



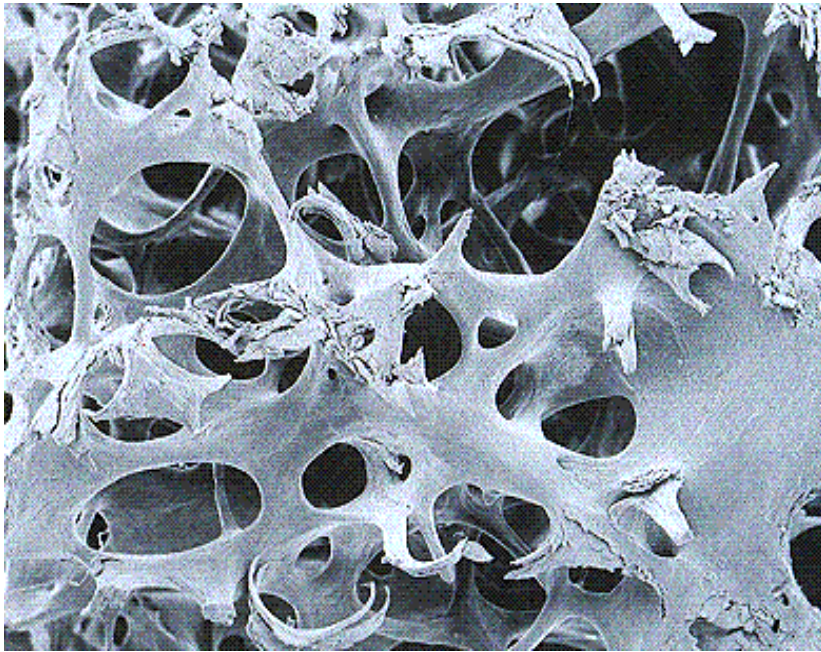
# OSTEOPOROSI POST- MENOPAUSALE: UNA QUICK REFERENCE

---

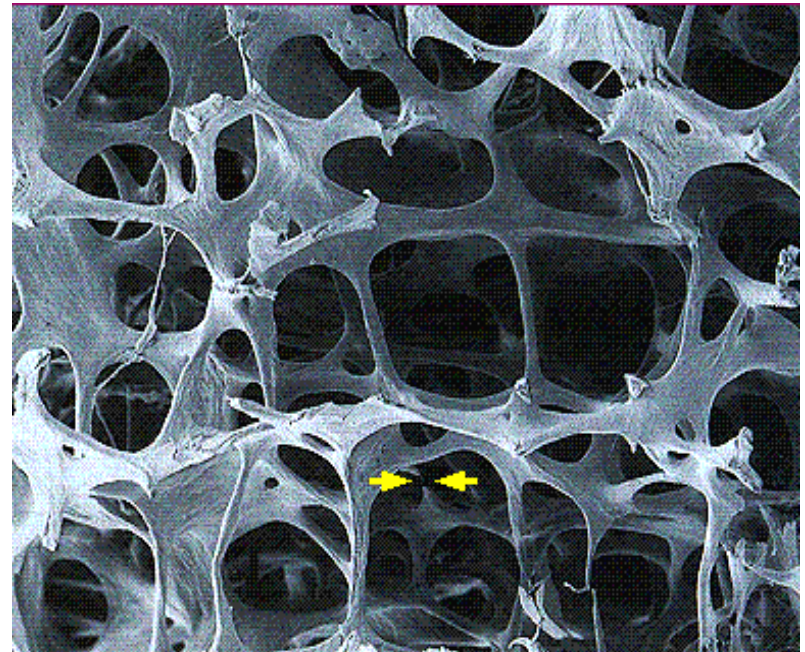
Dr Sara Cassibba  
US Endocrinologia e Diabetologia  
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

# OSTEOPOROSI

“L’osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura .”



Normale\*



Osteoporosi\*

\* Dempster DW et al, JBMR 1986; 1: 15-21.

