%)	25 (75,8%)	27 (73%)	5 (71,4%)	44 (64,7%)	16 (47,1%)	1 (25%)	291 (71,1%)
Stile di vita attivo	su pz 416	186 (80,2%)	16 (48,5%)	23 (62,2%)	1 (14,3%)	48 (70,6%)	23 (67,6%)	2 (50%)	299 (72%)
Attività fisica di almeno 30 minuti/die	su pz 416	117 (50,2%)	1 (3%)	7 (18,9%)	0	19 (27,9%)	8 (23,5%)	0	152 (36,5%)

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Nella successiva **Tabella B60** si riportano le prevalenze di fratture da fragilità ossea ed il numero di fattori di rischio per osteoporosi. Nella figura B11 si mostra una rappresentazione grafica del numero di fattori di rischio per OP nei principali gruppi di pazienti.

Tabella B60. Prevalenza fratture da fragilità e fattori di rischio per OP in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.

Variabile		Non malattia reumatica (243 pz)	AR+ (33 pz)	Connettiviti (37 pz)	PMR (7 pz)	AP/AR- (77 pz)	SA (34 pz)	Artrite da cristalli (4 pz)	Totale
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	
Frattura pregressa da fragilità	su 435 pz	105 (43,2%)	11 (33,3%)	16 (43,2%)	5 (71,4%)	23 (29,9%)	18 (52,9%)	3 (75%)	181 (41,6%)
Frattura vertebrale	su 420 pz	89 (37,9%)	9 (27,3%)	13 (35,1%)	4 (57,1%)	13 (18,6%)	18 (52,9%)	2 (50%)	148 (35,2%)
Frattura di femore	su 420 pz	7 (3%)	4 (12,1%)	3 (8,1%)	1 (14,3%)	3 (4,3%)	1 (2,9%)	1 (25%)	20 (4,8%)
Altre fratture da fragilità	su 420 pz	39 (16,6%)	1 (3%)	5 (13,5%)	0	4 (5,7%)	1 (2,9%)	1 (25%)	51 (12,1%)
N° fattori di rischio OP	Nessun fattore di rischio	67 (27,6%)	0	0	0	0	0	0	67 (15,4%)
	1 fattore di rischio	135 (55,6%)	6 (18,2%)	6 (16,2%)	1 (14,3%)	52 (67,5%)	32 (94,1%)	1 (25%)	233 (53,6%)
	2 fattori di rischio	29 (11,9%)	15 (45,5%)	18 (48,6%)	1 (14,3%)	14 (18,2%)	1 (2,9%)	1 (25%)	79 (18,2%)
	3 o più fattori di rischio	12 (4,9%)	12 (36,4%)	13 (35,1%)	5 (71,4%)	11 (14,3%)	1 (2,9%)	2 (50%)	56 (12,9%)

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$

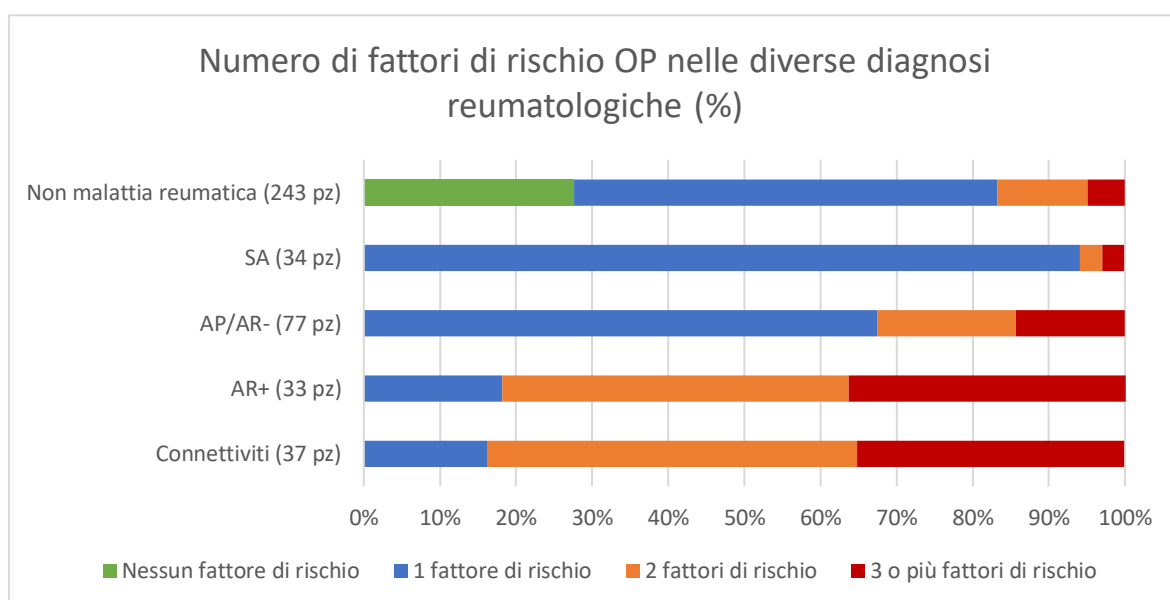


Figura B11. Numero fattori di rischio per osteoporosi nelle principali malattie reumatiche.

Nelle successive **Tabella B61** e **Tabella B62** si riportano la prevalenza di alterazioni dello stato di salute ossea, ipovitaminosi D, assunzione di terapia per l'osteoporosi ed altre caratteristiche di patologia reumatica.

Tabella B61. Prevalenza di diversi dati clinici e densitometrici in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.

Variabile		Non malattia reumatica	AR+ (33 pz)	Connettivi (37 pz)	PMR	AP/AR- (77 pz)	SA	Artrite da cristalli (4 pz)	Totale
		(243 pz)			(7 pz)		(34 pz)		
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)
Stato di salute ossea	T-score ≥ -1	32 (13,2%)	0	3 (8,1%)	1 (14,3%)	15 (19,5%)	6 (17,6%)	0	57 (13,1%)
	T-score ≥ -1 & ipovitaminosi D	5 (2,1%)	2 (6,1%)	1 (2,7%)	0	8 (10,4%)	2 (5,9%)	0	18 (4,1%)
	-2,5 < T-score < -1	60 (24,7%)	5 (15,2%)	8 (21,6%)	1 (14,3%)	25 (32,5%)	7 (20,6%)	1 (25%)	107 (24,6%)
	T-score $\leq -2,5$	49 (20,2%)	15 (45,5%)	9 (24,3%)	0	9 (11,7%)	1 (2,9%)	0	83 (19,1%)
	T-score $\leq -2,5$ & fratture da fragilità	97 (39,9%)	11 (33,3%)	16 (43,2%)	5 (71,4%)	20 (26%)	18 (52,9%)	3 (75%)	170 (39,1%)
Vitamina D su 196 pz	Diminuita	40 (41,2%)	6 (75%)	7 (50%)	3 (75%)	24 (54,5%)	13 (46,4%)	1 (100%)	94 (48%)
Terapia per Osteoporosi su 279 pz	Assunta	93 (58,5%)	21 (65,6%)	20 (57,1%)	3 (42,9%)	11 (31,4%)	2 (28,6%)	3 (75%)	153 (54,8%)
Ipogonadismo su 337 pz	Ipogonadismo presente	34 (16,2%)	0	3 (8,1%)	1 (14,3%)	1 (2,6%)	0	0	39 (11,6%)
SMI su 106 pz	SMI diminuito	13 (37,1%)	2 (66,7%)	0	1 (50%)	4 (11,1%)	2 (7,7%)	0	22 (20,8%)

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$

Tabella B62. Caratteristiche di malattia reumatologica in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.

Variabile	Non malattia reumatica (243 pz)		AR+ (33 pz)	Connettiviti (37 pz)	PMR (7 pz)	AP/AR- (77 pz)	SA (34 pz)	Artrite da cristalli (4 pz)	Totale
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)
HLAB27 su 89 pz	0	0	0	0	0	22 (59,5%)	28 (90,3%)	0	50 (56,2%)
Sindesmofiti su 121 pz	0	0	0	0	0	8 (21,6%)	24 (88,9%)	0	32 (37,6%)
Artrite periferica su 185 pz	0	32 (100%)	15 (46,9%)	3 (60%)	39 (61,9%)	5 (14,7%)	2 (100%)	96 (51,9%)	
Uso cronico di FANS su 184 pz	4 (23,5%)	8 (25,8%)	6 (18,8%)	0	28 (44,4%)	21 (61,8%)	1 (50%)	68 (37%)	

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$

Nelle successive **Tabella B63, B64 e B65** si riportano il confronto delle medie delle variabili continue nei gruppi più numerosi di malattia reumatica.

Tabella B63. Dati biodemografici e caratteristiche di malattia reumatica su 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.

Variabile	Non malattia reumatica (243 pz)		AR+ (33 pz)		Connettiviti (37 pz)		AP/AR- (77 pz)		SA (34 pz)	
	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX
Età (anni) su 435 pz	61** _a \pm 15	20 / 87	71** _b \pm 9	44 / 87	64** _{a,b} \pm 15	30 / 88	55** _c \pm 18	20 / 87	51** _c \pm 14	28 / 82
BMI (Kg/m ²) su 362 pz	26 _a \pm 4	18 / 48	33 _a \pm 45	16 / 277	25 _a \pm 4	17 / 33	26 _a \pm 4	19 / 42	27 _a \pm 5	18 / 41
CCI (punti) su 413 pz	3 _{a,b} \pm 3	0 / 11	5** _a \pm 2	2 / 8	4** _a \pm 2	0 / 8	3** _b \pm 2	0 / 11	2** _{b,c} \pm 1	1 / 6
CCI time survival 10 anni (%) su 413 pz	61* _a \pm 37	0 / 98	42* _b \pm 31	0 / 90	43* _b \pm 37	0 / 98	72** _{a,c} \pm 32	0 / 98	80** _c \pm 24	2 / 96
VASpain su 185 pz	3 _{a,b} \pm 3	0 / 9	4* _a \pm 3	0 / 8	2* _b \pm 2	0 / 7	3 _{a,b} \pm 2	0 / 10	3 _{a,b} \pm 2	0 / 8
Durata malattia (mesi) su 182 pz	0 _a	0	126** _b \pm 95	2 / 324	107** _b \pm 105	0 / 504	100** _b \pm 96	2 / 564	155** _b \pm 105	1 / 366

Nota: i valori nella stessa riga che non condividono lo stesso indice sono diversi con $p < 0,05$ nel test di eguaglianza bilaterali per medie colonna. Le celle senza indice non sono incluse nel test. I test presumono varianze uguali. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni. Si segnala il livello di significatività, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

Tabella B64. Dati densitometrici e FRAX su 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.

Variabile	Non malattia reumatica (243 pz)		AR+ (33 pz)		Connettiviti (37 pz)		AP/AR- (77 pz)		SA (34 pz)	
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX
T-score vertebrale su 414 pz	-1,5* _a ± 2	-6 / 4	-1,7* _a ± 1	-4 / 2	-1,8** _a ± 1	-6 / 1	-1,0 _{a,b} ± 1	-4 / 4	-,6** _b ± 2	-3 / 4
T-score femorale totale su 344 pz	-,7** _a ± 1	-4 / 2	-1,8** _b ± 1	-3 / 1	-1,6** _{b,c} ± 1	-4 / 2	-,7** _a ± 1	-3 / 2	-,9* _{a,c} ± 1	-3 / 1
T-score femorale collo su 418 pz	-1,6** _a ± 1	-4 / 2	-2,0** _a ± 1	-3 / 0	-2,0** _a ± 1	-4 / 1	-1,1** _b ± 1	-4 / 2	-1,1** _b ± 1	-3 / 1
FRAX RFM su 399 pz	7,8** _a ± 6	2 / 39	15,2** _b ± 7	4 / 30	13,8** _b ± 8	2 / 39	8,3** _a ± 8	2 / 49	6,4** _a ± 5	2 / 22
FRAX RFF su 399 pz	3,4** _a ± 4	0 / 29	7,9** _b ± 5	1 / 16	7,2** _b ± 6	0 / 30	3,5** _a ± 6	0 / 42	2,1** _a ± 3	0 / 13
SMI (kg/m ²) su 106 pz	7,8 _a ± 1	6 / 11	7,2 _a ± 0	7 / 8	9,0 _a ± 1	8 / 10	8,4 _a ± 1	6 / 11	8,5 _a ± 1	6 / 11

Nota: i valori nella stessa riga che non condividono lo stesso indice sono diversi con $p < ,05$ nel test di eguaglianza bilaterali per medie colonna. Le celle senza indice non sono incluse nel test. I test presumono varianze uguali. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni. Si segnala il livello di significatività, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

Tabella B65. Esami ematochimici su 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.

Variabile	Non malattia reumatica (243 pz)		AR+ (33 pz)		Connettiviti (37 pz)		AP/AR- (77 pz)		SA (34 pz)	
	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX	M ± DS	MIN / MAX
25OH vitamina D (ng/ml) su 196 pz	30,2 _a ± 13	6 / 94	32,7 _a ± 26	10 / 90	33,1 _a ± 18	5 / 76	28,6 _a ± 12	5 / 63	31,6 _a ± 16	7 / 62
PTH (pg/ml) su 128 pz	59,3 ^{**} _a ± 24	23 / 120	51,0 _{a,b} ± 37	17 / 121	75,9 ^{**} _a ± 37	40 / 132	36,2 ^{**} _b ± 19	12 / 99	37,3 ^{**} _{b,c} ± 15	15 / 74
Calcio sierico (mg/dl) su 64 pz	9,5 _a ± 0	9 / 11	9,2 _a ± 0	9 / 10	9,2 _a ± 1	8 / 10	9,5 _a ± 0	9 / 10	9,3 ¹ ± 0	9 / 9
VES (mm/h) su 102 pz	8,6 [*] _a ± 11	2 / 40	28,2 _{a,b} ± 35	6 / 97	36,7 [*] _b ± 36	2 / 120	15,5 [*] _a ± 20	1 / 120	15,3 [*] _a ± 13	1 / 54
PCR (mg/l) su 111 pz	1,2 _a ± 1	0 / 3	16,3 _a ± 10	1 / 32	20,5 _a ± 25	1 / 60	10,3 _a ± 22	0 / 113	5,1 _a ± 8	0 / 33
Testosterone totale sierico (ug/l) su 44 pz	5,0 _a ± 1	3 / 7	3,9 _a ± 2	1 / 7	3,6 _a ± 1	1 / 5	4,5 _a ± 2	2 / 7	2,6 ¹ ± 0	3 / 3

Nota: i valori nella stessa riga che non condividono lo stesso indice sono diversi con $p < ,05$ nel test di eguaglianza bilaterali per medie colonna. Le celle senza indice non sono incluse nel test. I test presumono varianze uguali. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni. ¹ tale dato non utilizzato nei confronti in quanto la somma dei pesi del caso è inferiore a due. Si segnala il livello di significatività, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$.

Si rappresenta nella successiva Figura B12 un grafico del confronto delle medie dei valori di PTH nei diversi gruppi di pazienti.

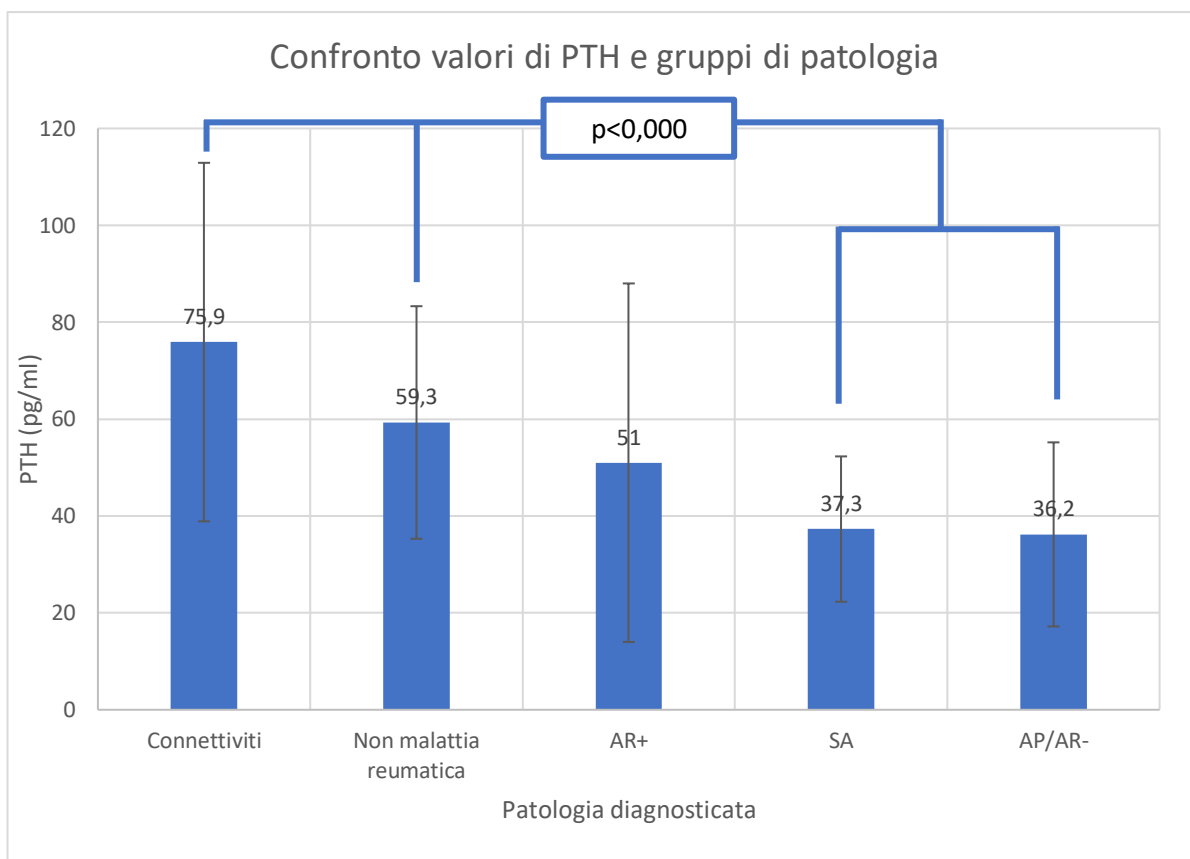


Figura B12. Confronto tra valori di PTH nei diversi gruppi di malattia reumatica e non.

Nella seguente **Tabella B66** vediamo riportato l'esito dell'analisi tra l'indicazione ad eseguire il dosaggio del testosterone totale ed approfondimenti nell'ipotesi di ipogonadismo secondo le linee guida (presenza di osteoporosi o fratture da fragilità, terapia steroidea cronica) e l'effettiva disponibilità dell'esame nella documentazione disponibile.

Tabella B66. Confronto tra prevalenza di soggetti con indicazione ad eseguire approfondimenti endocrinologici sessuali maschili e dosaggio di testosterone totale sierico in 185 pazienti reumatologici di cui risultavano disponibili esami ematochimici.

		Dosaggio TT Non indicato (50 pz – 27%)	Dosaggio TT Indicato (135 pz – 73%)	Totale (185 pz – 100%)	P
		n. (%)	n. (%)	n. (%)	χ^2 di Pearson
Dosaggio TT	Non disponibile	50 (100%)	104 (77%)	154 (83%)	0,000*
	Effettuato	0	31 (23%)	31 (17%)	

La statistica χ^2 viene considerata significativa per valori di $p < 0,05$.

Nella successiva **Tabella B67** si raggruppano gli esiti del confronto tra pazienti suddivisi in base alla massa muscolare calcolata tramite l'indice SMI, considerando valori normali per $SMI \geq 7,26$ kg/m² e diminuito per valori inferiori.

Tabella B67. Confronto valori densitometrici su 106 pazienti raggruppati in base a SMI normale o diminuito.

	SMI normale (84 pz)		SMI diminuito (22 pz)		P
	M \pm DS	MIN / MAX	M \pm DS	MIN / MAX	T di Student
Età (anni) su 106 pz	46,29 \pm 14	21 / 77	49,77 \pm 18	20 / 80	
BMI (Kg/m ²) su 106 pz	27,47 \pm 3,89	20,29 / 40,76	23,23 \pm 3,22	17,93 / 27,8	0,000*
T-score vertebrale su 104 pz	-0,29 \pm 1,5834	-3,9 / 3,9	-1,36 \pm 1,2068	-3,8 / 0,7	0,005*
T-score femorale totale su 99 pz	-0,18 \pm 0,9447	-2,2 / 2,1	-0,74 \pm 0,8959	-2,6 / 1,4	0,021*
T-score femorale collo su 103 pz	-0,58 \pm 0,9804	-2,6 / 1,6	-1,51 \pm 0,6617	-3 / -0,5	0,000*
SMI (kg/m ²) su 106 pz	8,59 \pm 0,8044	7,28 / 10,85	6,74 \pm 0,3792	5,86 / 7,21	0,000*
CCI (points) su 102 pz	1,53 \pm 1	0 / 5	2,29 \pm 2	0 / 7	0,034*
CCI time survival 10 anni (%) su 102 pz	88,67 \pm 16	21 / 98	73,67 \pm 36	0 / 98	0,006*

I risultati sono basati su test bilaterali presumendo varianze uguali, si considera il livello di significatività 0,05. I test vengono adattati per tutti i confronti pairwise in una riga utilizzando la correzione di Bonferroni.

4 B.9 CORRELAZIONI TRA DUE VARIABILI

Indici di flogosi

Nelle successive Figura B13 e Figura B14 sono riportate le rappresentazioni grafiche con rette di regressione tra valori di PCR e T score femorale totale e collo, risultate correlate all'analisi bivariata.

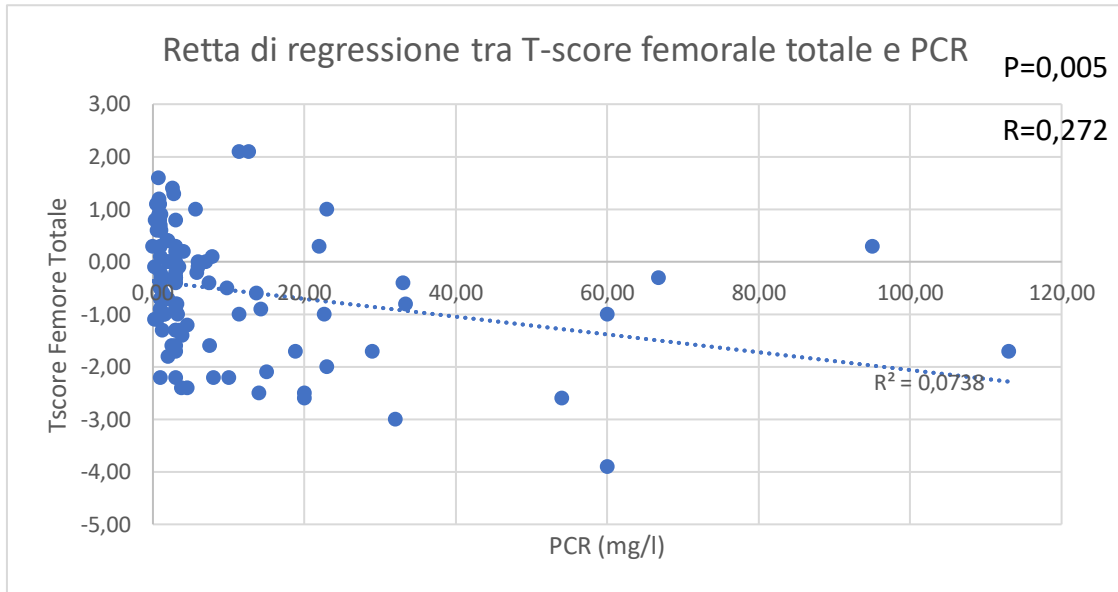


Figura B13. Correlazione tra T-score femorale totale e PCR.

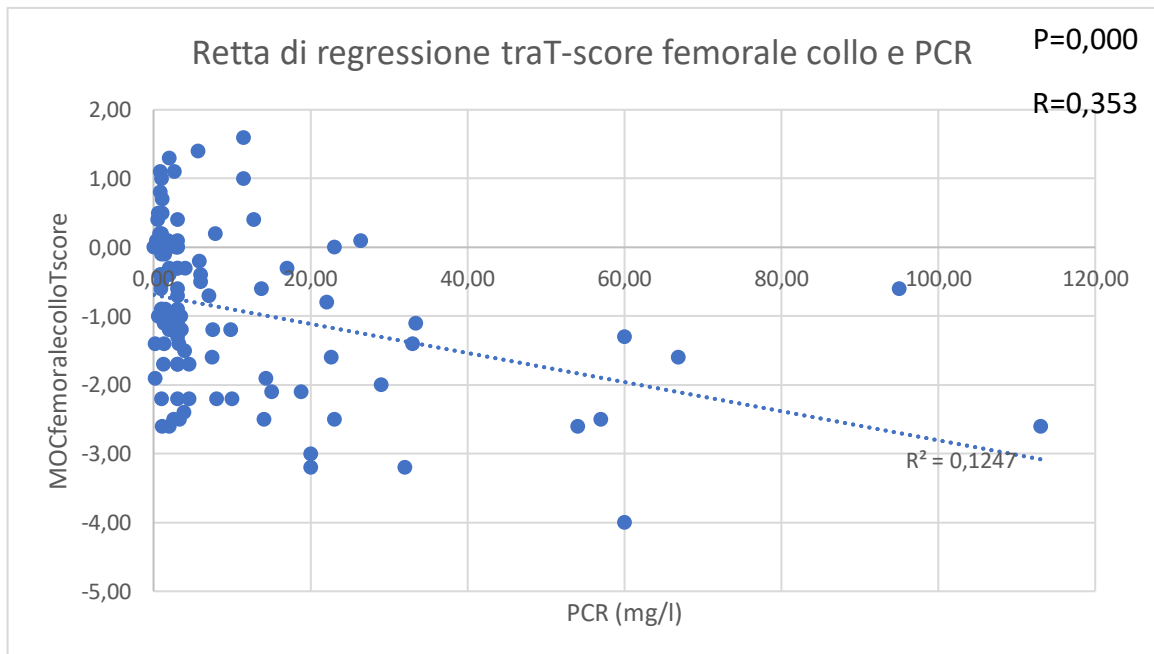


Figura B14. Correlazione tra T-score femorale collo e PCR.

Nelle seguenti figure si visualizzano le relazioni significative tra VES, come rappresentante dello stato di flogosi sistemica, ed alcune variabili. Nella Figura B15 si evidenzia la relazione tra VES e testosterone sierico totale. Non si evidenziano significatività tra PCR e testosterone totale sierico, di cui non viene riportata l'analisi.

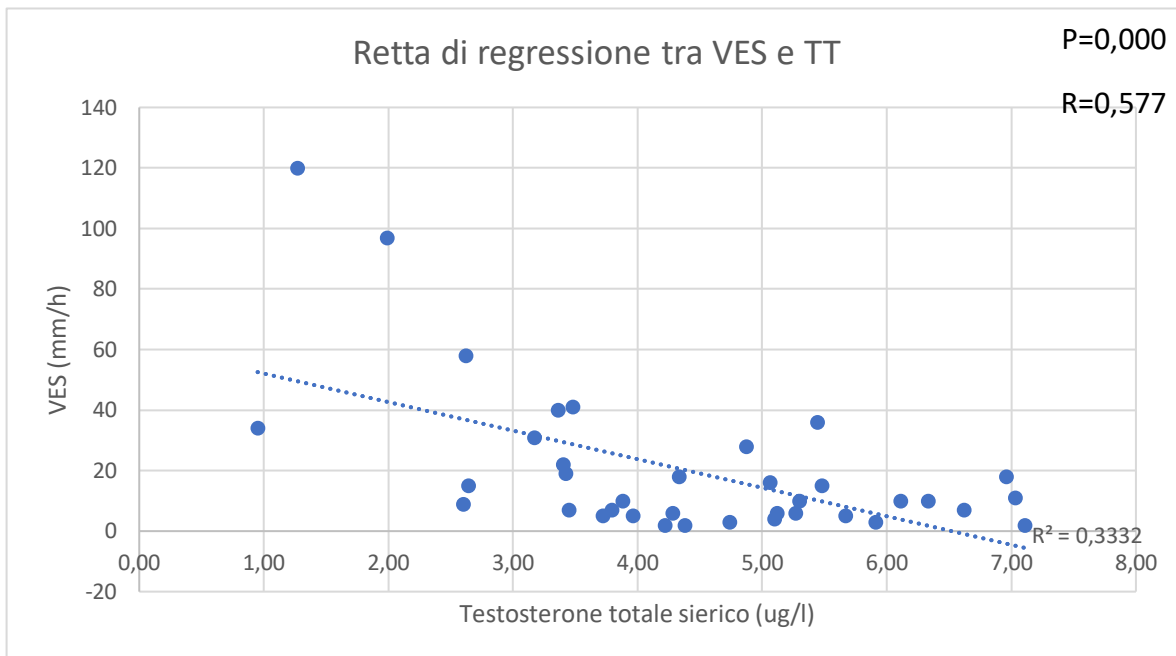


Figura B15. Correlazione tra velocità di eritrosedimentazione e testosterone totale.

Nella seguente Figura B16 si mostra la relazione tra valori di VES e PTH.

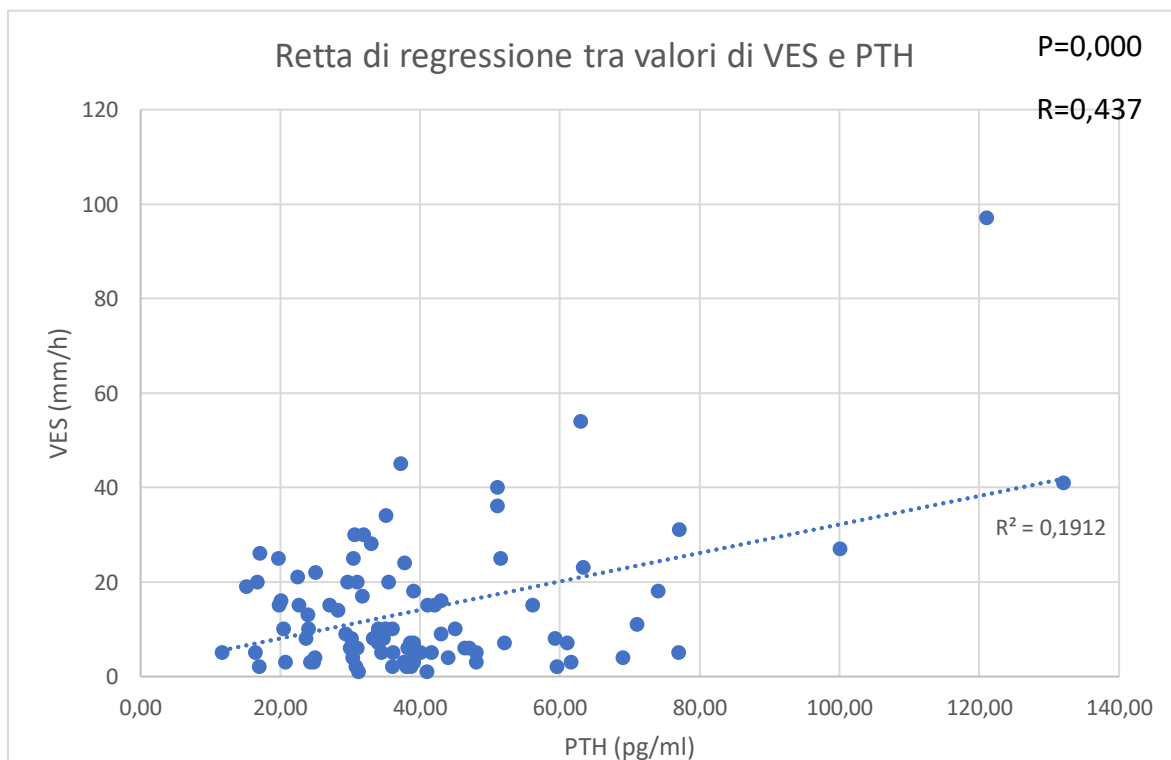


Figura B16. Correlazione tra velocità di eritrosedimentazione e paratormone.

Testosterone totale

Nelle seguenti Figura B17 e Figura B18 si rappresentano le correlazioni tra testosterone totale e T score femorale (totale e collo).

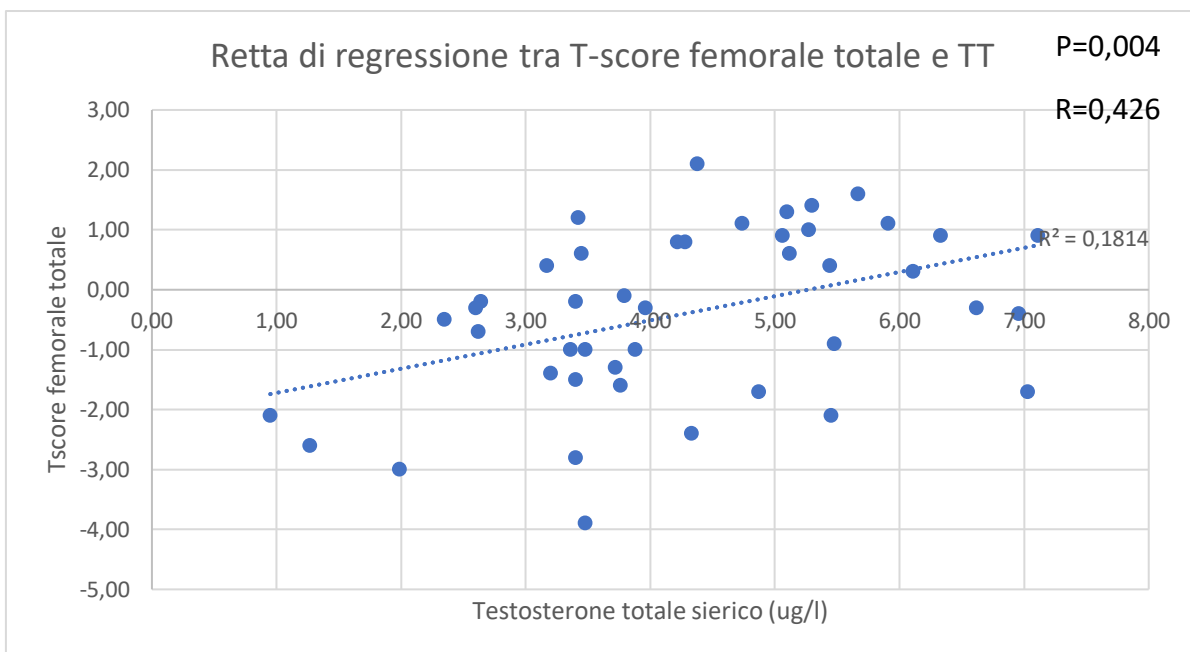


Figura B17. Correlazione tra T-score femorale e testosterone totale.

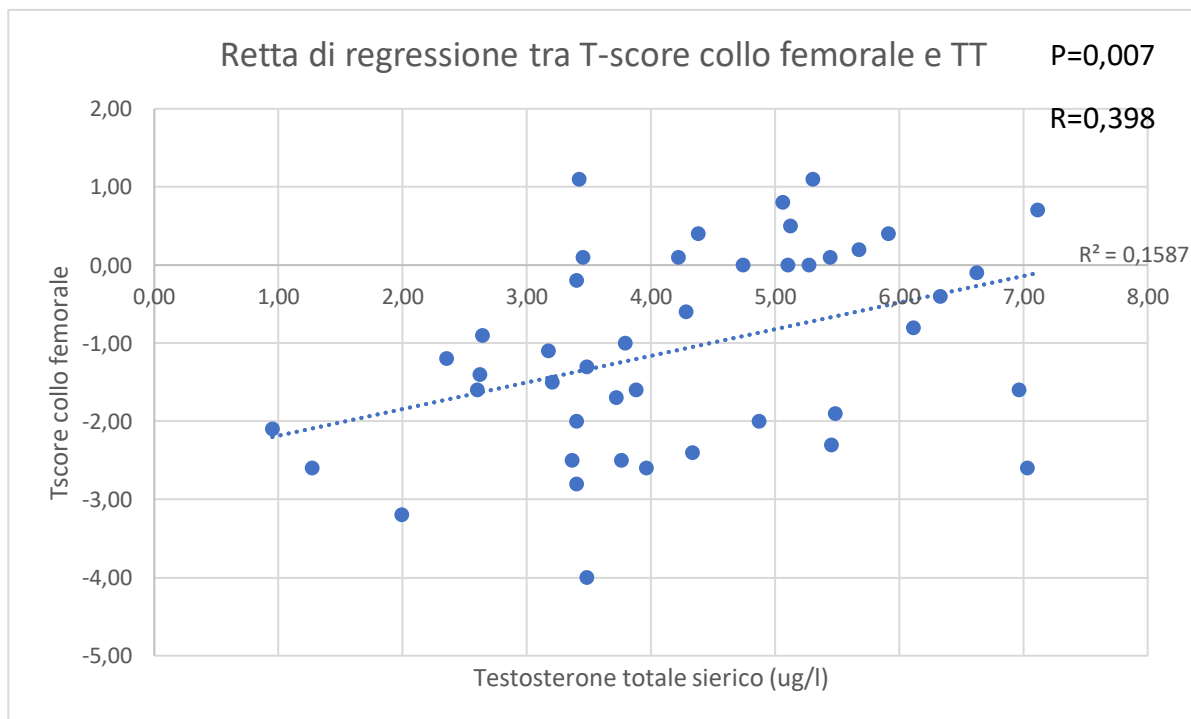


Figura B18. Correlazione tra T-score collo femorale e testosterone totale.

Nella seguente Figura B19 si evidenzia la relazione tra il rischio di fratture maggiori a 10 anni e testosterone totale sierico. Una simile relazione è presente anche con FRAX RFF.

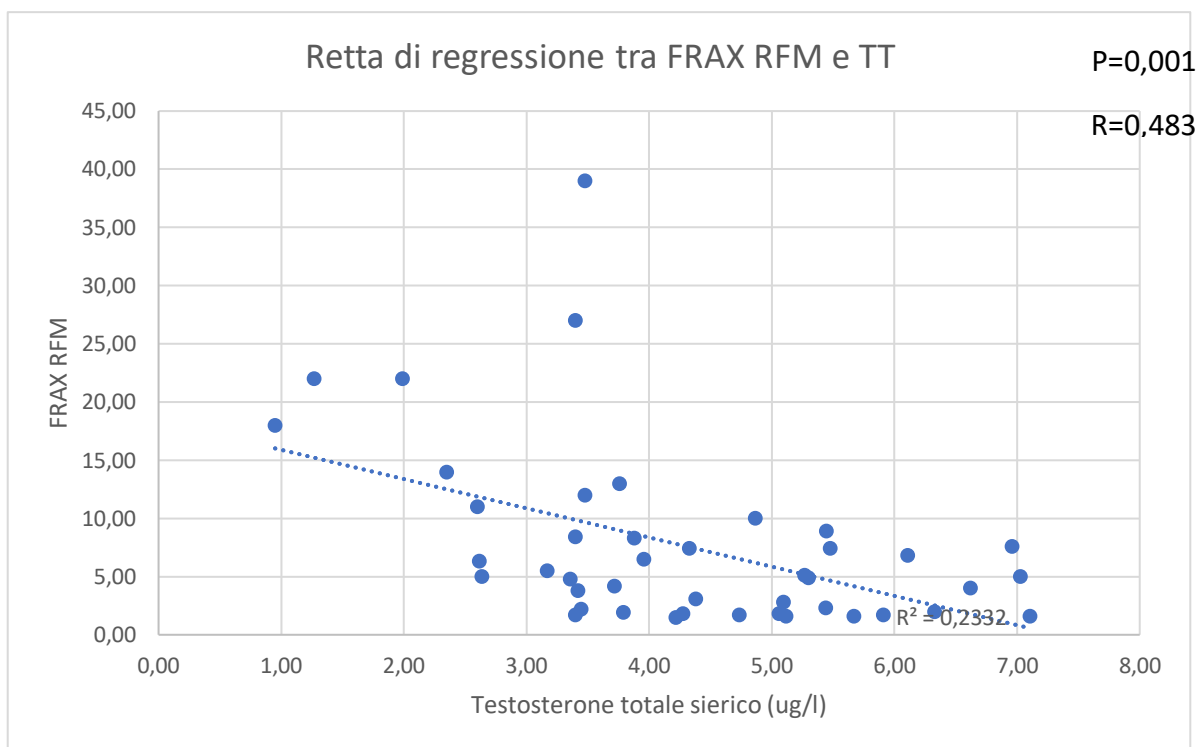


Figura B19. Correlazione tra rischio di frattura maggiore a 10 anni e testosterone totale.

Nella Figura B20 si riporta la correlazione stimata tra valori di PTH e testosterone totale sierico.