# DIAGNOSI

## *-BMD*

WHO definition of osteoporosis based on BMD		
Classification	BMD	T-score
Normal	Within 1 SD of the mean level for a young-adult reference population	T-score at $-1.0$ and above
Low bone mass (osteopenia)	Between 1.0 and 2.5 SD below that of the mean level for a young-adult reference population	T-score between $-1.0$ and $-2.5$
Osteoporosis	2.5 SD or more below that of the mean level for a young-adult reference population	T-score at or below $-2.5$
Severe or established osteoporosis	2.5 SD or more below that of the mean level for a young-adult reference population with fractures	T-score at or below $-2.5$ with one or more fractures

## *- Presenza di frattura da fragilità*

(si ritiene efficiente il trauma da incidente stradale o storia personale di cadute multiple)

# CLASSIFICAZIONE

- Osteoporosi primaria
  - osteoporosi idiaopatica
  - osteoporosi postmenopausale
  - osteoporosi involutiva o senile
- Osteoporosi secondaria

# OSTEOPOROSI PRIMARIA

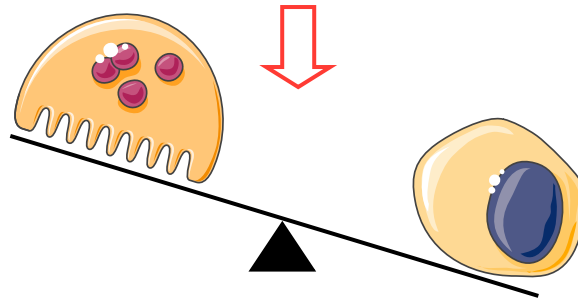
	POSTMENOPAUSALE	SENILE	IDIOPATICA
Età	50-70 anni	dopo i 60 anni	Variabile (pre-menopausa)
Sesso	F	1:2 M:F	1:1 M:F
Causa	<ul style="list-style-type: none"><li>• calo estrogenico con aumento dei precursori degli osteoclasti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ridotta sintesi vit D</li><li>• resistenza dell'azione della vit D</li><li>• Altri fattori ormonali</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• fattori genetici</li></ul>

# Osteoporosi primaria - post-menopausale

DEFICIENZA ESTROGENICA



AUMENTATO TURNOVER



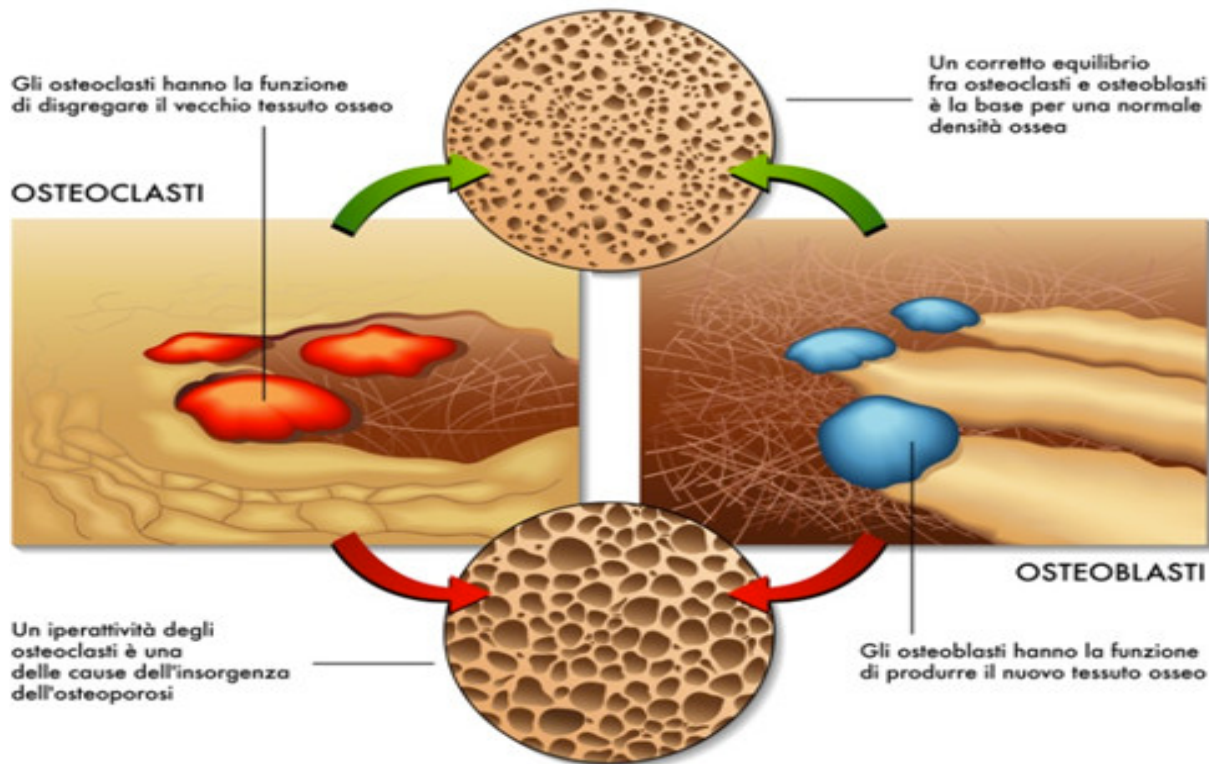
Diversi meccanismi portano a questo sbilanciamento