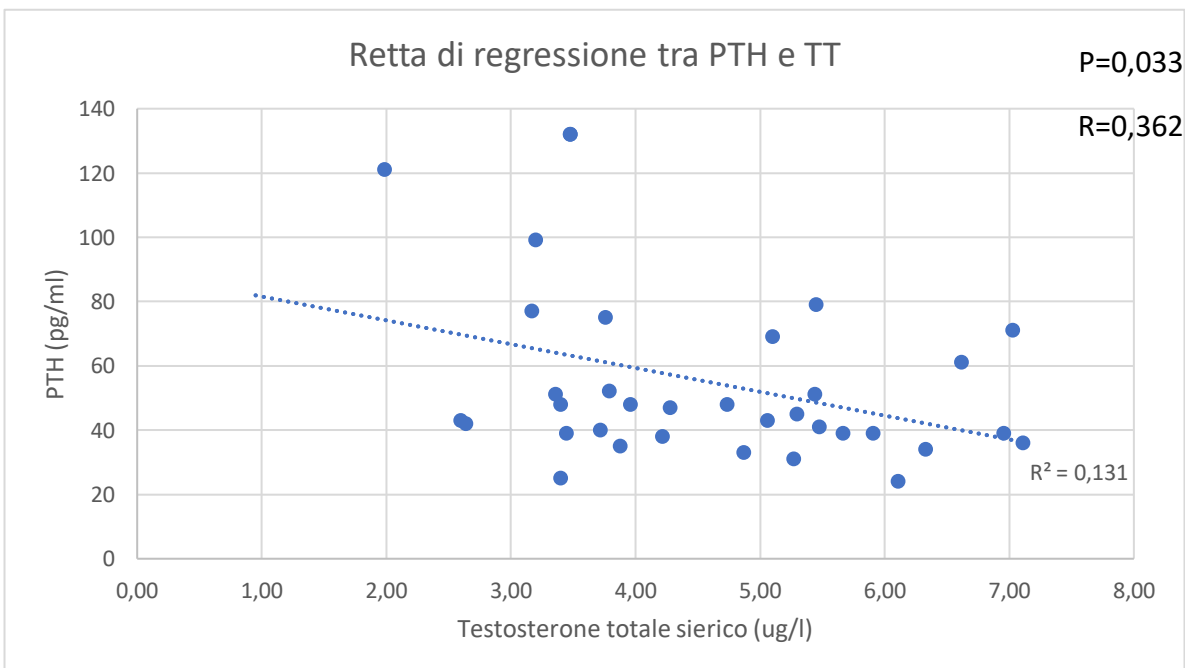


Figura B20. Correlazione tra valori di paratormone e testosterone totale

Skeletal Muscle Index

In Figura B21 e Figura B22 si rappresentano le rette di regressione tra T-score femorale totale, densità minerale ossea e skeletal muscle index. Si segnala il raggiungimento di significatività statistica anche tra SMI e gli altri parametri densitometrici nei diversi distretti, qui non riportati.

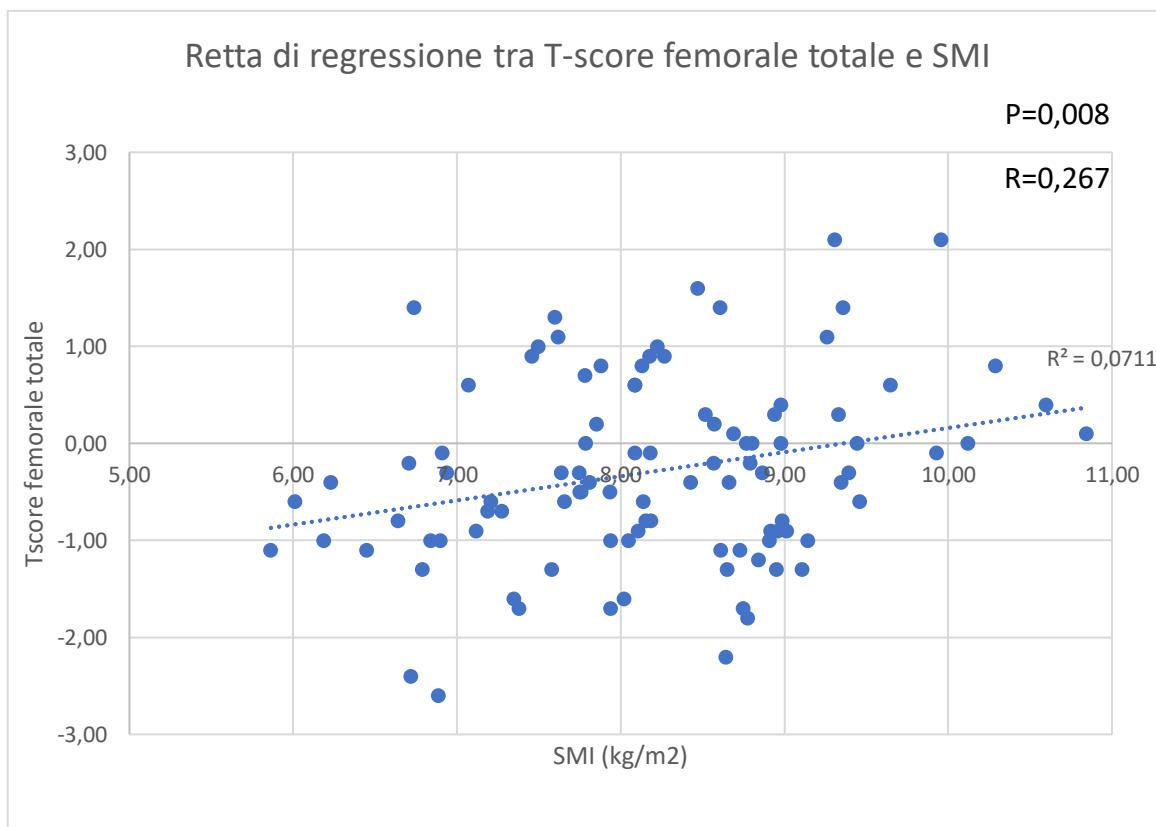


Figura B21. Correlazione tra T-score femorale totale e Skeletal Muscle Index.

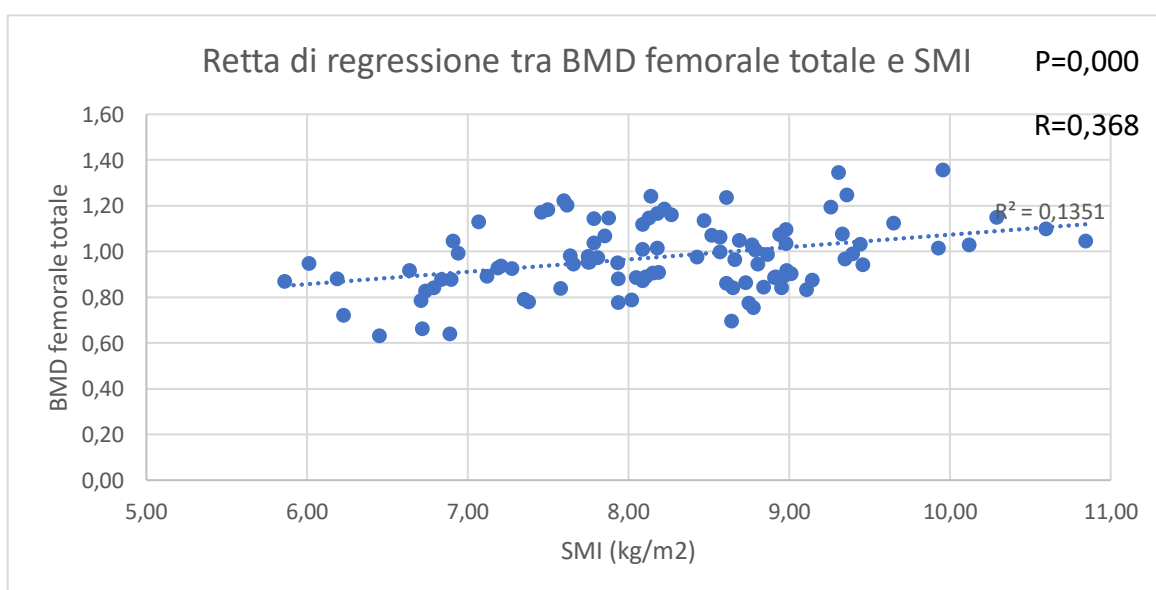


Figura B22. Correlazione tra BMD femorale totale e Skeletal Muscle Index.

Capitolo 5 - Discussione

Questo progetto è nato dall'ipotesi di differenze di genere nelle manifestazioni e nella gravità delle malattie reumatiche. Tutto ciò è stato successivamente confermato e divenuto di grande interesse durante la pandemia da SARS-CoV2 data l'evidente diversità di manifestazioni cliniche nei soggetti di sesso maschile e femminile.

FASE TRASVERSALE STUDIO PILOTA (A)

Il progetto PRISMA nella sua fase trasversale è stato avviato come studio pilota su un limitato numero di soggetti che effettuavano una prima visita reumatologica. Classificando i soggetti sulla base della diagnosi di malattia reumatica flogistica o meno si voleva indagare l'eventuale presenza di forme di ipogonadismo e/o osteoporosi già nelle fasi iniziali della malattia reumatica.

È stato esposto quanto siano complesse le relazioni tra sistema immunitario ed equilibri ormonali. È riportato in letteratura come livelli più bassi di testosterone possano essere legati allo sviluppo di malattia reumatologica e ne risultino addirittura predittivi (116) ed è stato confermato dallo studio della fase retrospettiva il legame tra patologia flogistica e riduzione dei valori di testosterone. Non è noto come intervengano le terapie in tale articolato meccanismo, ed è da segnalare che l'efficacia dei farmaci nella popolazione esaminata, anche dimostrata dalla normalizzazione degli indici di flogosi, potrebbe aver influito sugli equilibri ormonali, data la complessità d'azione di corticosteroidi e farmaci antireumatici modificanti il decorso della malattia.

5 A.1 QUESTIONARI QUALITÀ DI VITA

L'utilizzo di questionari è risultato utile durante lo studio per valutare sintomi aspecifici riferiti dai pazienti. Alcuni di loro inoltre, durante la compilazione dei questionari di qualità della vita si mostravano in difficoltà nella compilazione, ed esponevano al medico presente che essa è nettamente migliorata dopo l'inizio delle terapie farmacologiche, facendo spontaneamente un confronto con la propria situazione precedente l'avvio della terapia e portando quindi in qualche caso, a una verosimile migliore valutazione della qualità di vita dovuta agli effetti benefici evidenziati. Probabilmente a ciò è dovuto il riscontro, visibile dagli esiti della **Tabella A9** di un'aumentata salute mentale dei pazienti del gruppo 2 rispetto a quelli del gruppo 1 e al resto della popolazione italiana al questionario SF-36.

Anche se gli esiti medi e mediani di tali questionari sulla popolazione esaminata non evidenziano delle lampanti differenze con quella italiana, è interessante comunque valutare il numero di pazienti con diminuiti valori di salute mentale e vitalità. È stata riscontrata una relazione tra ridotti risultati di MH (salute mentale) o VT (vitalità) e le scale predittive di depressione, dando credito ad un utilizzo di SF-36 come questionario di screening anche per tale patologia. In soggetti giovani, in Svezia, utilizzando valori pari a 48 per MH e 40 per VT, si sarebbero ottenuti dei criteri per eseguire successivamente una valutazione clinica nell'ipotesi di un concomitante disturbo depressivo (166). Utilizzando questi limiti si sono identificati fra i soggetti reclutati per lo studio un totale di cinque pazienti con una contemporanea riduzione di uno dei due indici, per cui potrebbero essere utili ulteriori approfondimenti. Tutti i soggetti con ridotta VT inoltre sono risultati sospetti

per ipogonadismo ed uno di questi ha ottenuto valori diminuiti anche nella scala MH. Utilizzando invece quest'ultima si riscontrano altri 3 soggetti che dovrebbero effettuare degli approfondimenti nell'ipotesi di depressione, anche in questo caso sono risultati tutti e tre affetti da una possibile forma di iniziale ipogonadismo. Utilizzando invece l'indice composito Mental Composite Scale (MCS), Elliott *et all.* hanno approfondito, proprio in pazienti affetti da dolore cronico, il valore predittivo positivo per una nuova diagnosi di depressione, con la capacità di distinguerla nella sua gravità in base all'esito dello score (167). Utilizzando gli stessi valori si identificano quindi le seguenti categorie: pazienti con depressione maggiore per risultati di $MCS \leq 34,1$ e depressione minore o assente per $MCS \leq 47,6$. Impiegando tali soglie nella popolazione del Progetto Prisma si confermano due soggetti già rilevati con le precedenti analisi, con possibile ipogonadismo e sospetta depressione maggiore. Nel gruppo della depressione minore o assente risultano invece ulteriori sei soggetti, di cui 5 dal gruppo 1, e due soggetti affetti da ipogonadismo. Anche la scala AMS presenterebbe dei legami con diagnosi di ansia e depressione, riportando valori più elevati del questionario nei soggetti affetti da queste patologie (168).

5 A.2 QUESTIONARIO AMS

Lo screening nell'ipotesi di ipogonadismo effettuato con il questionario AMS non appare performante nei soggetti reclutati dallo studio, dato il riscontro di test risultato con due falsi negativi e cinque falsi positivi, come riportato in **Tabella A25**. Probabilmente ciò potrebbe derivare dalla larga presenza di sintomatologia dolorosa articolare nella popolazione esaminata, presente anche per cause degenerative ed infiammatorie. È da segnalare tuttavia come tali questionari, sebbene di uso comune negli ambulatori endocrinologici, a volte non risulterebbero sensibili e specifici nella diagnosi di ipogonadismo maschile, per cui si rende sempre necessario un approfondimento clinico ed ematochimico nel sospetto di una diagnosi di deficit androgenico (169). Come è stato già evidenziato l'ipogonadismo maschile risulta spesso sotto diagnosticato e sotto studiato, anche per quanto riguarda l'epidemiologia (170).

5 A.3 IPOGONADISMO, PERCHÉ IN AMBULATORIO REUMATOLOGICO?

Ritornando ai soggetti con sospetto ipogonadismo, fra i tre motivi di valutazione reumatologica (artralgie, sintomi costituzionali, alterazioni laboratoristiche) chi era ipogonadico veniva per artralgie nel 58% dei casi. Uno studio in letteratura avrebbe evidenziato come la stimolazione nocicettiva in soggetti con minore testosterone sierico porti ad una incrementata sensazione dolorosa, rispetto a soggetti con livelli incrementati, oltre ad una maggiore attività di corteccia cingolata anteriore perigenuale e orbitofrontale, responsabili delle emozioni negative di tale esperienza (171). In letteratura è noto inoltre un legame tra lo stato di ipogonadismo ed un peggior andamento degli score SF-36, in particolare per quanto riguarda la vitalità (172).

5 A.4 STATO DI FLOGOSI SISTEMICA

Nei soggetti con malattia infiammatoria sistemica, oltre alle differenze significative per quanto riguarda l'emocromo (con aumentati globuli bianchi) e gli aumentati indici di flogosi, è interessante notare il calo dei livelli di albumina. Esso potrebbe derivare

dall'aumentato stato di flogosi sistemica, data la dimostrata correlazione inversa tra valori di flogosi e livelli di albumina (173). In letteratura inoltre sono riportati degli studi interessanti riguardanti i livelli di albumina in pazienti con malattie reumatiche infiammatorie, mostrando relazioni ad esempio con l'attività di malattia o il rischio aumentato di osteoporosi (174,175).

5 A.5 TRABECULAR BONE SCORE

È interessante notare poi anche la significativa differenza tra i due gruppi del Trabecular Bone Score (TBS), con valori peggiori riscontrati in soggetti affetti da malattia reumatologica infiammatoria, suggestivi di un quadro di degradata microarchitettura ossea (**Tabella A14**). Tale indice che come già discusso si caratterizza per essere un fattore indipendente nel calcolo del rischio fratturativo rispetto alla densità minerale ossea, è stato utilizzato in letteratura per mettere a confronto la qualità dell'osso in donne affette da lupus, evidenziando una differenza significativa rispetto a controlli sani (176). Dati di letteratura evidenziano delle correlazioni, notate anche in Prisma, tra tale indice e BMD (177), la velocità di eritrosedimentazione, in soggetti affetti da spondilite anchilosante (178), ed addirittura con il tessuto adiposo viscerale stimato (Est VAT mass) (179). Studi in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali confermano una stretta relazione tra i parametri di composizione corporea indaganti il tessuto adiposo e la salute ossea (180).

5 A.6 CONFRONTO FREQUENZE EVIDENZIATE E FREQUENZE ATTESE

Nelle tabelle del capitolo 4 A.5 sono riportati gli esiti del calcolo delle frequenze di alterazioni densitometriche e SMI nei soggetti esaminati. Risulta interessante effettuare un confronto dei valori di frequenza ottenuta con la prevalenza attesa segnalata in letteratura.

Partendo nell'analisi dalla **Tabella A18**, riportante gli esiti della densitometria ossea, si osserva una frequenza di osteoporosi negli individui con età maggiore di 50 anni del 23%. Confrontandola con la prevalenza di osteoporosi stimata nella popolazione generale della stessa età in Italia nel 2019, del 6,9% (181), è interessante notare che la frequenza osservata è più di tre volte la prevalenza stimata nella popolazione italiana della stessa età nel 2019. Tale valore risulta sovrapponibile alla frequenza di osteoporosi stimata negli individui di sesso femminile, e mette in luce quanto, anche negli uomini, la problematica di osteoporosi sia diffusa, perlomeno nella popolazione afferita per eseguire visite specialistiche reumatologiche. Secondo alcuni studi, circa il 90% dei soggetti di sesso maschile affetti da osteoporosi non verrebbe indagato per tale patologia (182).

Soffermandoci sulla **Tabella A19** invece, dove è riportato il dato della frequenza di possibile ipogonadismo negli individui con età maggiore di 45 anni reclutati nello studio, risultante essere del 35,3%, è interessante notare come essa sia sovrapponibile alla prevalenza di ipogonadismo riscontrata nei maschi afferiti agli ambulatori di prima valutazione medica negli USA, segnalata essere del 38,7% in letteratura (183).

Nella **Tabella A20** è visibile l'esito calcolato della prevalenza di diminuito SMI come stima della massa muscolare in sospetta sarcopenia negli individui di età superiore a 60 anni,

risultato essere del 33%. Secondo studi di metanalisi riportati in letteratura la prevalenza attesa di sarcopenia negli individui di sesso maschile di pari età è del 10% (184). Abbiamo evidenziato in questa prima parte dello studio come tale alterazione sia stata riscontrata solamente all'interno del gruppo dei pazienti reumatologici (**Tabella A23**), in modo specifico in due soggetti affetti da artrite reumatoide e in uno affetto da polimialgia reumatica. La presenza di sarcopenia in pazienti affetti da malattia reumatica sarebbe un risultato noto ipotizzato legato alla infiammazione cronica e all'elevata attività di malattia tipiche di patologie come l'artrite reumatoide (185). È stata effettuata una metanalisi che ha approfondito il legame tra indici di flogosi e presenza di sarcopenia, evidenziando come essa sia strettamente correlata con i livelli sierici di proteina C reattiva (186). Uno studio ha evidenziato inoltre cronici incrementati livelli di TNF α e IL6 alla base del declino della massa muscolare e della forza riscontrati in soggetti anziani (187), suggerendo un profondo legame dello stato di flogosi con tali condizioni. Studi di metanalisi nell'artrite reumatoide rivelano una prevalenza del 31% e lo stato di sarcopenia risulta legato ad alti indici di flogosi sistemici, sieropositività e maggiore durata di malattia (188). Approfondimenti di ricerca sulla stessa categoria di pazienti reumatologici hanno evidenziato inoltre che tale condizione correla con l'utilizzo cronico di steroide, ma non con altre terapie antireumatiche che risultano, anzi, protettive contro l'avvento di sarcopenia (189). La diagnosi di tale patologia è particolarmente importante in relazione alla sua prognosi, in quanto nei soggetti anziani è correlata ad un aumentato rischio di cadute di 3 volte superiore rispetto alla popolazione non sarcopenica (190), oltre ad un aumentato rischio di disabilità, ospedalizzazione (191) e morte per tutte le cause (192). Un riscontro interessante del nostro studio inoltre è quello della presenza di diminuita massa muscolare in pazienti con una recente diagnosi e non con lunga storia di malattia reumatologica ed in presenza di una negativizzazione degli indici di flogosi agli esami ematochimici. Tali evidenze forniscono un nuovo punto di vista sull'analisi della malattia del paziente. Considerando infatti la sospetta presenza di una forma iniziale di sarcopenia, a fronte di alterazioni solo lievi della clinica, esami ematochimici e strumentali, si potrebbe considerare un potenziamento della terapia farmacologica. Dati recenti di confronto tra le terapie antiassorbitive per l'osteoporosi, ad esempio, hanno evidenziato un vantaggio nei parametri di valutazione muscolare del denosumab, che può essere valutato come una terapia duplice per trattare l'osteoporosi e la sarcopenia, definite come un'unica entità o osteosarcopenia (193). I livelli di vitamina D sono stati largamente studiati in soggetti anziani, nell'ipotesi che vi sia una relazione con la salute muscolare e lo stato di sarcopenia (194), e si sarebbero dimostrati correlati con tale condizione proprio in soggetti di sesso maschile (195).

5 A.7 MUTAZIONI RECETTORE DEGLI ANDROGENI

Un risultato interessante dello studio risulta essere la rilevazione di due mutazioni all'analisi genetica del recettore degli androgeni. Esse sono particolarmente rare, come rappresentato dalla probabilità di tale gene di essere intollerante alla perdita di funzione (probability of being loss-of-function intolerant, pLI) (196) pari a 0,99 nel database delle

varianti nella popolazione generale gnomAD v2.1.1^{§§§}. Un recente studio su una popolazione italiana di 8224 soggetti maschi afferiti per infertilità di coppia ha evidenziato una prevalenza di varianti del 1,6% (197). La prima mutazione riscontrata, sebbene attualmente non abbia dimostrato un impatto sugli esami ematochimici del paziente, è una variante nota associata alla sindrome da insensibilità agli androgeni, ed avrebbe una frequenza stimata nella popolazione generale dello 0,001% (GnomAD_exome^{****}). La seconda, invece, è rilevata in un soggetto con BMI normale, in assenza di malattia reumatologica infiammatoria ma con numerose altre alterazioni, tra cui un ipogonadismo normogonadotropo, uno stato di osteoporosi, un deficit muscolare obiettivato da MMT8 ed il valore più basso di massa muscolare allo studio di composizione corporea e non risulta nota finora in letteratura. Futuri approfondimenti su questo caso clinico potrebbero portare in luce uno svantaggio di tale variante genetica data la ridotta tolleranza a mutazioni del recettore degli androgeni ed il quadro clinico complicato del paziente. La relativa aumentata frequenza di mutazioni nel campione studiato rispetto ai riscontri noti della letteratura potrebbe essere l'esito di una selezione dovuta alla sintomatologia artralgica che portava tali pazienti in ambulatorio reumatologico, ma saranno necessari studi per valutare tale ipotesi.

5 A.8 STATO DI SALUTE OSSEA E DIAGNOSI DI PATOLOGIA FLOGISTICA

Ponendo a confronto la frequenza di diagnosi di osteopenia e osteoporosi nei due gruppi in base alla presenza o meno di una patologia reumatologica infiammatoria, non si sono riscontrate differenze statistiche, come mostrato dalla **Tabella A21**. È notevole, comunque, un lieve calo di BMD, T score vertebrali e T score totale alla densitometria total body, che si avvicinano ma non raggiungono la significatività statistica. È noto dalla letteratura che pazienti affetti da malattie reumatiche presentano un maggior rischio di frattura ossea e minori valori di densità minerale ossea, ma la rilevanza clinica di questo dato spesso risulta ignorata (198). Studi hanno evidenziato che spesso a pazienti con nuova diagnosi di artrite reumatoide seguiti negli ambulatori reumatologici, nonostante la concomitante prescrizione di steroide per la terapia di tale malattia, non viene prescritta una densitometria né tantomeno consigliata una terapia antiassorbitiva, con una correlazione proprio con il sesso maschile del paziente (199). Oltre a ciò, una ulteriore informazione è comunque da considerare. I pazienti inseriti nel gruppo 1 infatti non sono "controlli sani" ma soggetti affetti da altre malattie, prima fra tutte l'osteoartrite. In letteratura proprio tra quest'ultima e l'osteoporosi sono emersi risultati a volte contraddittori. Studi di metanalisi non hanno evidenziato nessuna differenza di prevalenza di osteoporosi in tali soggetti, ma risulterebbe difficile accertare se in alcuni subset di pazienti vi sia una diversa frequenza (200). Tra i due pazienti affetti da osteoporosi riscontrati nel gruppo delle malattie reumatiche non infiammatorie uno risulta affetto da osteoartrite e l'altro da ipogonadismo normogonadotropo, noto fattori di rischio per osteoporosi.

^{§§§} https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000169083?dataset=gnomad_r2_1

^{****} https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs137852591#frequency_tab

5 A.9 L'OSTEOPOROSI PUÒ EVIDENZIARSI ANCHE IN SOGGETTI GIOVANI

È stato descritto il caso clinico di un giovane paziente con importante deficit di contenuto minerale osseo, con la difficoltà nell'interpretare i risultati diagnostici riguardo al rischio di frattura data la mancanza di algoritmi validati in soggetti di pari età. Studi in letteratura mostrano quanto quello del calo di BMD possa essere un problema anche in soggetti di età pediatrica affetti da malattie reumatologiche (201). Ciò mette in luce quanto sia da considerare ed indagare lo stato di salute osseo anche in tali individui, nei quali la malattia stessa e le terapie farmacologiche possono contribuire al degrado osseo, e vi sia necessità di approfondimento dell'andamento di queste alterazioni nel corso del tempo per intervenire nel modo più adeguato con la giusta proposta terapeutica.

5 A.10 STUDIO PILOTA PRISMA, CONCLUSIONE FASE TRASVERSALE

Abbiamo visto come questa analisi trasversale sui pazienti afferiti all'ambulatorio reumatologico abbia portato alcuni risultati interessanti, riassunti schematicamente nella pagina successiva.

Key Messages - Fase trasversale PRISMA

1. L'utilizzo di questionari in particolar modo sulla qualità di vita per analizzare sintomi aspecifici può essere utile. Lo screening di ipogonadismo tramite AMS è risultato poco sensibile e specifico sulla popolazione dell'ambulatorio reumatologico.

2. La presenza di artralgia o fatigue possono essere manifestazioni di ipogonadismo, per cui è importante considerare tale patologia in diagnosi differenziale in ambulatorio reumatologico.

3. L'analisi densitometrica con Trabecular Bone Score è utile per approfondire la microarchitettura ossea in pazienti reumatici, ed ha evidenziato alterazioni già in fasi precoci di malattia.

4. Si rileva una frequenza aumentata di osteoporosi (OP), ipogonadismo e deficit di massa muscolare rispetto all'atteso, segnalando quanto queste problematiche siano comuni anche nei soggetti di sesso maschile.

5. Sono state identificate mutazioni del recettore degli androgeni (evento rarissimo), con possibile correlazione con la sintomatologia artralgica per cui erano richiesti approfondimenti in ambulatorio reumatologico.

6. Si è rilevata una mutazione del recettore degli androgeni di significato non noto in letteratura e possibilmente patogenetico in relazione al riscontro di OP ed ipogonadismo nel paziente.

7. L'osteoporosi coinvolge anche soggetti in cui di primo impatto non verrebbe ricercata, come individui di sesso maschile o molto giovani.

8. Soggetti affetti da artrite reumatoide sieropositiva hanno evidenziato una diminuita massa muscolare stimata tramite SMI, indicando la necessità di indagare un possibile stato di sarcopenia.

9. Il quadro osteomuscolare deteriorato in alcuni individui già nelle fasi iniziali di malattia reumatica evidenziano la necessità di approfondimenti clinici precoci ed approfondimenti sperimentali riguardo la genesi.

STUDIO RETROSPETTIVO (B)

Per condurre una valutazione della tematica da un diverso punto di vista rispetto alla fase trasversale è stata rilevata l'effettiva prevalenza di osteoporosi ed eventuali patologie associate come ipogonadismo o deficit di massa muscolare nei soggetti di sesso maschile afferiti al servizio di densitometria ossea presso gli Spedali Civili di Brescia, centro di riferimento di III° livello. Tramite lo studio dei dati anamnestici disponibili e la divisione dei pazienti sulla base della diagnosi di una patologia infiammatoria cronica o meno, si voleva comprendere se vi fossero legami tra tali patologie e le eventuali alterazioni densitometriche presenti. Sono stati quindi ottenute le scansioni effettuate nel periodo di tempo segnalato, incrociando tali dati con l'esecuzione di visita reumatologica o fisiatrica, da cui ottenere informazioni cliniche più approfondite e le terapie farmacologiche consigliate.

5 B.1 OSTEOPOROSI & FRATTURE OSSEE

Tra i soggetti studiati in questa fase si nota una larga prevalenza di osteoporosi, in diversi casi conclamata con fratture da fragilità, come evidenziato dalla **Tabella B29**. Considerando infatti i soggetti con più di 50 anni circa il 65% ha un T-score $\leq -2,5$, nel 44% anche fratture da fragilità. Anche soggetti giovani non sono esenti dalla problematica, considerato che tra chi ha un'età minore di 50 anni si rileva nel 22% dei casi uno Z-score inferiore al range atteso per età, con, nella stessa percentuale, già presenza di fratture da fragilità. Questi riscontri di prevalenza da un lato mettono in luce quanto l'osteoporosi maschile sia una problematica comune nella pratica clinica e dall'altro quanto spesso la diagnosi sia tardiva solo dopo il riscontro di complicazioni come l'esordio di una frattura da fragilità (riscontrata in questa casistica nel 42% dei pazienti esaminati). Nella **Tabella B45** sono riportati nello specifico la sede (femore, vertebra o altre localizzazioni) di frattura ossea da fragilità riscontrata nei soggetti analizzati. In uno studio di popolazione generale è stato rilevato che la prevalenza di fratture vertebrali da fragilità in individui di sesso maschile in Europa sia del 12%, sebbene con differenze geografiche nei diversi paesi (202). Le fratture vertebrali sono tra i tipi di frattura da fragilità più comuni, oltre ad essere riscontrate spesso in assenza di una clinica significativa o essere sottodiagnosticate (203). Nella popolazione esaminata è stata riscontrata la presenza di una frattura vertebrale da fragilità nel 35% dei casi. L'elevato numero di fratture vertebrali riscontrate è stato classificato in base alla sede vertebrale, creando il grafico visibile in Figura B9. Le sedi più note di fratture vertebrali da fragilità in osteoporosi segnalate in letteratura risultano essere le vertebre medio-dorsali (D7-D8) e quelle della giunzione dorsolombare (D12-L1) (204). Nella casistica studiata risulta nettamente prevalente la sede della giunzione toraco-lombare (in particolare D12).

Suddividendo i pazienti reclutati in gruppi sulla base della diagnosi di malattia infiammatoria, osservando la **Tabella B34**, è possibile notare una differenza significativa nei valori densitometrici di T-score femorale totale nei soggetti affetti da malattia infiammatoria. Si osserverebbe inoltre un apparente controsenso, con valori incrementati di densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale in soggetti caratterizzati da malattia infiammatoria sistemica. Ciò potrebbe essere dovuto alla presenza nel gruppo di soggetti reumatologici di pazienti con manifestazioni spondiloartriche ed in particolare

sindesmofitiche (**Tabella B62**), causanti l'aumentata mineralizzazione ossea di tale distretto. Un'altra considerazione da fare è la quota rilevante di soggetti con diagnosi di ipogonadismo anamnestico all'interno del gruppo delle patologie non infiammatorie (**Tabella B58**). È verosimile che vi possa essere l'influenza di pazienti affetti da tale patologia a rendere il confronto un po' impari tra i gruppi con e senza malattia infiammatoria sistemica. Analizzando la casistica dopo aver rimosso gli individui affetti da ipogonadismo in entrambi i gruppi (vedasi **Tabella B35**) si mantiene la differenza statisticamente significativa dei valori di T-score femorale totale, con valori più bassi di tale dato in soggetti affetti da malattia infiammatoria, ma non si rilevano ulteriori differenze riguardo ai parametri e/o la sede d'indagine della densitometria a vantaggio per l'uno o l'altro gruppo (**Tabella B35**). Eventuali confronti con un gruppo di controllo di soggetti sani e tra gruppi omogenei di diverse patologie non flogistiche potranno essere utili in future rielaborazioni del progetto per rilevare e quantificare differenze significative nei dati densitometrici tra i diversi fattori di rischio per osteoporosi secondaria.

Risulta noto in letteratura quanto lo stato osseo sia peggiore in soggetti affetti da malattia infiammatoria sistemica. Tale riscontro risulta essere l'esito di numerosi meccanismi correlati tra di loro che, tramite un circolo vizioso, potenziano il proprio effetto nocivo. Nel presente studio sono state evidenziate alcune deboli correlazioni tra i livelli di PCR ed i valori di T-score femorale in tutte le sue sedi (vedasi Figura B13 e Figura B14). Tali esiti sono la conferma dell'effetto negativo di uno stato flogistico sistemico cronico sullo stato osseo, definito dai suoi valori di densità minerale. In letteratura vi sono interessanti riscontri riguardo all'effetto diretto delle cellule infiammatorie sul rimodellamento osseo (205), dello stato di sedentarietà e di terapie come quella steroidea (206). Un avanzamento importante nello studio dell'origine infiammatoria delle patologie ossee è stato il riscontro del coinvolgimento delle citochine pro-infiammatorie nella osteoclastogenesi (207), come l'effetto dato dal legando del recettore attivatore del fattore nucleare κ B (RANKL), responsabile della formazione di osteoclasti, della loro attivazione e aumentata sopravvivenza (208–210). Alcuni studi ipotizzano un ruolo da protagonista delle cellule infiammatorie, in particolare dei linfociti T attivati, tramite la secrezione del RANKL e TNF α , alla base dell'aumentata perdita ossea (211,212). Si inizierebbe a parlare quindi di "Immunoporosi", per rendere più evidente l'azione delle cellule del sistema immunitario, che risulterebbero inoltre essere lo strumento tramite il quale agiscono ormoni sessuali come gli estrogeni. È stato dimostrato infatti nei topi che l'ovariectomia causa perdita di massa ossea tramite il mancato controllo esercitato dagli estrogeni sulla proliferazione delle cellule linfocitarie T (211). Denosumab, uno dei farmaci cardine della terapia antiosteoporotica è un anticorpo monoclonale contro il ligando di RANK, ed agisce con un interessante meccanismo molecolare bloccando tale via indispensabile per la maturazione, attivazione e funzione degli osteoclasti, portando un'importante efficacia nel trattamento dell'osteoporosi, ma anche in ambito oncologico nella prevenzione della perdita ossea legata a terapie oncologiche e nella formazione di metastasi (213).

5 B.2 OSTEOPOROSI PRIMITIVA, SECONDARIA E STILE DI VITA

In letteratura è segnalato che una causa di osteoporosi secondaria è riscontrabile in una percentuale variabile tra 40-64% dei pazienti in presenza di una frattura da fragilità ossea (214–216). A volte risulta correlabile a stili di vita, come l'abitudine tabagica, l'assunzione di alcolici, la vita sedentaria (217–219). La regolare attività fisica ha una efficacia nel ridurre il rischio di fratture in uomini anziani (220). Nella popolazione analizzata si osservano differenze significative riguardo allo stile di vita tra soggetti suddivisi sulla base della presenza o meno di patologia infiammatoria sistemica, con una maggiore prevalenza di stile di vita attivo ed attività fisica quotidiana tra gli individui senza diagnosi di malattia flogistica, come rappresentato nella **Tabella B42**. Questo potrebbe essere dovuto alla larga presenza di uomini affetti da malattia infiammatoria articolare, che potrebbero essere pertanto limitati nell'esecuzione di attività fisica. Non si sono riscontrati tra i due gruppi differenze significative nella prevalenza di massa corporea ridotta, noto fattore predisponente ad osteoporosi nell'uomo e nella donna (221), con rappresentazione degli esiti nella **Tabella B43**. Come evidenziato dalla **Tabella B38** tra gli individui affetti da osteoporosi non era rilevabile una causa di osteoporosi secondaria nel 16% dei casi, portando alla diagnosi di osteoporosi primitiva. Nella **Tabella B40** è riportata la classifica dei più comuni fattori di rischio per osteoporosi secondaria nei soggetti esaminati, evidenziando in testa la presenza di una malattia reumatica. È interessante notare come tale prevalenza di alcuni fattori di rischio cambi a seconda dell'età esaminata. Se in soggetti con età minore di 50 anni sono nettamente prevalenti le diagnosi di malattia reumatica ed ipogonadismo, invece nei soggetti più anziani vi sono una parte di osteoporosi primitiva e una diversificazione delle diverse cause, pur mantenendo una grande importanza anche la presenza di una malattia reumatologica, come rappresentato nella **Tabella B38**. Spesso, in soggetti con età maggiore di 50 anni, si evidenzia la somma di diversi fattori di rischio, rispetto alla popolazione più giovane (**Tabella B41**). Tale dato inoltre interessa anche il confronto tra soggetti con malattia infiammatoria sistemica, che risultano avere numerosi fattori di rischio (nel 22% dei casi 3 o più, **Tabella B45**) per malattia ossea. Un esempio pratico è dato dagli esiti di una patologia flogistica di lunga data, necessitante terapia steroidea protratta, e complicata dall'insorgenza di diabete, che porterebbe a minare lo stato di salute ossea per la presenza di ben 3 diversi fattori di rischio.

5 B.3 DIMINUITA MASSA MUSCOLARE RAPPRESENTATA DA SMI

Lo studio dello skeletal muscle index ha evidenziato valori ridotti di massa muscolare in circa il 21% dei casi studiati, su circa un centinaio di esami disponibili (**Tabella B32**). Nella casistica analizzata, suddividendo i pazienti in soggetti affetti o meno da malattia infiammatoria, non si sono riscontrate significative differenze. È doveroso segnalare tuttavia che il dato retrospettivo dell'esecuzione della densitometria con metodica total body, indispensabile per il calcolo dello SMI, può includere un bias di selezione. Tale metodica infatti viene utilizzata anche per lo studio ed il monitoraggio della massa muscolare in soggetti affetti da ipogonadismo, pertanto i pazienti di cui risultava disponibile l'esame nel gruppo di pazienti senza malattia infiammatoria, di fatto risultano per la maggior parte affetti da tale patologia, e ciò potrebbe essere all'origine della

mancata significatività con il gruppo di patologie infiammatorie. Raggruppando i pazienti sulla base dei valori di SMI, come evidenziato dalla **Tabella B67**, a fronte di una mancata differenza di età significativa tra i due gruppi, si riscontra quanto i soggetti con SMI diminuito siano caratterizzati da un BMI mediamente più basso e con un deficit di mineralizzazione ossea espresso dal T score rispetto ai restanti soggetti. Questi rilievi sono in linea con i riscontri in letteratura che ipotizzano un legame tra osteoporosi e sarcopenia, dove il deficit muscolare risulta associato a quello di mineralizzazione e struttura ossea (222), portando alla nuova definizione del concetto di osteosarcopenia (223). Un possibile ulteriore indizio di tale associazione possono essere le deboli correlazioni segnalate tra T-score femorale totale, BMD femorale e skeletal muscle index, visibili in Figura B21 e Figura B22.

5 B.4 FRAX & CHARLSON COMORBIDITY SCORE

L'utilizzo di score validati è di grande aiuto nella pratica clinica. L'ottica di trattare non tanto l'osteoporosi di per sé ma prevenire quelle che sono le sue complicanze, cioè le fratture da fragilità, è di fondamentale importanza. L'utilizzo dell'algoritmo FRAX sulla revisione della casistica retrospettiva evidenzia un incrementato rischio fratturativo in presenza di malattie infiammatorie croniche, come evidenziato dal grafico in Figura B7 e **Tabella B37**. È verosimile che numerosi fattori contribuiscano a determinare un aumentato rischio fratturativo stimato in questi soggetti, in primis l'utilizzo di terapia steroidea cronica e le diagnosi di patologia reumatica (**Tabella B36**). Un forte determinante del rischio fratturativo è l'età, come evidenziato dal riscontro di differenze significative tra pazienti suddivisi sulla base dell'età maggiore o minore di 50 anni (**Tabella B28** e **Tabella B31**). Non si osserva invece significatività statistica al confronto delle medie dei valori di FRAX tra soggetti affetti da osteoporosi primitiva e secondaria, come evidenziato in **Tabella B39**. Di grande interesse è l'utilizzo dello score di Charlson per calcolare l'impatto delle diverse comorbidità presenti in un paziente sulla sua aspettativa di vita (133). Il suo utilizzo per valutare l'anamnesi dei 435 pazienti studiati in questa revisione ha portato alcuni inaspettati spunti di riflessione. Osservando gli esiti della **Tabella B39** è visibile dai totali quanto infatti tutti i soggetti affetti da osteoporosi abbiano una percentuale di sopravvivenza media a 10 anni un po' ridotta (53%). A fronte di una mancata differenza significativa tra soggetti affetti o meno da malattia infiammatoria (**Tabella B47**), tale algoritmo la rileva considerando la classificazione in osteoporosi primitiva e secondaria, verosimilmente in relazione alle molteplici comorbidità presenti in pazienti con osteoporosi secondaria, che hanno una percentuale di sopravvivenza a 10 anni inferiore (49% vs 72%). È tuttavia da tenere presente che non esiste nel calcolo del Charlson Comorbidity Index una valutazione del rischio di morte associato alla presenza di fratture da fragilità, sebbene abbia mostrato un possibile utilizzo in soggetti affetti da frattura vertebrale da osteoporosi ed una concordanza con altri strumenti come American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA) score (224). A questo proposito non è noto se la differenza significativa nel numero medio di fratture vertebrali tra soggetti affetti da osteoporosi primitiva e secondaria (2,1 vs 1,4), possa avere un corrispettivo di aumentata mortalità, considerato il rischio di morte associato a fratture vertebrali da osteoporosi (225,226).