*Perdita di massa ossea*

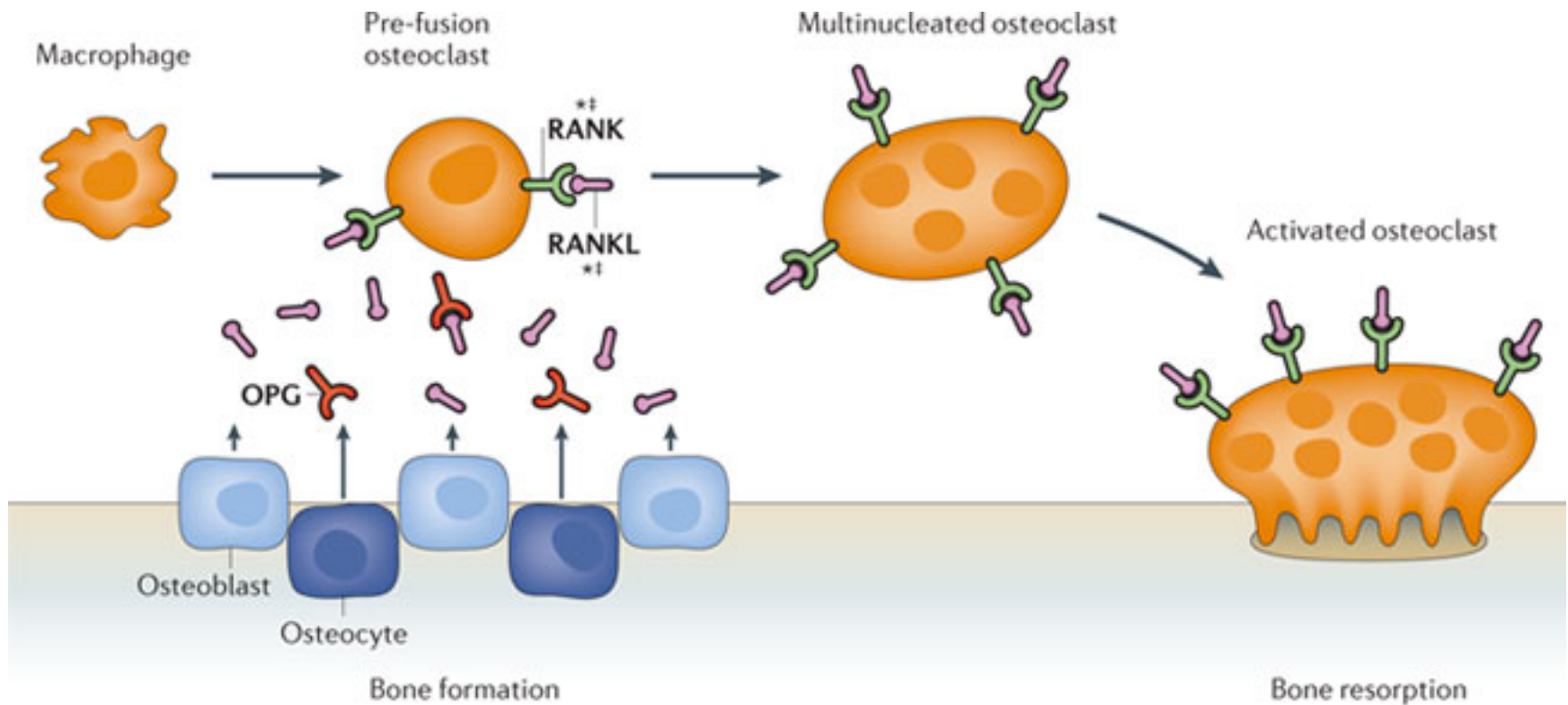
# E2 e OSSO

- E2 hanno recettori a livello di OB e OC e ne promuovono rispettivamente sopravvivenza e apoptosi