5 B. 5 ALTERAZIONI ENDOCRINOLOGICHE, TESTOSTERONE

È stato esposto quanto siano complesse le relazioni tra sistema immunitario ed equilibri ormonali. Abbiamo visto come livelli più bassi di testosterone possano essere legati allo sviluppo di malattia reumatologica e ne risultino addirittura predittivi (116). Studi retrospettivi di popolazione hanno evidenziato quanto una diagnosi di ipogonadismo non trattato sia accompagnata da un aumentato rischio di malattia reumatica infiammatoria (227).

Una delle peculiarità di questo studio è stato cercare delle relazioni tra stato flogistico sistemico, presenza di malattia reumatologica ed andamento del testosterone nei soggetti reclutati. L'analisi effettuata retrospettivamente ha raccolto i dati disponibili di numerosi pazienti. In prima battuta si evidenzia una aumentata prevalenza di ipogonadismo anamnestico in soggetti non affetti da malattia infiammatoria, come riportato nella **Tabella B32**. Tale risultato è sicuramente indicativo della quota di pazienti con ipogonadismo che effettuano una densitometria ossea come valutazione di monitoraggio ed approfondimento della malattia. A fronte di ciò tuttavia si riscontrano, sebbene su una ridotta casistica, dei valori medi più bassi di testosterone sierico totale, come rappresentato in **Tabella B33**, in soggetti affetti da malattia infiammatoria sistemica. Ciò appare compatibile con le note evidenze riportate in letteratura di livelli di testosterone sierico diminuiti in soggetti affetti da malattia reumatica. Una revisione della letteratura ha notato una disfunzione gonadica ed ipogonadismo in soggetti affetti da artrite reumatoide e lupus, con una difficoltà nel distinguere tra forme preesistenti come il Klinefelter o forme dovute all'infiammazione cronica e/o alla terapia farmacologica (228).

Nella casistica analizzata inoltre si è evidenziata una moderata correlazione inversa tra i valori di VES, indice aspecifico di infiammazione, e valori di testosterone sierico totale, come rappresentato nella Figura B15. Tale dato potrebbe essere la conferma del legame tra lo stato di flogosi sistemica cronica in alcuni pazienti e la produzione di testosterone. È interessante notare poi le moderate correlazioni riscontrate tra i livelli di tale ormone ed i valori di T-score, visibili in Figura B18 e Figura B17, compatibili con l'importante legame presente tra gli ormoni sessuali e lo stato di salute ossea. Sono noti in letteratura le relazioni tra bassi livelli di testosterone sierico totale e la diagnosi densitometrica di osteoporosi negli uomini (229), oltre che il benefico effetto sulla densità minerale ossea della terapia ormonale in individui con ipogonadismo (230). Uno studio in letteratura ha evidenziato come il testosterone libero calcolato risulta essere un modesto predittore indipendente di BMD soprattutto su siti densitometrici caratterizzati da osso corticale, in particolare il femore (231), ipotizzando un importante ruolo di tale ormone nella salute ossea. Considerando le differenze di genere è interessante notare come nella donna invece i livelli di testosterone sierico non avrebbero evidenziato significative correlazioni con la densità minerale ossea (232), suggerendo siano altri fattori ad avere un impatto maggiore. Un dato rassicurante si ottiene dal riscontro della debole relazione tra FRAX RFM e livelli di testosterone totale, con valori nella norma di testosterone per soggetti a basso rischio di frattura (Figura B19), per cui si potrebbe ricordare di eseguire approfondimenti dell'assetto ormonale in concomitanza con l'aumentato rischio fratturativo FRAX, considerato anche

che l'incidenza stimata di ipogonadismo in alcuni gruppi di pazienti sia particolarmente aumentato, coinvolgendo circa il 20% dei soggetti con fratture vertebrali da fragilità e addirittura il 50% dei pazienti più anziani con frattura di femore (233).

Ritornando alla prevalenza di ipogonadismo è rilevante come tale patologia dovrebbe essere maggiormente ricercata in soggetti affetti da malattia reumatica. È stato calcolato il numero di pazienti che dovrebbero essere indagati per tale malattia, secondo le attuali linee guida (ad esempio la presenza di osteoporosi, fratture da fragilità o la terapia steroidea cronica). Come visibile nella **Tabella B66** per 135 pazienti su 185 di cui risultano valutabili i dati ematochimici, cioè un 73% dei casi, vi è l'indicazione ad eseguire approfondimenti di natura endocrinologica nell'ipotesi di ipogonadismo. Confrontando inoltre tale percentuale con i valori ematochimici disponibili, risulta eseguito il dosaggio del testosterone solo nel 23% dei casi, portando a una possibile mancata diagnosi di tale patologia in numerosi pazienti affetti da malattia reumatica.

5 B.6 ALTERAZIONI ENDOCRINOLOGICHE, VITAMINA D & PARATORMONE

Sono note le influenze dell'effetto del paratormone e della vitamina D sulla salute ossea. Lo studio dei dosaggi della vitamina D non ha evidenziato significative differenze nei gruppi suddivisi sulla base della diagnosi di una malattia infiammatoria sistemica. In sua presenza si osserva solo un lieve incremento nella prevalenza di ipovitaminosi D (53% vs 41%, **Tabella B32**), sebbene in assenza di una significatività statistica e con livelli medi di vitamina D sovrapponibili tra i due gruppi (**Tabella B33**). Si nota una larga quota di prescrizione di supplementazione vitaminica D nella popolazione esaminata (93% dei soggetti, **Tabella B48**), oltre che una differenza significativa tra soggetti affetti o meno da patologia flogistica, con un lieve vantaggio dei primi (97% vs 90%).

Lo studio retrospettivo effettuato ha evidenziato globalmente valori di PTH inferiori in soggetti affetti da malattia infiammatoria sistemica a fronte di paragonabili livelli di vitamina D sierica, come evidenziato nella **Tabella B33**. Tale riscontro potrebbe essere l'effetto di numerose variabili. In primis è noto l'effetto di inibizione sul PTH della vitamina D (234). L'utilizzo regolare della supplementazione in soggetti affetti da malattie reumatiche, per i segnalati effetti benefici scheletrici ed extrascheletrici potrebbe aver influito, ma il riscontro di valori sovrapponibili al dosaggio ematochimico non supporta questa ipotesi. In letteratura sono riportati studi recenti su pazienti reumatologici di approfondimento dei valori di PTH, con riscontro di valori inferiori di tale ormone in soggetti affetti da artrite psoriasica, rispetto a quelli affetti da artrite reumatoide e soggetti sani (235). Effettivamente parte della casistica reumatologica analizzata risulta affetta da artrite psoriasica, sebbene combinata statisticamente con l'artrite reumatoide sieronegativa, come evidenziato dalla **Tabella B58** e dal grafico sottostante. Analizzando la **Tabella B65** risulta compatibile questa ipotesi, essendo significativamente più alti i valori di PTH in soggetti affetti da malattia non infiammatoria, artrite reumatoide e connettiviti rispetto ai gruppi di artrite psoriasica, reumatoide sieronegativa e spondilite anchilosante, come evidenziato dalla Figura B12. Tale riscontro potrebbe essere suggestivo per il differente tipo di coinvolgimento osseo nelle diverse patologie, ricordando ad esempio la

maggior neoapposizione ossea caratterizzante patologie come l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante. D'altro canto patologie come il lupus eritematoso sistemico e le vasculiti sistemiche potrebbero avere incrementati valori di PTH rispetto alle altre patologie come indice di coinvolgimento renale in malattia sistemica oltre che un effetto iatrogeno dovuto alle terapie.

Abbiamo già evidenziato come vi siano dei legami, per quanto complessi, tra livelli ormonali sessuali, mediatori dell'infiammazione - con l'ipotesi delle cellule infiammatorie esecutrici del danno a livello osseo, anche quello causato da forme di ipogonadismo (211) - ed il sistema endocrino PTH-vitamina D. In questo complesso meccanismo ormonale omeostatico è interessante inquadrare la debole correlazione riscontrata tra i livelli di PTH e testosterone sierico, rappresentata in Figura B20, e quella moderata tra PTH ed un indice di flogosi aspecifico come la VES, Figura B16. In letteratura, sebbene in una casistica selezionata di pazienti con uremia terminale, è stato dimostrato un effetto del PTH nella secrezione di ormoni sessuali, in particolare tramite una riduzione dei livelli di LH ed FSH (236), ed un interessante possibile punto di collegamento con il sistema WNT/betacatenina, noto per i molteplici effetti di stimolazione della osteogenesi, tra cui quello sulle cellule osteoblastiche (237), potrebbe essere il controllo di ormoni sessuali e PTH su sclerostina (238), inibitore nella neoformazione ossea (239). Finora in letteratura sono stati dedicati intensi sforzi per valutare una relazione tra vitamina D ed ormoni androgeni, con riscontri tuttavia contrastanti (240). È verosimile pensare che entrambi tali ormoni siano espressione di uno stato di salute peggiore quando diminuiti, condividendo simili fattori di rischio causanti una loro riduzione (241).

5 B.7 TERAPIE FARMACOLOGICHE

Tenendo presenti le limitazioni dell'essere risultati ricavati da una popolazione ottenuta dalla revisione analitica retrospettiva di pazienti ambulatoriali, risulta interessante ragionare sull'indicazione ad effettuare terapia antiosteoporotica e sulle effettive terapie farmacologiche proposte. Come segnalato nella **Tabella B50** vi è in questo campione una larga necessità di terapia farmacologica sia in prevenzione primaria, ad esempio in soggetti con terapia steroidea cronica, sia in prevenzione secondaria, in pazienti con effettiva presenza di fratture da fragilità ossea. Pazienti con patologia infiammatoria sistemica in particolare necessitano di una concomitante terapia per l'osteoporosi nel 76% dei casi, secondo questa casistica. Confrontando il dato della necessità di terapia farmacologica con quello della terapia effettivamente assunta si riscontra solo una parziale "copertura" terapeutica farmacologica nei pazienti che ne avrebbero la necessità, in questa casistica il 63%, con un ampio margine di pazienti (37%) non assunti la terapia (**Tabella B51**). Tale dato può derivare da numerose motivazioni, in parte già note e caratterizzate nei rapporti della International Osteoporosis Foundation (IOF). Si segnalano in particolare la bassa persistenza ed aderenza farmacologica (242), che, secondo una metanalisi, portano a non assumere la terapia antiosteoporotica prescritta da un terzo a metà dei pazienti (243). La differenza tra pazienti assunti e non assunti la terapia si definisce treatment-gap ed è stimata essere per gli individui di sesso maschile in Italia del 30%, con una media nei 27 paesi dell'unione europea del 59% (242).

Tutto ciò nonostante sia stata dimostrata l'importante sicurezza ed efficacia delle terapie antiosteoporotiche, in particolare dei bisfosfonati, di largo impiego nella maggioranza dei casi, che garantiscono una importante riduzione di eventi fratturativi maggiori con un number-needed-to-treat (NNT) inferiore ad esempio a terapie considerate generalmente molto efficaci come le statine, in prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori (244). Oltre al problema del treatment-gap è importante inoltre studiare quale sia la terapia più appropriata per ogni paziente, in un'ottica di medicina personalizzata. Sono visibili in **Tabella B52** le terapie utilizzate nella casistica raccolta. Il farmaco più comunemente usato risulta essere alendronato, sia globalmente che nei due gruppi. Si osservano delle differenze statisticamente significative riguardo l'utilizzo di denosumab prevalente nei pazienti in assenza di malattia infiammatoria e risedronato in presenza della suddetta. Data l'assenza di significatività tra il numero di fratture da fragilità nei due gruppi non è noto il motivo alla base di questa differenza. Vi sarebbero inoltre importanti spunti di utilizzo di denosumab in particolare in ambito reumatologico nella prevenzione del danno osseo erosivo in pazienti con artrite, in assenza di significativo peggioramento del rischio infettivo, anche in associazione a terapie biotecnologiche (245). Il discreto utilizzo di risedronato in pazienti con malattia infiammatoria sistemica potrebbe dipendere da un tentativo di proseguire con una terapia orale per l'osteoporosi in alternativa al classico alendronato. È doveroso segnalare comunque che secondo alcuni studi il tipo di danno endoscopico alla mucosa gastrica di risedronato ed alendronato risulta sovrapponibile (246), in altri sembrerebbe dimostrato un possibile più ridotto rischio di tossicità gastrointestinale per risedronato (247), a fronte tuttavia della necessità di maggiori studi controllati verso placebo che mettano a confronto le due terapie.

Può essere interessante ragionare sul criterio di rimborsabilità SSN delle terapie antiosteoporotiche espresso dalla Nuova Nota 79, calcolato per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il NNT per prevenire un evento fratturativo e le sue complicanze ragionevolmente accettabile, giustificando i rischi delle terapie ed il loro costo⁺⁺⁺⁺. È sicuramente utile oltre che necessaria la nota AIFA per la regolamentazione dell'accesso alle terapie per l'osteoporosi nel limitare l'utilizzo al di fuori dei criteri di prescrivibilità, oltre che nell'ottica di economia sanitaria per identificare i pazienti sui quali è consigliabile un investimento economico maggiore per il SSN, come l'utilizzo di farmaci anabolizzanti ossei. È visibile nella **Tabella B53** l'esito dell'applicazione dell'algoritmo di tale nota alla casistica oggetto di studio per rilevare i soggetti con indicazione ad eseguire terapia con anabolizzante osseo (teriparatide) in prima linea. Secondo le statistiche un 25% dei pazienti avrebbe diritto a questa terapia rimborsata dal SSN. Identificati questi pazienti risulta importante valutarne le caratteristiche. Essi, come mostrato in **Tabella B55**, risultano significativamente più anziani (età media 70 anni), con già numerose fratture vertebrali (numero medio 3 fratture), con peggiore contenuto minerale osseo espresso da

++++ Aggiornamento della Nota AIFA 79 di cui alla determina n. 446/2017 del 14 marzo 2017. (Determina n. DG/363/2022). Gazzetta Ufficiale n. 201 del 29.08.22, pag. 25. Nota 79 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)

BMD e T-score in tutti i distretti ed un aumentato rischio di frattura stimato tramite FRAX. Tuttavia questi pazienti risultano significativamente più comorbidi, con una sopravvivenza stimata a 10 anni tramite l'algoritmo di Charlson del 42%. Questo dato probabilmente può spiegare il perché tale terapia venga utilizzata in una minima parte della casistica, considerate le limitazioni di utilizzo in presenza di comorbidità severe, come ad esempio in pazienti con malattia neoplastica. È doveroso comunque sottolineare come l'identificazione della terapia più appropriata per il paziente debba essere effettuata scrupolosamente con un ragionamento clinico all'interno del rapporto di fiducia medico-paziente e non sulla base della semplice applicazione di un algoritmo terapeutico. Come abbiamo dimostrato infatti essa potrebbe portare alla selezione inappropriata di pazienti che per comorbidità, età ed aspettativa di vita potrebbero non giovarne. Tale terapia poi, oltre ad avere dei criteri di prescribibilità ed utilizzo più limitati rispetto alle restanti proposte terapeutiche per l'osteoporosi, prevedendo una somministrazione quotidiana tramite iniezione sottocute, può essere poco accettabile da alcuni pazienti, che quindi opterebbero per altre terapie meno impegnative dal punto di vista della posologia, come somministrazioni semestrali di denosumab, che di fatto in questa casistica risulta essere il maggiore sostituto terapeutico di teriparatide, come mostrato nella **Tabella B57**. Confrontando l'indicazione ad eseguire terapia con teriparatide con l'effettivo utilizzo di farmaci antiosteoporotici si rileva inoltre che una quota dei pazienti (24%, come mostrato nella **Tabella B56**) non sta effettuando nessuna terapia, malgrado il quadro di gravità segnalato. Da una revisione della casistica si evidenzia che tali pazienti proprio per le loro caratteristiche di comorbidità necessitano di ulteriori approfondimenti diagnostici prima di avviare una terapia farmacologica antiosteoporotica, che quindi di fatto risultava posticipata. A questo proposito si segnala, tra i diversi approfondimenti diagnostici che ritardavano l'avvio di una terapia per l'osteoporosi, in alcuni casi l'esclusione di una patologia oncoematologica o malattie controindicanti terapia anabolica ossea alla base del riscontro di frattura vertebrale, ed in altri casi specifici l'esecuzione di ortopantomica dentaria e una visita odontostomatologica prima dell'avvio di terapie farmacologiche antirassorbitive maggiori. Si segnala che sull'intera casistica raccolta è risultato in un solo caso una forma di sospetta osteonecrosi della mandibola. Essa era avvenuta successivamente a complicazioni di un intervento dentario in corso di terapia antirassorbitiva in un paziente con grave malattia reumatica e concomitante necessità di terapia immunosoppressiva sistemica ad alte dosi. Quella dell'osteonecrosi è una delle complicanze fortemente temuta, per quanto comunque un'evenienza rara in soggetti con sola osteoporosi, con una stima variabile tra lo 0,001% e 0,01% dei pazienti in terapia. Risulta più comune (1-15%) in pazienti oncologici pluricomorbidi effettuanti dosaggi elevati di farmaci antirassorbitivi per necessità di controllo di patologia neoplastica in sede ossea (248).

5 B.8 SPECIFICITÀ DELLE DIVERSE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE

Nel sottocapitolo 4 B.8 sono visibili e raggruppate in tabelle le caratteristiche concernenti le diagnosi di malattia reumatica. Si osserva una buona casistica in particolare delle diagnosi di artrite sieronegativa ed artrite psoriasica, nettamente prevalenti rispetto alle altre, e

sicuramente tra le forme di malattia reumatica più comuni negli ambulatori reumatologici. Vi sono un discreto numero di pazienti anche nei gruppi dell'artrite reumatoide sieropositiva ed in quello delle connettiviti. Balza all'occhio come siano poco rappresentate alcune altre categorie. Un esempio è l'artrite gottosa, che risulta essere molto comune sulla popolazione generale, con una prevalenza stimata globale nei paesi occidentali di 1-2% (249), quella calcolata per l'Italia dello 0,46% (250), ma probabilmente meno rappresentata negli ambulatori reumatologici anche per una gestione non specialistica della patologia. È da non dimenticare inoltre che per l'inclusione nello studio era necessario aver eseguito una densitometria ossea negli ultimi 12 mesi. Con tale considerazione in mente si potrebbe ipotizzare che è più facile ricordare la necessità di approfondimenti dello stato di salute osseo in soggetti affetti da artrite reumatoide o connettivite, noti fattori di rischio per l'osteoporosi, quanto piuttosto quelli affetti da una artrite da cristalli. A tal proposito è bene ricordare che in letteratura vi sono dei pareri discordanti riguardanti la relazione tra iperuricemia e BMD, che spesso derivano da studi su soggetti femminili o con popolazione mista. Se da un lato uno studio sulle donne con tale problematica avrebbe evidenziato un modesto incremento del rischio di frattura di femore (251), dall'altro le evidenze globali porterebbero in luce un comportamento più complesso nei due sessi, con una possibile associazione protettiva di livelli medio-alti di acido urico contro l'esordio di fratture da fragilità, ma un più elevato rischio fratturativo per soggetti con artropatia gottosa necessitanti terapie farmacologiche. Interessanti ipotesi riguardo a questo inusuale andamento sono il rialzo dello stress ossidativo dato dall'iperuricemia, che in soggetti con gotta comporterebbe un incrementato rilascio di citochine infiammatorie causante il riassorbimento osseo, oltre ad una inibizione dell'attivazione della vitamina D (252). Anche la polimialgia reumatica risulta poco rappresentata in questa casistica. Tale patologia ha una prevalenza geografica molto variabile, con valori elevati in etnie di discendenza nord europea, come in Norvegia (113/100000 abitanti di età maggiore o uguale a 50 anni) (253), e molto ridotta nelle zone più meridionali dell'Europa, come in Italia, dove la sua prevalenza stimata sulla stessa categoria di età emerge essere di 12/100000 (254). Si evidenzia inoltre una differenza di genere, con una più frequente incidenza di tale patologia nel sesso femminile (253).

Osservando **Tabella B59** e **Tabella B60**, limitando l'analisi alle categorie più prevalenti è importante segnalare come in alcuni gruppi, ad esempio tra i soggetti affetti da connettivite o artrite reumatoide sieropositiva, vi sia di fatto un utilizzo cronico di steroide in più alta frequenza rispetto a soggetti affetti da artrite reumatoide sieronegativa/artrite psoriasica (78-82% vs 36%). Risulta inoltre una discreta presenza di fratture da fragilità in tutte le categorie segnalate. Si osserva tuttavia una aumentata prevalenza di fratture vertebrali in soggetti con spondilite anchilosante rispetto ad altri pazienti reumatologici. Tale riscontro è noto ed è verosimilmente legato a un peggioramento dello stato osseo, nella BMD e microarchitettura, oltre che a una aumentata rigidità della colonna vertebrale data dall'ossificazione legamentale caratteristica della malattia (255,256). Tali problematiche causano fratture vertebrali un po' diverse da quelle tipiche dell'osteoporosi, ad esempio coinvolgendo maggiormente il rachide cervicale ed essendo più spesso fratture in

estensione (257). Una conferma della problematica della neoformazione ossea caratteristica della spondilite anchilosante potrebbe essere l'esito medio del T-score nei diversi distretti, rappresentati in **Tabella B64**, falsamente rassicuranti rispetto al dato delle fratture da fragilità, oltre al dato anamnestico di presenza di sindesmofiti, segnalati nella **Tabella B62**. Tali valori di densità minerale ossea potrebbero essere inoltre tra i responsabili di una sottostima del rischio fratturativo calcolato tramite l'algoritmo FRAX. Date le segnalate problematiche in questi soggetti la valutazione del trabecular bone score potrebbe fornire un dato utile, considerata la correlazione dimostrata con la presenza di fratture vertebrali in tali pazienti (258).