# E2 e SISTEMA RANK-RANKL-OPG

**E2 promuovono la produzione di OPG e riducono la produzione di RANKL**

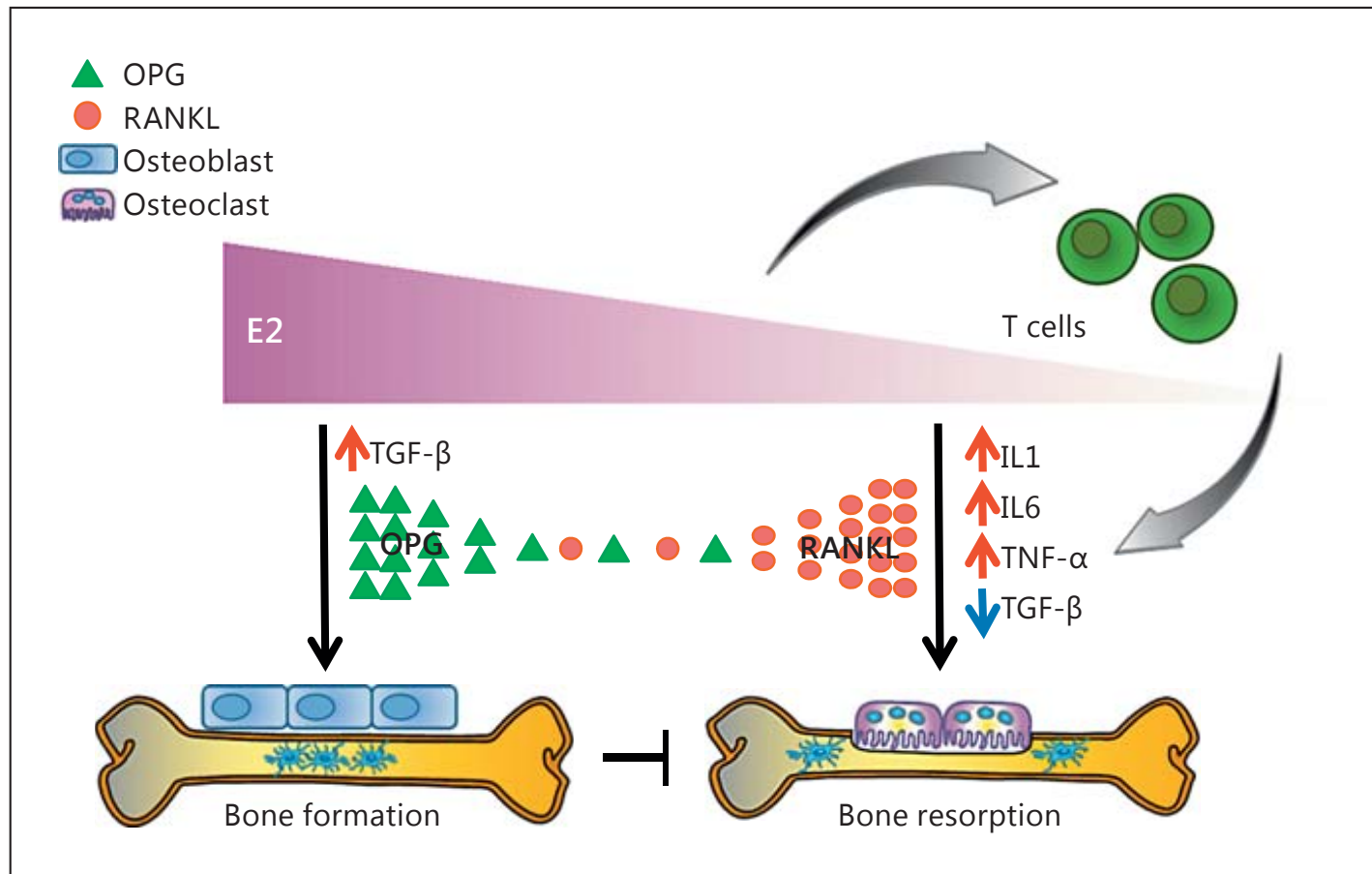


Nature Reviews | Genetics



# E2 - CELLULE IMMUNITARIE & OSSO

**E2 inibiscono la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule immunitarie → riducono lo stimolo alla produzione di RANKL**



# EFFETTI DELLA CARENZA ESTROGENICA

- Aumento del riassorbimento osseo
- Aumento transitorio della calcemia
  - inibizione del PTH
  - riduzione secondaria di vitamina D attivata
- RENE: ridotto riassorbimento del calcio
- INTESTINO: ridotto assorbimento di calcio

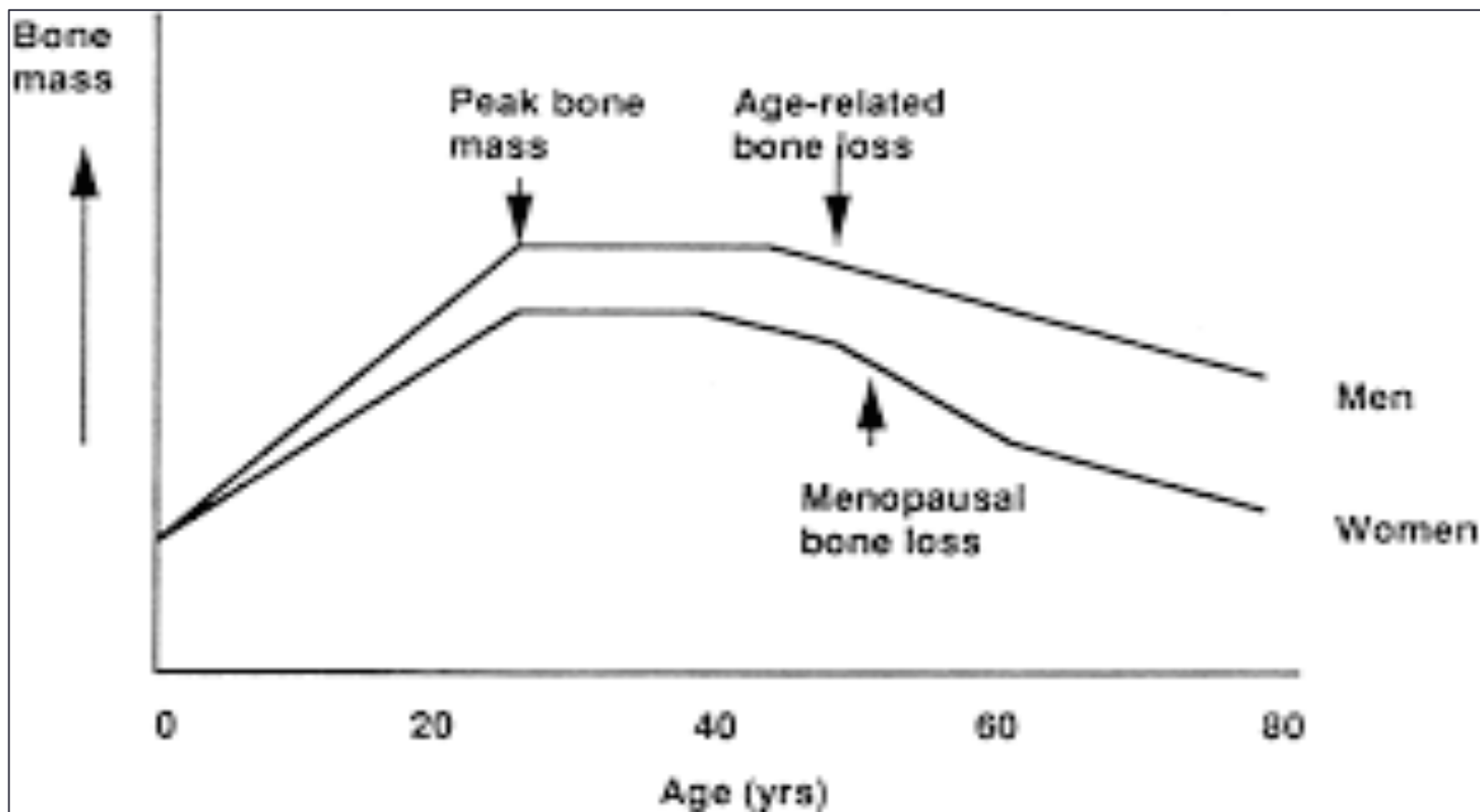
# OLTRE AGLI ESTROGENI...