Un altro dato interessante riportato sempre nella **Tabella B60** e visivamente rappresentato nella Figura B11 risulta essere la complessità dei pazienti di alcune categorie, come quelli affetti da artrite reumatoide sieropositiva e connettivite, con più di 2 o 3 fattori di rischio per l'osteoporosi. Tale dato risulta confermato anche per quanto riguarda le comorbidità generali, dando un incrementato CCI score e una diminuita percentuale di sopravvivenza a 10 anni, rappresentate nella **Tabella B63**, dei soggetti affetti da tali problematiche rispetto a pazienti con artrite reumatoide sieronegativa, artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

5 B.9 STUDIO RETROSPETTIVO, CONCLUSIONE

Lo studio effettuato mediante l'analisi retrospettiva su questa larga casistica di pazienti maschi afferiti per eseguire una densitometria ossea ha rivelato diversi interessanti spunti di riflessione, con possibili ricadute sull'attività clinica medica quotidiana. Si riassumono nella pagina seguente i più rilevanti in modo schematico.

Key Messages - Studio Retrospektivo

1. Si osserva un'elevata prevalenza di osteoporosi (OP) già complicata da fratture, indicando la necessità di anticipare la diagnosi per prevenire le complicanze.

2. Sono state rilevate le prevalenze di OP primitiva e secondaria. Spesso pazienti con malattia infiammatoria sistemica hanno molteplici fattori di rischio (più di 2-3) gravanti sulla salute ossea.

3. Si evidenziano nei soggetti con malattia flogistica sedentarietà e scarsa attività fisica, con un'ulteriore azione negativa sulla salute generale, muscolare ed ossea.

4. OP e sarcopenia possono avere origine comune nei soggetti affetti, motivo per parlare di "osteosarcopenia", con la necessità di eseguire ulteriori approfondimenti sperimentali, anche nell'ipotesi di un effetto patogenetico svolto dalle cellule immunitarie.

5. Score validati sono utili: FRAX risulta aumentato in pazienti affetti da malattia flogistica, ma è falsamente rassicurante nelle spondiloartriti; CCI può essere efficace nella classificazione e proposta terapeutica in soggetti con osteoporosi e malattia reumatica.

6. Il testosterone totale è risultato diminuito in soggetti con malattia infiammatoria e correlato con un indice di flogosi (VES), oltre che scarsamente indagato nei soggetti reumatologici con indicazione ad approfondirlo.

7. I livelli di PTH sono risultati diminuiti in individui affetti da patologia flogistica, oltre che con diversi valori nelle varie patologie reumatiche, in particolare i più bassi nelle spondiloartriti. Ciò potrebbe essere espressione di un diverso coinvolgimento osseo di malattia.

8. L'utilizzo di anabolizzanti ossei (teriparatide) in soggetti maschi risulterebbe limitato da complessità e comorbidità. Esiste un rilevante *treatment-gap* nella terapia dell'osteoporosi che rende necessari provvedimenti.

9. Le diverse patologie reumatiche presentano un importante coinvolgimento osseo che necessita di regolare monitoraggio ed approfondimento specialistico in considerazione delle differenti possibili complicazioni se non riconosciuto in fase precoce.

COMMENTI FINALI

La fase trasversale dello studio PRISMA ha le caratteristiche di uno studio pilota, ed ha portato alla luce alcuni spunti che necessitano di ulteriori approfondimenti sperimentali. La fase retrospettiva, valutando la tematica da un altro punto di vista su una larga quota di pazienti, ha confermato parte dei riscontri della fase trasversale ma ha anche evidenziato dei rilievi aggiuntivi importanti.

Se tra i pazienti affetti da malattia reumatica infiammatoria della fase trasversale si era evidenziata una ridotta attività fisica quotidiana, ma in assenza di significatività statistica rispetto al gruppo di soggetti senza tale condizione, l'analisi retrospettiva ha confermato quanto sia prevalente questo stile di vita negli uomini affetti da malattia infiammatoria sistemica. In tali individui infatti la sedentarietà e la scarsa attività motoria costituiscono ulteriori fattori di rischio per la salute generale ed anche nello specifico per quella ossea e muscolare. È da sottolineare come è possibile anche un effetto nefasto della presenza di malattie reumatiche causanti una riduzione della mobilità articolare alla base di tale differenza, ma a maggior ragione sono necessari ulteriori approfondimenti per poter capire l'origine di queste associazioni. È importante inoltre far comprendere al paziente quanto siano importanti non solo le terapie farmacologiche ma anche il miglioramento delle proprie abitudini, come l'aumento del grado di attività fisica. È stata dimostrata tramite lavori di metanalisi, ad esempio, l'utilità di interventi riabilitativi e fisioterapici in pazienti affetti da spondilite anchilosante (259) e altre malattie reumatiche. Non sono da dimenticare inoltre i benefici di un'adeguata attività fisica sul rinforzo muscolare, sull'aumento della massa ossea e sulla prevenzione delle cadute, elementi molto importanti nel trattamento dell'osteoporosi (260) e della sarcopenia (261).

È un risultato molto interessante della fase trasversale la frequenza aumentata di osteopenia ed osteoporosi rispetto al previsto, riscontrate effettuando l'analisi densitometrica su tutti i pazienti afferiti all'ambulatorio reumatologico delle prime visite. Il riscontro di tali alterazioni in soggetti con malattia reumatica di recente diagnosi rende necessario da un lato ulteriori approfondimenti di ricerca riguardo alla genesi di tali condizioni (ad esempio, potrebbero essere correlate allo stato flogistico o un effetto iatrogeno di terapie steroidee precoci? Risulterebbe coinvolta una iniziale forma di ipogonadismo correlata a malattia sistemica?) e dall'altro la necessità di programmare regolari screening per patologie osteometaboliche anche in soggetti di sesso maschile o giovani. La fase retrospettiva di revisione delle densitometrie effettuate all'interno dell'ospedale ha evidenziato inoltre quanto ancora negli uomini tale esame venga effettuato solo dopo la comparsa di complicazioni cliniche, come una frattura da fragilità, data l'aumentata prevalenza di soggetti con tale problematica rispetto all'atteso. È pertanto importante cercare di anticipare la diagnosi di patologia osteoporotica per prevenirne le complicanze, in pazienti reumatologici e non, dato il grado di disabilità, peggioramento della qualità e della stessa aspettativa di vita associata a manifestazioni come le fratture maggiori da fragilità, ancor più gravi in soggetti di sesso maschile.

Abbiamo visto come strumenti quali ad esempio la stima della massa muscolare misurata tramite lo Skeletal Muscle Index (SMI) possano essere utili anche nelle diagnosi di malattia reumatica. Durante la fase trasversale si è evidenziata una diminuzione di tale valore in pazienti caratterizzati da artrite reumatoide sieropositiva. Il dato sulla fase retrospettiva, invece, è limitato dalla ridotta esecuzione di densitometria total-body in pazienti reumatologici ed il contemporaneo suo utilizzo in pazienti affetti da ipogonadismo. Uno studio in letteratura conferma l'utilità di tale diagnostica ed evidenzia quanto l'avvio di una terapia biotecnologica in pazienti affetti da artrite reumatoide porterebbe ad effetti positivi sulla massa muscolare stimata tramite SMI dopo 12 mesi, con una netta riduzione della proporzione di pazienti con diagnosi di sarcopenia (262). Considerando le recenti evidenze a favore di un processo infiammatorio alla base delle alterazioni ossee e muscolari acquisisce un ulteriore significato il concetto di osteosarcopenia (263), come entità nosologica a sé stante, frutto di diversi possibili processi patologici mediati da cellule immunitarie che giungerebbero allo stesso esito di degradata salute ossea e muscolare.

A questo proposito inoltre è importante segnalare quanto non solo la densitometria total-body con l'analisi SMI sia di particolare interesse in pazienti reumatologici, ma anche, tramite lo studio del TBS, una stima oggettiva della struttura trabecolare ossea. L'utilizzo di tale metodica nella fase trasversale ha evidenziato, a parità di densità minerale ossea, quanto soggetti affetti da malattia reumatica possiedano una più degradata microarchitettura ossea. Abbiamo visto poi quanto la semplice analisi della densità minerale ossea risenta di neoformazioni ossee come l'artrosi o la presenza di sindesmofiti. L'utilizzo di TBS potrebbe da un lato garantire un'appropriata stima del rischio di frattura nelle spondiloartriti e dall'altro dare ulteriori informazioni sulla gravità del deterioramento osseo anche nelle diverse forme di malattia reumatica.

Per quanto riguarda la ricerca di una possibile correlazione tra squilibri ormonali sessuali maschili e la comparsa di malattia reumatica è sicuramente necessario eseguire ulteriori approfondimenti in protocolli sperimentali dedicati agli uomini. La fase trasversale del progetto ha evidenziato alcune forme di iniziale ipogonadismo ma non correlazioni con la flogosi sistemica o malattia reumatica. Pazienti affetti da sospetto ipogonadismo giungevano all'ambulatorio reumatologico per la presenza di artralgie. È stato rilevato poi nella fase retrospettiva invece come vi sono livelli medi più bassi di testosterone negli uomini affetti da una malattia infiammatoria sistemica e vi sia una correlazione tra i valori di testosterone e VES. Oltre a ciò tale fase ha reso evidente quanto spesso non venga approfondita l'ipotesi di concomitante ipogonadismo in soggetti che risultano già affetti da malattia reumatica come fattore di rischio per l'osteoporosi. Inoltre è bene ricordare che lo stato di funzione ormonale sessuale maschile andrebbe indagato nei casi segnalati dalle linee guida, come l'assunzione cronica di steroidi, farmaci antidolorifici oppiacei, un riscontro di osteoporosi o fratture da fragilità. È interessante pensare come possibili sintomi aspecifici di malessere, tono emotivo depresso o uno stato di importante fatigue, spesso facilmente attribuibili alla diagnosi di patologia reumatica cronica, potrebbero essere invece manifestazioni d'esordio di ipogonadismo.

Abbiamo evidenziato nella fase trasversale quanto soggetti affetti da malattia reumatica iniziano precocemente una terapia cortisonica sistemica, di grande efficacia sulla sintomatologia, ma spesso, nonostante l'avvio di terapie con DMARDs a scopo risparmiatore di steroide, si cronicizza il suo uso, come evidenziato dalla fase retrospettiva, con gli effetti negativi sulla salute generale ed ossea già descritti. La valutazione sulle terapie farmacologiche antiosteoporotiche della fase retrospettiva ha segnalato inoltre quanto vi sia ancora negli uomini un ampio *treatment-gap*. Risulta indispensabile pertanto approfondire il perché certi pazienti, pur avendone i criteri, non assumano una terapia antiosteoporotica. Avendo diverse armi a nostra disposizione è di vitale importanza inoltre identificare quale sia la terapia "personalizzata" per ogni individuo, ricordando ad esempio gli esiti del confronto tra la rimborsabilità dei farmaci remineralizzanti (in particolare del teriparatide in prima linea) secondo la nota 79 e la vita pratica, a volte un po' complicata del medico specialista, con la necessità di trovare la terapia più indicata districandosi nella giungla delle comorbidità dei propri pazienti.

Un aiuto è sicuramente rappresentato a questo proposito dalla disponibilità di algoritmi che possano aiutare a classificare i pazienti in modo corretto, stimando il rischio di frattura e l'aspettativa di vita attesa. È interessante notare le buone performance di algoritmi come FRAX nell'identificare soggetti ad alto rischio fratturativo, confermate dai due diversi punti di vista del progetto. I pazienti reumatologici risulterebbero per la maggior parte rientranti in tale categoria. Non è banale ricordare tuttavia come alcune categorie di pazienti, in particolare quelli affetti da spondiloartrite potrebbero sfuggire alla normale valutazione del rischio di frattura, dati gli elevati valori di BMD, espressione tuttavia di una maggiore neoformazione ossea, ma non di una migliore resistenza alla frattura. Un ulteriore spunto di riflessione del presente studio dal punto di vista reumatologico, oltre al riscontro di complicanze come le fratture da fragilità in pazienti affetti da malattie reumatiche risulta, proprio in tali soggetti, l'evidenza di più fattori di rischio per osteoporosi, che possono avere effetti particolarmente deleteri sul metabolismo osseo in tali pazienti caratterizzati da una intrinseca fragilità e complessità. Per un migliore orientamento di fronte alle numerose comorbidità può essere utile l'utilizzo di score predittivi come quello di Charlson, che ha reso possibili alcune riflessioni interessanti in questa discussione.

Per quanto riguarda lo studio delle cause secondarie di osteoporosi il progetto ha portato alla luce diversi aspetti interessanti. Abbiamo visto, nella fase trasversale, come forme mutate del recettore degli androgeni, evento di per sé molto raro, si siano rivelate in soggetti che afferivano all'ambulatorio reumatologico per artralgie. Il riscontro di una di queste mutazioni di significato non noto in letteratura in un soggetto risultato affetto da osteoporosi e sospetto ipogonadismo può essere un indizio di un legame patogenetico di tale mutazione. Nello studio retrospettivo abbiamo visto una larga prevalenza di diversi tipi di fattori di rischio per malattia osteoporotica, ma anche la presenza di alcune forme di osteoporosi primitive nelle quali esami routinari di approfondimento non evidenziano forme secondarie. Probabilmente in tali soggetti potrebbero avere indicazione approfondimenti specialistici nell'ipotesi di altre eziologie alla base della manifestazione. Tra queste una potrebbe essere lo screening di forme di parziale insensibilità agli androgeni

o mutazioni dei recettori degli ormoni sessuali. Risulta segnalato in letteratura come soggetti affetti da sindrome da insensibilità agli androgeni non raggiungono i livelli previsti di altezza e BMD lombosacrale nonostante terapie farmacologiche adeguate (264), dando supporto all'ipotesi del ruolo importante degli androgeni per lo sviluppo della BMD in soggetti di sesso maschile.

FUTURI SVILUPPI

Uno spunto interessante per studi di ricerca potrebbe risultare dall'approfondimento dell'origine del processo patogenetico in pazienti con osteoporosi primitiva, oltre che nei soggetti affetti da malattia reumatica. Un'ipotesi potrebbe essere un effetto negativo dato da sostanze inquinanti. Una riproposizione del protocollo dello studio nella sua fase trasversale in aree geografiche diverse, come quelle delle province di Verona e Vicenza, nei territori noti per l'inquinamento delle falde acquifere da PFAS, potrebbe rilevare interessanti associazioni tra i livelli di tali sostanze "perpetue" ed una alterazione degli equilibri endocrinologici umani, spiegando l'aumentata prevalenza di malattie reumatologiche ed osteoporosi nella zona. Sono stati effettuati interessanti studi riguardanti gli effetti dell'esposizione prolungata a sostanze inquinanti aeree come PM10 e PM2.5, trovando correlazioni con un rischio maggiore di sviluppo di artriti, connettiviti e malattie infiammatorie croniche intestinali (265), oltre ad una aumentata severità di malattia e rischio di riattivazioni di artrite reumatoide (265). In letteratura sono riportate interessanti associazioni tra l'esposizione a sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) e malattie come l'osteoporosi, probabilmente tramite alterazioni endocrinologiche come, ad esempio, esercitando una interferenza sull'attività della tiroide (266), ma anche degli ormoni sessuali maschili e femminili, tramite meccanismi al momento non ancora chiariti (267). Un case report portava in luce nel 2021 una osteoporosi severa con molteplici fratture ossee in una donna di 36 anni ed esposizione a PFAS (268). Studi epidemiologici recenti condotti su adolescenti negli Stati Uniti hanno evidenziato come alcuni PFAS siano associati a una diminuita densità minerale ossea, soprattutto in soggetti sovrappeso od obesi (269). Uno studio ha dimostrato addirittura che aumentati livelli plasmatici di PFAS sono associati non solo a una ridotta BMD basale, ma anche a un suo peggior andamento alla DEXA eseguita dopo due anni (270).

CONFRONTO CONCLUSIVO DEGLI STUDI

Nelle pagine seguenti si rappresentano schematicamente gli esiti più rilevanti del progetto, suddivisi a seconda dell'appartenenza alla fase trasversale o retrospettiva, per mettere maggiormente a confronto i due diversi punti di vista sulla tematica.

KEY MESSAGES – CONFRONTO STUDI (1)

A – STUDIO TRASVERSALE

B – STUDIO RETROSPETTIVO

<i>ATTIVITÀ FISICA & MALATTIA INFIAMMATORIA SISTEMICA</i>	Aumentata sedentarietà e scarsa attività fisica, ma non significatività statistica.	Netta prevalenza di aumentata sedentarietà e diminuita attività fisica in soggetti con malattia sistemica infiammatoria.
<i>OSTEOPOROSI E DEFICIT DI MASSA MUSCOLARE</i>	Riscontrate in pazienti con recente diagnosi di malattia reumatica. Tali problematiche potrebbero svilupparsi velocemente o essere già presenti nelle prime fasi della patologia.	Importante prevalenza, con quadri clinici già complicati da numerose fratture da fragilità. È necessario anticipare il momento della diagnosi di malattia osteoporotica per ridurre il rischio di complicanze. Soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche risultano avere più fattori di rischio per osteoporosi, in particolare pazienti affetti da AR+ e connettiviti
<i>SCREENING SARCOPENIA & SKELETAL MUSCLE INDEX (SMI)</i>	La massa muscolare misurata tramite SMI è risultata diminuita in soggetti affetti da patologia infiammatoria reumatologica, in particolare AR+.	SMI è uno strumento clinico utile nell'ipotesi di deficit di massa muscolare. Sono necessari approfondimenti di ricerca nello studio della "osteosarcopenia".
<i>DENSITOMETRIA OSSEA E TRABECULAR BONE SCORE</i>	TBS ha evidenziato in malattie reumatiche di recente diagnosi un peggiorato quadro di microarchitettura ossea.	L'utilizzo di TBS routinario potrebbe garantire ulteriori informazioni in pazienti reumatici e superare la sottostima del rischio in soggetti affetti da malattie con neoformazione ossea (spondiloartriti).
<i>ESAMI EMATOCHIMICI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE</i>	Alterazioni dovute allo stato di flogosi cronica, tra cui ipoalbuminemia in soggetti con malattia infiammatoria sistemica, sono state evidenziate precocemente.	Malattie infiammatorie risultano caratterizzate da diminuiti valori di PTH, che variano a seconda della diagnosi di patologia reumatica. È possibile una relazione con il diverso coinvolgimento osseo (neoappositivo nelle spondiloartriti) o renale (in connettiviti). Sono stati osservati valori medi di testosterone sierico più bassi in soggetti affetti da malattia flogistica e correlazioni di tale ormone con gli indici di flogosi.

KEY MESSAGES – CONFRONTO STUDI (2)

	A – STUDIO TRASVERSALE	B – STUDIO RETROSPETTIVO
<i>TERAPIA FARMACOLOGICA</i>	Si osserva un largo utilizzo di steroide per la terapia della fase iniziale di malattia reumatica che potrebbe avere numerosi effetti sulla salute ossea e muscolare.	Si osserva una cronicizzazione dell'utilizzo di steroide in pazienti con malattia infiammatoria con possibili conseguenze negative sulla salute ossea e generale. Si è riscontrato un ridotto utilizzo di teriparatide verosimilmente legato alle complessità cliniche dei pazienti. Personalizzare la terapia sulla base delle caratteristiche di ogni individuo, non deciderla dopo banale applicazione di algoritmi, è indispensabile per l'appropriatezza prescrittiva.
<i>ALGORITMI DI CALCOLO RISCHIO FRATTURATIVO IN SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA</i>	FRAX e Qfracture mostrano elevati valori di rischio in tali pazienti.	FRAX mostra elevati valori di rischio ma una possibile sottostima in presenza di diagnosi di spondiloartrite
<i>ALGORITMI CALCOLO COMORBIDITÀ</i>	Soggetti con iniziale malattia reumatica hanno mostrato più comorbidità stimate da CCI.	CCI ha evidenziato una significativa complessità dei pazienti con osteoporosi secondaria, con un effetto sull'aspettativa di vita.
<i>IPOGONADISMO</i>	Si osservano forme di lieve ipogonadismo in pazienti afferiti in prevalenza per sintomatologia artralgica all'ambulatorio reumatologico.	L'ipogonadismo deve essere maggiormente indagato in soggetti affetti da malattie reumatiche o osteoporosi, in quanto può essere la causa di manifestazioni cliniche come ridotta massa ossea o sintomi aspecifici come fatigue. È possibile inoltre un effetto iatrogeno indotto da steroidi o farmaci oppioidi.
<i>ALTRE FORME DI OSTEOPOROSI</i>	Si sono osservate due mutazioni del recettore degli androgeni tra i soggetti esaminati. Una risulta non nota e potrebbe aver avuto un significato patogenetico nel soggetto dato il rilievo contemporaneo di osteoporosi ed ipogonadismo.	Diagnosi di osteoporosi primitiva potrebbero essere ulteriormente indagate con test volti ad approfondire la presenza di sindrome da insensibilità agli androgeni o mutazioni del recettore di tali ormoni

È necessario un intervento per migliorare lo stato di attività fisica in pazienti con malattia infiammatoria sistemica. I soggetti affetti vivono in un circolo vizioso che porta al progressivo declino ed alla disabilità.