...altri ormoni possono contribuire alla perdita di massa ossea nel periodo del pre-menopausale :

- prima della riduzione dei livelli di E2 si assiste, nei due anni precedenti la menopausa, ad una riduzione della massa ossea
- Ciò è stato correlato in diversi studi con :
  - ✓ il deficit della fase luteale con riduzione del Pg
  - ✓ l'aumento dell'FSH della pre-menopausa

# OSTEOPOROSI: post-menopausale vs senile

CARATTERISTICHE	TIPO I POST-MENOPAUSALE	TIPO II SENILE
Età	50-70	≥ 70
Perdita di massa ossea	Osso trabecolare	Osso trabecolare/corticale
Velocità di perdita ossea	↑↑ nei primi anni poi ↑	↑
Sede di frattura	Vertebre e radio	Femore
Funzione paratioridea	Diminuita	Aumentata
Assorbimento di calcio	Ridotto	Ridotto
Metabolismo vitamina D	Riduzione secondaria	Riduzione primaria
Causa principale	Calo estrogenico	Età
Sesso	Femminile	Femminile e maschile



# PICCO DI MASSA OSSEA

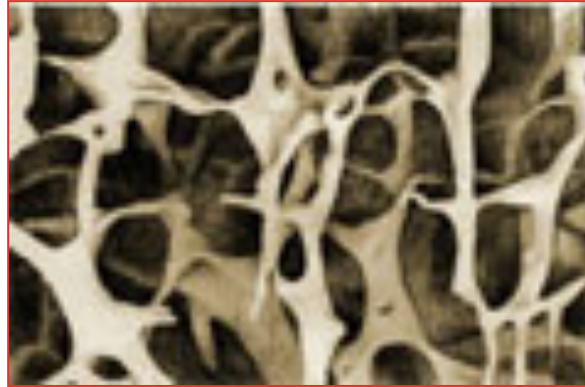
- Fattori genetici
- Fattori nutrizionali
- Fattori ormonali
- Esercizio fisico
- Abitudini di vita
- Patologie
- farmaci

# PERDITA DI MASSA OSSEA

- Fattori genetici
- Fattori nutrizionali
- Fattori ormonali
- Esercizio fisico
- Abitudini di vita
- Patologie
- farmaci

# SEGNI E SINTOMI

OSTEOPOROSI



SILENTE



FRATTURE

DOLORE

DEFORMITA'

INVALIDITA'

# SCREENING



## OBIETTIVO:

individuare le donne in post-menopausa ad aumentato rischio di osteoporosi e/o di frattura da fragilità

## Alcune considerazioni:

- In Italia soffrono di osteoporosi >3.500.000 di donne
- E' affetto da osteoporosi il 5% di donne a 50 anni, il 40% delle donne >85 anni