Il peggioramento di BMD e massa muscolare sono presenti già nelle fasi iniziali delle malattie infiammatorie, necessitano di diagnosi precoce e terapia per escludere complicazioni a lungo termine.

L'osteoporosi (OP) spesso viene ricercata solo dopo le complicanze. Soggetti maschi o giovani potrebbero non essere adeguatamente indagati per tale problematica. Pazienti reumatici spesso hanno numerosi fattori di rischio causanti peggiore salute ossea.

Lo Skeletal Muscle Index (SMI) ha un rilevante utilizzo clinico nello studio del deficit di massa muscolare anche in soggetti reumatologici.

I livelli ematochimici di PTH sono diminuiti in presenza di malattia infiammatoria sistemica e risultano differenti nelle varie patologie reumatiche, possibile espressione del diverso coinvolgimento osseo.

Il dosaggio del testosterone totale risulta inferiore in soggetti con malattia infiammatoria ed ha evidenziato una correlazione con indici di flogosi. Spesso non viene indagato quando necessiterebbe approfondimento.

L'ipogonadismo può essere alla base di sintomatologie comuni nell'ambulatorio reumatologico e necessita di adeguata diagnostica differenziale.

Alcune forme di ipogonadismo potrebbero essere dovute a mutazione del recettore degli androgeni. Questionari di screening dell'ipogonadismo risultano solo parzialmente utili in ambulatorio reumatologico.

È stata trovata una mutazione del recettore degli androgeni non nota in letteratura, con possibile effetto patogenetico dato il concomitante riscontro di osteoporosi ed ipogonadismo.

Nella *real life* la terapia per OP può risultare limitata dal quadro clinico, dalla compliance e necessita di adeguato ragionamento medico. È presente un *treatment-gap* rilevante che necessita di intervento.

Gli algoritmi di supporto nel calcolo di rischio e terapia sono utili ma è importante l'interpretazione, dato che potrebbero sottostimare il rischio fratturativo in certi gruppi o non sempre suggerire la terapia più adeguata.

Diagnosi di osteoporosi primitiva potrebbero essere ulteriormente indagate tramite approfondimenti tra cui il dosaggio di PFAS o lo screening di forme di parziale insensibilità agli androgeni.

Bibliografia

1. McGrath S, Ghersi D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. *BMC Med Genomics* 2016;9.
2. Berkley KJ. Vive la différence! *Trends Neurosci* 1992;15:331–2.
3. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:565–72.
4. Flórez-Vargas O, Brass A, Karystianis G, Bramhall M, Stevens R, Cruickshank S, et al. Bias in the reporting of sex and age in biomedical research on mouse models. *Elife* 2016;5.
5. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet* 2020;396:565–582.
6. TM W, ML P. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? *Exploring the Biological Contributions to Human Health* 2001.
7. Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *The FASEB Journal* 2016;30:519–524.
8. Nicolson TJ, Mellor HR, Roberts RRA. Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:108–114.
9. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007;55:81–95.
10. Kim JY, Min K, Paik HY, Lee SK. Sex omission and male bias are still widespread in cell experiments. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;320:C742–C749.
11. Du L, Bayir H, Lai Y, Zhang X, Kochanek PM, Watkins SC, et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem* 2004;279:38563–70.
12. Arnold AP. Promoting the understanding of sex differences to enhance equity and excellence in biomedical science. *Biol Sex Differ* 2010;1.
13. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex bias in infectious disease epidemiology: patterns and processes. *PLoS One* 2013;8:e62390.
14. Engler RJM, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang C-Y, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med* 2008;168:2405–14.
15. Hewagama A, Patel D, Yarlagadda S, Strickland FM, Richardson BC. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun* 2009;10:509–516.
16. Marriott I, Huet-Hudson YM. Sexual dimorphism in innate immune responses to infectious organisms. *Immunol Res* 2006;34.
17. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg* 1999;134:935–8; discussion 938-40.
18. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998;133:1200–5.
19. Villacres MC, Longmate J, Auge C, Diamond DJ. Predominant type 1 CMV-specific memory T-helper response in humans: evidence for gender differences in cytokine secretion. *Hum Immunol* 2004;65:476–85.
20. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020;8:152.

21. Brandi ML. Are sex hormones promising candidates to explain sex disparities in the COVID-19 pandemic? *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23:171–183.
22. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007;29:1–9.
23. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223–43.
24. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:107–12.
25. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet* 2009;85:503–14.
26. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter’s syndrome. *The Lancet* 2004;364:273–283.
27. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust* 2011;194:24–8.
28. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:16.
29. O’Connor MJ, Snyder EA, Hayes FJ. Klinefelter Syndrome and Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19:71.
30. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism* 2018;86:135–144.
31. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 2003;24:41–8.
32. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter’s syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2511–7.
33. Chagnon P, Schneider R, Hébert J, Fortin PR, Provost S, Belisle C, et al. Identification and characterization of an Xp22.33;Yp11.2 translocation causing a triplication of several genes of the pseudoautosomal region 1 in an XX male patient with severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:1270–8.
34. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005;434:400–4.
35. Made CI van der, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Heuvel G van den, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020;324:663–673.
36. Subramanian S, Tus K, Li Q-Z, Wang A, Tian X-H, Zhou J, et al. A Tlr7 translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9970–5.
37. Green NM, Marshak-Rothstein A. Toll-like receptor driven B cell activation in the induction of systemic autoimmunity. *Semin Immunol* 2011;23:106–12.
38. Amos-Landgraf JM, Cottle A, Plenge RM, Friez M, Schwartz CE, Longshore J, et al. X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genet* 2006;79:493–9.
39. Torres RJ, Puig JG. Skewed X inactivation in Lesch–Nyhan disease carrier females. *J Hum Genet* 2017;62:1079–1083.
40. Wong CCY, Caspi A, Williams B, Houts R, Craig IW, Mill J. A Longitudinal Twin Study of Skewed X Chromosome-Inactivation. *PLoS One* 2011;6:e17873.

41. Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Blais N, Lalonde Y, et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: Lyonization ratios vary with age. *Blood* 1996;88:59–65.
42. Li G, Jin T, Liang H, Tu Y, Zhang W, Gong L, et al. Skewed X-chromosome inactivation in patients with esophageal carcinoma. *Diagn Pathol* 2013;8:55.
43. Zheng J, Deng J, Jiang L, Yang L, You Y, Hu M, et al. Heterozygous genetic variations of FOXP3 in Xp11.23 elevate breast cancer risk in Chinese population via skewed X-chromosome inactivation. *Hum Mutat* 2013;34:619–28.
44. Zheng J, Deng J, Jiang L, Yang L, You Y, Hu M, et al. Heterozygous genetic variations of FOXP3 in Xp11.23 elevate breast cancer risk in Chinese population via skewed X-chromosome inactivation. *Hum Mutat* 2013;34:619–28.
45. Li G, Su Q, Liu G-Q, Gong L, Zhang W, Zhu S-J, et al. Skewed X chromosome inactivation of blood cells is associated with early development of lung cancer in females. *Oncol Rep* 2006;16:859–64.
46. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Ørstavik KH, Hegedüs L. High Frequency of Skewed X-Chromosome Inactivation in Females with Autoimmune Thyroid Disease: A Possible Explanation for the Female Predisposition to Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5949–5953.
47. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, et al. Skewed X Chromosome Inactivation and Female Preponderance in Autoimmune Thyroid Disease: An Association Study and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E127–E131.
48. Özbalkan Z, Bağışlar S, Kiraz S, Akyerli CB, Özer HTE, Yavuz Ş, et al. Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005;52:1564–1570.
49. Iitsuka Y, Bock A, Nguyen DD, Samango-Sprouse CA, Simpson JL, Bischoff FZ. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet* 2001;98:25–31.
50. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren’s syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015;6:19.
51. Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjögren’s syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2373–6.
52. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjögren’s syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2014;53:839–844.
53. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–2559.
54. Tsametis CP, Isidori AM. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? *Metabolism* 2018;86:69–78.
55. Bremner WJ, Vitiello M V., Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278–1281.
56. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58–68.
57. Rastrelli G, Corona G, Cipriani S, Mannucci E, Maggi M. Sex hormone-binding globulin is associated with androgen deficiency features independently of total testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:556–564.

58. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Mol Endocrinol* 2009;43:19–27.
59. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737–2745.
60. Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:224–232.
61. Longcope C, Feldman HA, McKinlay JB, Araujo AB. Diet and sex hormone-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:293–296.
62. Gyawali P, Martin SA, Heilbronn LK, Vincent AD, Jenkins AJ, Januszewski AS, et al. Higher Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels Are Associated With Incident Cardiovascular Disease in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:6301–6315.
63. Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–17.
64. Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 2018;64:12–24.
65. Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:1–5.
66. Brand JS, Tweel I van der, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, Schouw YT van der. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40:189–207.
67. MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. Localization of functional domains in the androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;62:233–242.
68. Veldscholte J, Berrevoets CA, Ris-Stalpers C, Kuiper GGJM, Jenster G, Trapman J, et al. The androgen receptor in LNCaP cells contains a mutation in the ligand binding domain which affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:665–669.
69. Ham J, Thomson A, Needham M, Webb P, Parker M. Characterization of response elements for androgens, glucocorticoids and progestins in mouse mammary tumour virus. *Nucleic Acids Res* 1988;16:5263–5276.
70. Vockel M, Riera-Escamilla A, Tüttelmann F, Krausz C. The X chromosome and male infertility. *Hum Genet* 2021;140:203–215.
71. Hiort O, Holterhus P-M, Horter T, Schulze W, Kremke B, Bals-Pratsch M, et al. Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2810–2815.
72. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10:42–48.
73. Brinkmann AO, Jenster G, Ris-Stalpers C, Korput JAGM van der, Brüggewirth HT, Boehmer ALM, et al. Androgen receptor mutations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:443–448.
74. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.
75. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8.

76. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194.
77. Center JR, Nguyen T V., Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–882.
78. Meier C, Nguyen T V., Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 2008;168:47–54.
79. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1802–1822.
80. Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:273–283.
81. Dy CJ, LaMont LE, Ton Q v., Lane JM. Sex and gender considerations in male patients with osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1906–1912.
82. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci* 2021;22:1–22.
83. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–1141.
84. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey E V. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos* 2018;13.
85. McCloskey E V., Vasireddy S, Threlkeld J, Eastaugh J, Parry A, Bonnet N, et al. Vertebral fracture assessment (VFA) with a densitometer predicts future fractures in elderly women unselected for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008;23:1561–1568.
86. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000;3:281–290.
87. Maghraoui A el, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlan I. Vertebral fracture assessment in asymptomatic men and its impact on management. *Bone* 2012;50:853–7.
88. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003;14:520–524.
89. Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2009;20:1547–1552.
90. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008;42:775–787.
91. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *Journal of Clinical Densitometry* 2011;14:302–312.
92. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:521–531.
93. Zhu K, Walsh JP, Murray K, Hunter M, Hui J, Hung J. DXA-Derived vs Standard Anthropometric Measures for Predicting Cardiometabolic Risk in Middle-Aged Australian Men and Women. *J Clin Densitom* 2022;25:299–307.

94. Toss F, Wiklund P, Nordström P, Nordström A. Body composition and mortality risk in later life. *Age Ageing* 2012;41:677–681.
95. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16.
96. Furlam PL, Perez MO, Franco AS, Caparbo VF, Shinjo SK, Pereira RMR. Visceral adipose tissue in granulomatosis with polyangiitis: association with disease activity parameters. *Clin Rheumatol* 2021;40:2835–2841.
97. Mijnarends DM, Luiking YC, Halfens RJG, Evers SMAA, Lenaerts ELA, Verlaan S, et al. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship. *J Nutr Health Aging* 2018;22:766.
98. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:403.
99. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:769–774.
100. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:269.
101. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16.
102. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;96:10–15.
103. Haren MT, Malmstrom TK, Miller DK, Patrick P, Perry HM, Herning MM, et al. Higher C-reactive protein and soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with poor physical function and disability: a cross-sectional analysis of a cohort of late middle-aged African Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:274–281.
104. Jo E, Lee SR, Park BS, Kim JS. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:412–422.
105. Budui SL, Rossi AP, Zamboni M. The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2015;12:22.
106. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412.
107. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16:626–638.
108. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol Sex Differ* 2011;2:1.
109. Bouman A, Jan Heineman M, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005;11:411–423.
110. Bellott DW, Hughes JF, Skaletsky H, Brown LG, Pyntikova T, Cho TJ, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators. *Nature* 2014;508:494–499.
111. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: When a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* 2010;10:594–604.
112. Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:A437–A446.

113. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 2004;291:1127–31.
114. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:740–751.
115. Tsilidis KK, Rohrmann S, McGlynn KA, Nyante SJ, Lopez DS, Bradwin G, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology* 2013;1:919–928.
116. Pikwer M, Giwercman A, Bergström U, Nilsson J-Å, Jacobsson LTH, Turesson C. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:573–9.
117. Spector TD, Ollier W, Perry LA, Silman AJ, Thompson PW, Edwards A. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989;8:37–41.
118. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. *Arthritis Rheum* 1988;31:1314–1317.
119. Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res* 2001;3:362–7.
120. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006;85:584–95.
121. Pande I, Francis RM. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:415–427.
122. Sun LA, Chines A. MALE OSTEOPOROSIS. In: *Current Topics in Osteoporosis*. WORLD SCIENTIFIC; 2005:334–346.
123. Binkley N. A perspective on male osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:755–768.
124. Friesendorff M von, McGuigan FE, Besjakov J, Åkesson K. Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: A cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2011.
125. Pereira RMR, Carvalho JF de, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics* 2010;65:1197–1205.
126. Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. In: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2018:261–282.
127. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:210.
128. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:152–156.
129. Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, Higgs HN, Migeon CJ, Wilson EM, et al. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:9534–9538.
130. Isidori AM, Aversa A, Calogero A, Ferlin A, Francavilla S, Lanfranco F, et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest* 2022;45:2385–2403.
131. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.

132. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676–682.
133. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom* 2022;91:8–35.
134. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1.
135. Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:123–8.
136. Montagna G La, Cuomo G, Chiarolanza I, Ruocco L, Valentini G. [HAQ-DI Italian version in systemic sclerosis]. *Reumatismo* 2006;58.
137. Allanore Y, Bozzi S, Terlinden A, Huscher D, Amand C, Soubrane C, et al. Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) use in modelling disease progression in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an analysis from the EUSTAR database. *Arthritis Res Ther* 2020;22:257.
138. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1025–1036.
139. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Avellino M, Valentini G. Quality of life as measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11.
140. Laucis NC, Hays RD, Bhattacharyya T. Scoring the SF-36 in Orthopaedics: A Brief Guide. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1628–1634.
141. Michielsen HJ, Vries J De, Heck GL Van. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res* 2003;54:345–352.
142. Vries J De, Michielsen H, Heck GL Van, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004;9:279–291.
143. Hendriks C, Drent M, Elfferich M, Vries J De. The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:495–503.
144. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1.
145. Liang G, Song Y, Liu L, Zhou K, Tian J, Li J, et al. Association of hypogonadism symptoms and serum hormones in aging males. *Andrologia* 2021;53.
146. Cozadd AJ, Schroder LK, Switzer JA. Fracture Risk Assessment: An Update. *J Bone Joint Surg Am* 2021;103:1238–1246.
147. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344.
148. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21 Suppl 2:407–413.
149. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment

Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), Physician Global Damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitat. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:S118–S157.

150. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:465–472.

151. Gregory WJ, Saygin D. Assessment of Physical Activity and Muscle Function in Adult Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2022;24:54–63.

152. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022.

153. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441–1447.

154. Heegaard C, Dreyer L, Egsmose C, Madsen OR. Test-retest reliability of the disease activity score 28 CRP (DAS28-CRP), the simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI) in rheumatoid arthritis when based on patient self-assessment of tender and swollen joints. *Clin Rheumatol* 2013;32:1493–1500.

155. Leeb BF, Bird HA. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1279–83.

156. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412–423.

157. Batch JA, Williams DM, Davies HR, Brown BD, Evans BAJ, Hughes IA, et al. Androgen receptor gene mutations identified by SSCP in fourteen subjects with androgen insensitivity syndrome. *Hum Mol Genet* 1992;1:497–503.

158. Petrolis RJ, Hiort O, Struve D, Gesing JK, Soardi FC, Spinola-Castro AM, et al. Functional Impact of Novel Androgen Receptor Mutations on the Clinical Manifestation of Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev* 2017;11:238–247.

159. Hughes I, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med* 2012;30:432–442.

160. Evans BA, Harper ME, Daniells CE, Watts CE, Matenhelia S, Green J, et al. Low incidence of androgen receptor gene mutations in human prostatic tumors using single strand conformation polymorphism analysis. *Prostate* 1996;28:162–71.

161. Wang Q, Ghadessy FJ, Trounson A, Kretser D de, McLachlan R, Ng s. C, et al. Azoospermia associated with a mutation in the ligand-binding domain of an androgen receptor displaying normal ligand binding, but defective trans-activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4303–4309.

162. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.

163. Xian CJ, Fan C, Georgiou KR, King TJ. Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: a model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011.

164. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22:1215–1221.

165. Ruffer N, Krusche M, Beil FT, Amling M, Kötter I, Rolvien T. Clinical features of methotrexate osteopathy in rheumatic musculoskeletal disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2022;52.
166. Kristjánisdóttir J, Olsson GI, Sundelin C, Naessen T. Could SF-36 be used as a screening instrument for depression in a Swedish youth population? *Scand J Caring Sci* 2011;25:262–8.
167. Elliott TE, Renier CM, Palcher JA. Chronic pain, depression, and quality of life: Correlations and predictive value of the SF-36. *Pain Medicine* 2003;4:331–339.
168. Lee CP, Jiang JR, Chen Y, Chu CL, Hsu SC, Chen CL, et al. The “Aging Males” Symptoms” (AMS) Scale assesses depression and anxiety.” *Aging Male* 2013;16:97–101.
169. Chueh KS, Huang SP, Lee YC, Wang CJ, Yeh HC, Li WM, et al. The comparison of the aging male symptoms (AMS) scale and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaire to detect androgen deficiency in middle-aged men. *J Androl* 2012;33:817–823.
170. Thirumalai A, Anawalt BD. Epidemiology of Male Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2022;51:1–27.
171. Choi JC, Park YH, Park SK, Lee JS, Kim J, Choi JI, et al. Testosterone effects on pain and brain activation patterns. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:668–675.
172. Panizzon MS, Bree K, Hsieh TC, Hauger R, Xian H, Jacobson K, et al. Genetic Variation in the Androgen Receptor Modifies the Association Between Testosterone and Vitality in Middle-Aged Men. *J Sex Med* 2020;17:2351–2361.
173. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. *Int J Biol Macromol* 2021;184:857–862.
174. Nagayama Y, Ebina K, Tsuboi H, Hirao M, Hashimoto J, Yoshikawa H, et al. Low serum albumin concentration is associated with increased risk of osteoporosis in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Orthop Sci* 2022;27:1283–1290.
175. Chen S, Ying H, Du J, Zhu X, Shi J, Zhang Y, et al. The association between albumin-dNLR score and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2019;33.
176. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alessandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular Bone Score and Bone Quality in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;7.
177. Tavassoli S, Rajaei A, Emam MM, Farsad F. Evaluating the Value-Added of the Trabecular Bone Score in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Iran Med* 2021;24:193–198.
178. Kang KY, Chung MK, Kim HN, Hong YS, Ju JH, Park SH. Severity of Sacroiliitis and Erythrocyte Sedimentation Rate are Associated with a Low Trabecular Bone Score in Young Male Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2018;45:349–356.
179. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck A v., Torriani M, Miller KK, Bredella MA. Body composition predictors of skeletal integrity in obesity. *Skeletal Radiol* 2016;45:813–819.
180. Soare I, Sirbu A, Popa M, Martin S, Tieranu CG, Mateescu B, et al. Body Composition as a Modulator of Bone Health Changes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel)* 2022;12.
181. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16.
182. Nguyen T V., Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004;180.

183. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762–9.
184. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16.
185. Tekgoz E, Colak S, Ozalp Ates FS, Sonaeren I, Yilmaz S, Cinar M. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Is it a common manifestation? *Int J Rheum Dis* 2020;23:1685–1691.
186. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;96:10–15.
187. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and WomenThe Health ABC Study. *The Journals of Gerontology: Series A* 2002;57:M326–M332.
188. Li T-H, Chang Y-S, Liu C-W, Su C-F, Tsai H-C, Tsao Y-P, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:236–245.
189. Dao T, Kirk B, Phu S, Vogrin S, Duque G. Prevalence of Sarcopenia and its Association with Antirheumatic Drugs in Middle-Aged and Older Adults with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2021;109:475–489.
190. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENTE study. *Clinical Nutrition* 2012;31:652–658.
191. Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio M, Bandinelli S, Savino E, et al. The Predictive Value of the EWGSOP Definition of Sarcopenia: Results From the InCHIANTI Study. *The Journals of Gerontology: Series A* 2016;71:259–264.
192. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from iSIRENTE study. *Age Ageing* 2013;42:203–209.
193. Miedany Y El, Gaafary M El, Toth M, Hegazi MO, Aroussy N El, Hassan W, et al. Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia? *Clin Rheumatol* 2021;40:4225–4232.
194. Houston DK, Tooze JA, Hausman DB, Johnson MA, Nicklas BJ, Miller ME, et al. Change in 25-hydroxyvitamin D and physical performance in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:430–436.
195. Jia S, Zhao W, Hu F, Zhao Y, Ge M, Xia X, et al. Sex differences in the association of physical activity levels and vitamin D with obesity, sarcopenia, and sarcopenic obesity: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2022;22.
196. Fuller ZL, Berg JJ, Mostafavi H, Sella G, Przeworski M. Measuring intolerance to mutation in human genetics. *Nat Genet* 2019;51:772–776.
197. Rocca MS, Minervini G, Vinanzi C, Bottacin A, Lia F, Foresta C, et al. Mutational screening of androgen receptor gene in 8224 men of infertile couples. *J Clin Endocrinol Metab* 2022.
198. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:631–658.
199. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, Tourette AM La, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002;46:3136–3142.
200. Kim D, Pirshahid AA, Li Y, Varghese T, Pope JE. Prevalence of osteoporosis in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* 2022;33:1687–1693.

201. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1966–1973.
202. O’Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ, et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: The European vertebral osteoporosis study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996;11.
203. Delmas PD, Langerijt L De Van, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: The IMPACT study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20.
204. Spiegl UJ, Scheyerer MJ, Osterhoff G, Grüninger S, Schnake KJ. Osteoporotic mid-thoracic vertebral body fractures: what are the differences compared to fractures of the lumbar spine?—a systematic review. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2022;48.
205. Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of osteoporosis-role of T cells. *Front Immunol* 2018;9.
206. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *Journal of Endocrinology* 2009;201.
207. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *The Journal of Immunology* 1987;138.
208. Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qiu W, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *American Journal of Pathology* 2000;157.
209. Burgess TL, Qian YX, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *Journal of Cell Biology* 1999;145.
210. Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi N, Yamaguchi K, Yasuda H, Shima N, et al. Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246.
211. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . *Journal of Clinical Investigation* 2000;106.
212. Kung YY, Felge U, Sarosi I, Bolon B, Taturi A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402.
213. Castellano D, Sepulveda JM, García-Escobar I, Rodríguez-Antolín A, Sundlöv A, Cortes-Funes H. The Role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The Story of Denosumab. *Oncologist* 2011;16.
214. Seeman E, Melton LJ, O’Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977–983.
215. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995;123:452–460.
216. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87–116.
217. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992;117:286–291.
218. Dalén N, Lamke B. Bone mineral losses in alcoholics. *Acta Orthop Scand* 1976;47:469–471.
219. Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E, Johansson H, Kanis JA, Ljunggren Ö, et al. Smoking predicts incident fractures in elderly men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res* 2010;25:1010–1016.

220. Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L, et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med* 2007;4:1094–1100.
221. Laet C De, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–1338.
222. Locquet M, Beaudart C, Bruyère O, Kanis JA, Delandsheere L, Reginster JY. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporosis International* 2018;29.
223. Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O, Cooper C, Dennison EM. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:529–537.
224. Lavelle EAD, Cheney R, Lavelle WF. Mortality prediction in a vertebral compression fracture population: The ASA Physical Status score versus the Charlson Comorbidity Index. *Int J Spine Surg* 2015;9.
225. Jalava T, Sarna S, Pyökkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association Between Vertebral Fracture and Increased Mortality in Osteoporotic Patients. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003;18.
226. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: A prospective study. *Arch Intern Med* 1999;159.
227. Baillargeon J, Snih S Al, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol* 2016;35.
228. Perez-Garcia LF, Winkel B te, Carrizales JP, Bramer W, Vorstenbosch S, Puijenbroek E van, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50.
229. Aggarwal V, Muthukrishnan J, Manrai M, Chauhan P, Vasdev V. The prevalence of osteoporosis and its association with serum testosterone and serum vitamin D in the elderly male population: A cross-sectional study. *Med J Armed Forces India* 2023;79:189–193.
230. Haider A, Meergans U, Traish A, Saad F, Doros G, Lips P, et al. Progressive improvement of T -scores in men with osteoporosis and subnormal serum testosterone levels upon treatment with testosterone over six years. *Int J Endocrinol* 2014;2014.
231. Mellström D, Johnell O, Ljunggren Ö, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res* 2006;21:529–535.
232. Arpaci D, Saglam F, Cuhaci FN, Ozdemir D, Ersoy R, Cakir B. Serum testosterone does not affect bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59.
233. Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:411–414.
234. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011;22.
235. Fassio A, Idolazzi L, Viapiana O, Benini C, Vantaggiato E, Bertoldo F, et al. In psoriatic arthritis Dkk-1 and PTH are lower than in rheumatoid arthritis and healthy controls. *Clin Rheumatol* 2017;36:2377–2381.
236. Sahovic V, Sahovic S, Grosa E, Avdic E, Helac-Cvijetic D, Kukavica N. Correlation between parathormone and sexual hormones in patients on haemodialysis. *Med Arh* 2012;66.
237. Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1202–1209.

238. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:1991–1997.
239. Poole KES, Bezooijen RL Van, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *The FASEB Journal* 2005;19.
240. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect* 2018;7:95–113.
241. D’Andrea S, Martorella A, Coccia F, Castellini C, Minaldi E, Totaro M, et al. Relationship of Vitamin D status with testosterone levels: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;72:49–61.
242. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136.
243. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1493–1501.
244. Iolascon G, Moretti A, Toro G, Gimigliano F, Liguori S, Paoletta M. Pharmacological Therapy of Osteoporosis: What’s New? *Clin Interv Aging* 2020;15:485–491.
245. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:119–128.
246. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, Malaty HM, Musliner T, Reyes R, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3112–3117. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095326/>. Accessed September 19, 2023.
247. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119.
248. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3–23.
249. Smith EUR, Díaz-Torné C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24.
250. Salaffi F, Angelis R De, Grassi W, Avaltroni D, Blasetti P, Brecciaroli D, et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23.
251. Paik JM, Kim SC, Feskanich D, Choi HK, Solomon DH, Curhan GC. Gout and Risk of Fracture in Women: A Prospective Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology* 2017;69:422–428.
252. Lin KM, Lu CL, Hung KC, Wu PC, Pan CF, Wu CJ, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis. *Nutrients* 2019;11.
253. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, South Norway: A prospective study 1987-94. *Journal of Rheumatology* 1997;24.
254. Salvarani C, Macchioni P, Rossi F, Castri C, Capozzoli N, Baricchi R, et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991;34.

255. Vosse D, Landewé R, Heijde D Van Der, Linden S Van Der, Staa TP Van, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839–1842.
256. Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int* 2017;101:182–192.
257. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009;18:145–156.
258. Richards C, Hans D, Leslie WD. Trabecular Bone Score (TBS) Predicts Fracture in Ankylosing Spondylitis: The Manitoba BMD Registry. *Journal of Clinical Densitometry* 2020;23:543–548.
259. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
260. Vijay Samuel Raj V. “Osteoporosis: Physiotherapy Role in Management and Prevention.” *International Journal of Physiotherapy* 2016;3.
261. Verstraeten LMG, Sacchi F, Wijngaarden JP van, Meskers CGM, Maier AB. Sarcopenia, malnutrition and cognition affect physiotherapy frequency during geriatric rehabilitation: RESORT cohort. *Ann Phys Rehabil Med* 2023;66.
262. Hasegawa E, Ito S, Kurosawa Y, Kobayashi D, Otani H, Abe A, et al. The Efficacy of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs on Sarcopenia in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med* 2023;62:373–379.
263. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11.
264. Danilovic DLS, Correa PHS, Costa EMF, Melo KFS, Mendonca BB, Arnhold IJP. Height and bone mineral density in androgen insensitivity syndrome with mutations in the androgen receptor gene. *Osteoporosis International* 2007;18:369–374.
265. Adami G, Viapiana O, Rossini M, Orsolini G, Bertoldo E, Giollo A, et al. Association between environmental air pollution and rheumatoid arthritis flares. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4591–4597.
266. Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11.
267. Luo K, Liu X, Nian M, Wang Y, Qiu J, Yu H, et al. Environmental exposure to per- and polyfluoroalkyl substances mixture and male reproductive hormones. *Environ Int* 2021;152.
268. Vemula B, Olajide OB. Premenopausal Osteoporosis & Perfluoroalkyl Substance Exposure; Is There a Link? *J Endocr Soc* 2021;5:A213.
269. Xiong X, Chen B, Wang Z, Ma L, Li S, Gao Y. Association between perfluoroalkyl substances concentration and bone mineral density in the US adolescents aged 12-19 years in NHANES 2005-2010. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13.
270. Hu Y, Liu G, Rood J, Liang L, Bray GA, Jonge L de, et al. Perfluoroalkyl substances and changes in bone mineral density: A prospective analysis in the POUNDS-LOST study. *Environ Res* 2019;179.

Indice delle figure

Figura 1. Schema dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli.....	12
Figura 2. Principali fattori di rischio per osteoporosi maschile segnalati da Endocrine (79).	16
Figura 3. Lista di fattori di rischio e malattie associate ad osteoporosi secondaria nei soggetti di sesso maschile segnalati da Rinonapoli et all (82).	17
Figura 4. Obiettivi del Progetto.....	21
Figura 5. Sequenza temporale dello studio	24
Figura A6. Esiti del TBS nel 25° paziente.....	54
Figura B7. Rappresentazione grafica del confronto delle medie di RFM ed RFF calcolati tramite l'algoritmo FRAX.	65
Figura B8. Prevalenza fattori di rischio per osteoporosi secondaria su 435 pazienti.	68
Figura B9. Confronto tra le frequenze delle diverse sedi di fratture vertebrali più comuni su 420 pazienti, suddivisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.....	72
Figura B10. Prevalenza percentuale di patologia reumatologica su 435 pazienti.	81
Figura B11. Numero fattori di rischio per osteoporosi nelle principali malattie reumatiche.	83
Figura B12. Confronto tra valori di PTH nei diversi gruppi di malattia reumatica e non.	88
Figura B13. Correlazione tra T-score femorale totale e PCR.....	90
Figura B14. Correlazione tra T-score femorale collo e PCR.....	90
Figura B15. Correlazione tra velocità di eritrosedimentazione e testosterone totale.	91
Figura B16. Correlazione tra velocità di eritrosedimentazione e paratormone.....	91
Figura B17. Correlazione tra T-score femorale e testosterone totale.	92
Figura B18. Correlazione tra T-score collo femorale e testosterone totale.....	92
Figura B19. Correlazione tra rischio di frattura maggiore a 10 anni e testosterone totale.	93
Figura B20. Correlazione tra valori di paratormone e testosterone totale.....	93
Figura B21. Correlazione tra T-score femorale totale e Skeletal Muscle Index.	94
Figura B22. Correlazione tra BMD femorale totale e Skeletal Muscle Index.	94

Indice delle tabelle

Tabella A1. Descrizione generale della popolazione reclutata per lo studio.	32
Tabella A2. Motivo di invio per visita reumatologica e anamnesi patologica remota dei pazienti.	33
Tabella A3. Familiarità, lavoro e stile di vita dei pazienti arruolati nello studio.	34
Tabella A4. Anamnesi farmacologica.	35
Tabella A5. Manifestazioni cliniche riferite in anamnesi patologica prossima.	36
Tabella A6. Obiettività articolare nei due gruppi di pazienti con malattia reumatica di tipo non infiammatorio ed infiammatorio.	37
Tabella A7. Risultati del test di funzionalità muscolare calcolata in otto serie di muscoli, di cui sette, valutati bilateralmente.	37
Tabella A8. Diagnosi effettuate nei diversi soggetti elencati nell'ordine di arruolamento nello studio.	38
Tabella A9. Patient Reported Outcomes (PROs). Nella scala HAQ-DI valori più bassi determinano ridotta disabilità, negli esiti di SF36 valori elevati evidenziano un miglior andamento, FAS elevata corrisponde a una grave fatigue.	39
Tabella A10. Esiti schematici del questionario AMS.	40
Tabella A11. Contenuto del questionario Aging Male Symptoms, utilizzato come strumento di screening per l'ipogonadismo.	41
Tabella A12. Confronto nei due gruppi degli esiti del questionario compilato dal paziente Qfracture e del calcolo Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) compilato dal medico in corso di valutazione MOC.	42
Tabella A13. Tabella riassuntiva riguardo al contenuto minerale osseo (BMD), T score e Z score nei diversi distretti (vertebre lombari, collo del femore sn, femore sn totale, total body).	43
Tabella A14. Esiti del calcolo del Trabecular Bone score (TBS) nei due gruppi.	44
Tabella A15. Riepilogo dei principali esami ematochimici valutati.	45
Tabella A16. Confronto dei parametri di valutazione corporea all'esame DEXA total body.	46
Tabella A17. Confronto dei parametri di valutazione corporea all'esame DEXA total body.	47
Tabella A18. Frequenza di alterazioni DXA negli individui di età maggiore di 50 anni.	48
Tabella A19. Frequenza di ipogonadismo negli individui di età maggiore di 45 anni.	48
Tabella A20. Frequenza di diminuita massa muscolare negli individui di età maggiore di 60 anni.	48
Tabella A21. Confronto nei due gruppi della frequenza di DXA normale o alterata ed ipovitaminosi D.	49
Tabella A22. Confronto nei due gruppi della frequenza di ipogonadismo	49
Tabella A23. Confronto tra i due gruppi riguardo ai livelli dell'indice di sarcopenia (Skeletal Muscle Index, SMI).	50
Tabella A24. Frequenza di alterazioni genetiche del recettore degli androgeni (AR) nei due gruppi	51
Tabella A25. Confronto tra diagnosi di ipogonadismo e test di screening per ipogonadismo AMS (Aging Males' Symptom).	52
Tabella A26. Esiti della valutazione della densità minerale ossea, T score e Z score del 25° paziente.	53
Tabella B27. Confronto dati biodemografici ed ematochimici di 608 pazienti divisi per età.	56
Tabella B28. Confronto dati densitometrici in 608 pazienti divisi per età.	57
Tabella B29. Esito schematico di DXA T-score e Z-score, Skeletal Muscle Index ed ipogonadismo anamnestico su 435 pazienti suddivisi in base all'età	58
Tabella B30. Confronto dati biodemografici ed ematochimici di 435 pazienti suddivisi per età	59
Tabella B31. Confronto dati densitometrici e calcolo score fratturativo a 10 anni tramite algoritmo FRAX in 435 pazienti suddivisi per età.	60
Tabella B32. Studio esiti DXA combinati con dati clinici, dosaggi ematochimici vitamina D, Skeletal Muscle Index e presenza anamnestica di ipogonadismo su 435 pazienti totali.	61
Tabella B33. Confronto dati biodemografici ed ematochimici di 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.	62
Tabella B34. Confronto dati densitometrici ed esito calcolo score fratturativo a 10 anni tramite algoritmo FRAX su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.	63
Tabella B35. Confronto dati densitometrici ed esiti del calcolo score fratturativo a 10 anni tramite algoritmo FRAX in 375 pazienti, dopo rimozione dal confronto di soggetti affetti da ipogonadismo.	64

Tabella B36. Presenza di fattori di rischio osteoporosi per il calcolo Frax su 435 pazienti totali.....	64
Tabella B37. Esito del calcolo del rischio di frattura a 10 anni tramite algoritmo FRAX su 435 pazienti.....	65
Tabella B38. Confronto prevalenza OP primitiva e fattori di rischio per OP secondaria su 435 pazienti totali.	66
Tabella B39. Confronto di dati clinici ed ematochimici, score di sopravvivenza, rischio di fratture a 10 anni e dati densitometrici in 253 soggetti osteoporotici, suddivisi in base al riscontro di osteoporosi primitiva o secondaria.....	67
Tabella B40. Fattori di rischio per OP secondaria su 435 pazienti, in ordine di prevalenza percentuale.....	68
Tabella B41. N° fattori di rischio per OP secondaria in 435 pazienti divisi per età.....	69
Tabella B42. Confronto tra familiarità per osteoporosi, fratture da fragilità, stile di vita su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.....	70
Tabella B43. Stato corporeo classificato sulla base dei valori di BMI, disponibile per 362 pazienti, divisi in base alla presenza o meno di patologia infiammatoria.....	70
Tabella B44. Specificità diagnostiche reumatologiche su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.....	71
Tabella B45. Presenza di fratture da fragilità ossea su 435 pazienti divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.....	71
Tabella B46. Numero medio di fratture vertebrali su 420 pazienti di cui risulta disponibile il numero di fratture vertebrali divisi in base alla presenza o meno di una patologia infiammatoria.....	72
Tabella B47. Valore medio, deviazione standard ed intervallo dei valori del punteggio Charlson Comorbidity Index e della percentuale stimata di sopravvivenza a 10 anni su 413 pazienti di cui risulta calcolabile CCI...	73
Tabella B48. Confronto percentuale di assunzione di terapia per l'osteoporosi, supplementazione vitaminica D, pregressa vertebroplastica e pregresso ciclo di teriparatide in 279 pazienti di cui risulta disponibile la terapia farmacologica.....	74
Tabella B49. Statistiche descrittive sulla durata in anni dell'assunzione di terapia antiosteoporotica per i pazienti con segnalata terapia antiosteoporotica e tale dato disponibile.....	74
Tabella B50. Prevalenza di necessità di terapia antiosteoporotica su 435 pazienti totali.....	75
Tabella B51. Confronto prevalenza di necessità e assunzione di terapia antiosteoporotica su 279 pz totali.....	75
Tabella B52. Utilizzo delle diverse terapie farmacologiche antiosteoporotiche su 279 pazienti di cui risulta disponibile l'anamnesi farmacologica.....	75
Tabella B53. Indicazione ad eseguire terapia con teriparatide in prevenzione secondaria secondo algoritmo della Nuova Nota 79 su un totale di 315 pazienti con necessità di terapia antiosteoporotica.....	76
Tabella B54. Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore, nota79.....	77
Tabella B55. Confronto dati clinici, ematochimici, di sopravvivenza e di rischio fratturativo a 10 anni di 315 pazienti separati in base all'indicazione di eseguire terapia con teriparatide secondo l'algoritmo della nuova nota 79.....	78
Tabella B56. Confronto fattori di rischio per il calcolo FRAX, la assunzione di terapia antiosteoporotica e la presenza di malattia infiammatoria o meno in 315 pazienti separati in base all'indicazione ad eseguire terapia con teriparatide secondo nota79.....	79
Tabella B57. Confronto terapie antiosteoporotiche assunte in soggetti con indicazione a teriparatide su un totale di 236 pazienti.....	80
Tabella B58. Diagnosi di patologia reumatologica su 435 pazienti, in ordine di prevalenza percentuale.....	81
Tabella B59. Prevalenza di fattori di rischio OP, stile di vita in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.....	82
Tabella B60. Prevalenza fratture da fragilità e fattori di rischio per OP in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.....	83
Tabella B61. Prevalenza di diversi dati clinici e densitometrici in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.....	84
Tabella B62. Caratteristiche di malattia reumatologica in 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi di malattia reumatica.....	85

Tabella B63. Dati biodemografici e caratteristiche di malattia reumatica su 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.	85
Tabella B64. Dati densitometrici e FRAX su 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.	86
Tabella B65. Esami ematochimici su 435 pazienti suddivisi sulla base della diagnosi reumatologica.....	87
Tabella B66. Confronto tra prevalenza di soggetti con indicazione ad eseguire approfondimenti endocrinologici sessuali maschili e dosaggio di testosterone totale sierico in 185 pazienti reumatologici di cui risultavano disponibili esami ematochimici.	89
Tabella B67. Confronto valori densitometrici su 106 pazienti raggruppati in base a SMI normale o diminuito.	89