# SCREENING, COME E PERCHÉ?

**BMD → parametro diagnostico per osteoporosi**

✓ **MOLTO SPECIFICA**

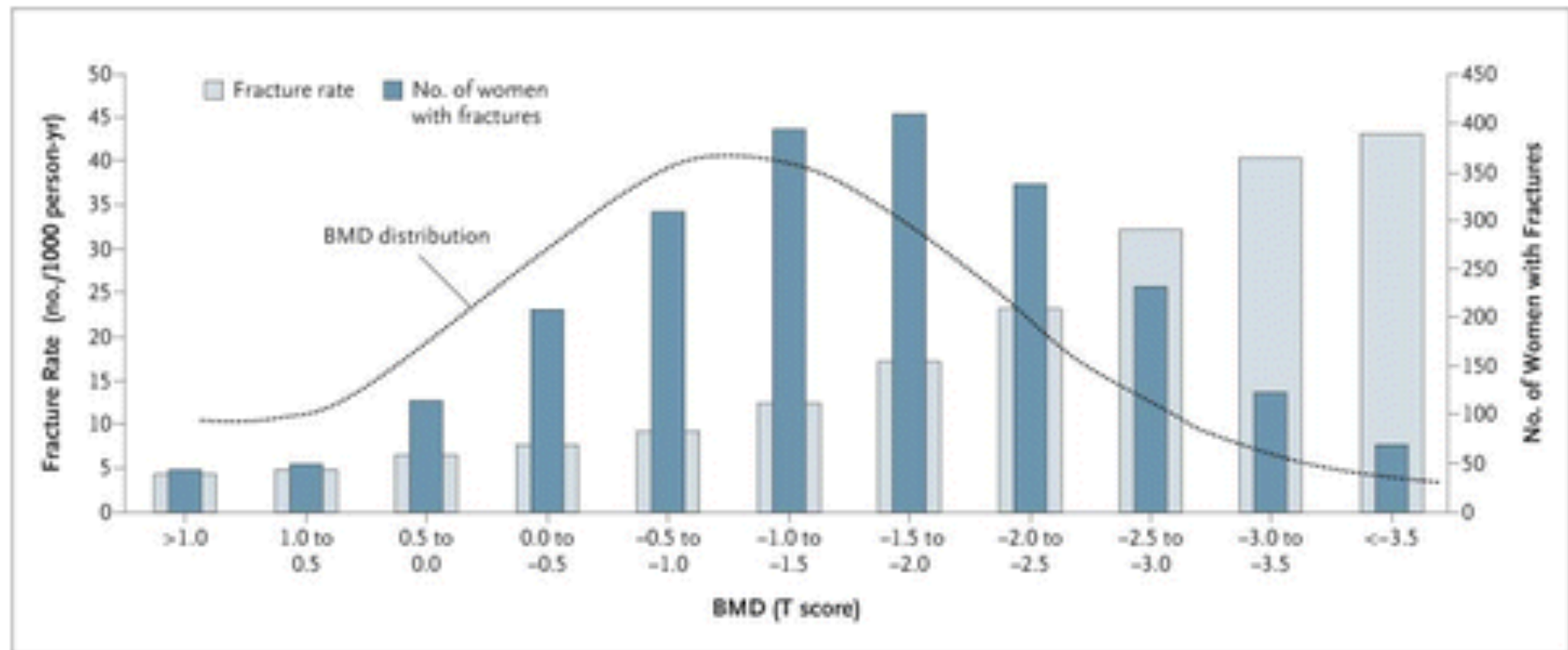
*“Circa il 45% delle donne con osteoporosi alla dxa a 50 aa vanno incontro a frattura osteoporotica nella vita*

✓ **POCO SENSIBILE**

*“Circa il 96% delle fratture da fragilità avviene nelle donne in range di osteopenia”*

**NON è un test di screening ottimale → non raccomandato in tutte le donne al momento della menopausa**

# Most of fractures occur in osteoPENIC than on osteoPOROTIC women



# FRATTURA VERTEBRALE

- una frattura vertebrale è coerente con la diagnosi di osteoporosi anche in assenza di una BMD in range di osteoporosi → indice di deteriorata qualità dell'osso e della sua resistenza
- importante predittore di nuove fratture
- **Sintomatica solo in 1/3 dei casi**

# SCREENING, COME E PERCHE'?

Specialmente in rapporto alla fascia d'età delle donne che possono essere affette da osteoporosi post-menopausale (50-70 anni)

## Valutazione fisica:

- ✓ Altezza annuale
- ✓ Controllo se cifosi

## Valutazione anamnestica dei FdR per osteoporosi e frattura:

- ✓ Età
- ✓ Familiarità
- ✓ Anamnesi fisiologica (menarca e menopausa, stile di vita)
- ✓ Anemesi patologica (se frattura pregresse, se patologie/farmaci osteopenizzanti o che aumentino il rischio di caduta)

Non bisogna trascurare eventuali campanelli d'allarme come radiogrammi eseguiti per altri motivi che indichino rarefazione del contenuto minerale osseo

# Donne in menopausa con FdR



Consider BMD testing in the following individuals:

- Women age 65 and older and men age 70 and older, regardless of clinical risk factors
- Younger postmenopausal women, women in the menopausal transition, and men age 50 to 69 with clinical risk factors for fracture
- Adults who have a fracture at or after age 50
- Adults with a condition (e.g., rheumatoid arthritis) or taking a medication (e.g., glucocorticoids in a daily dose  $\geq 5$  mg prednisone or equivalent for  $\geq 3$  months) associated with low bone mass or bone loss

# Indicazioni all'imaging vertebrale



Consider vertebral imaging tests for the following individuals<sup>a</sup>:

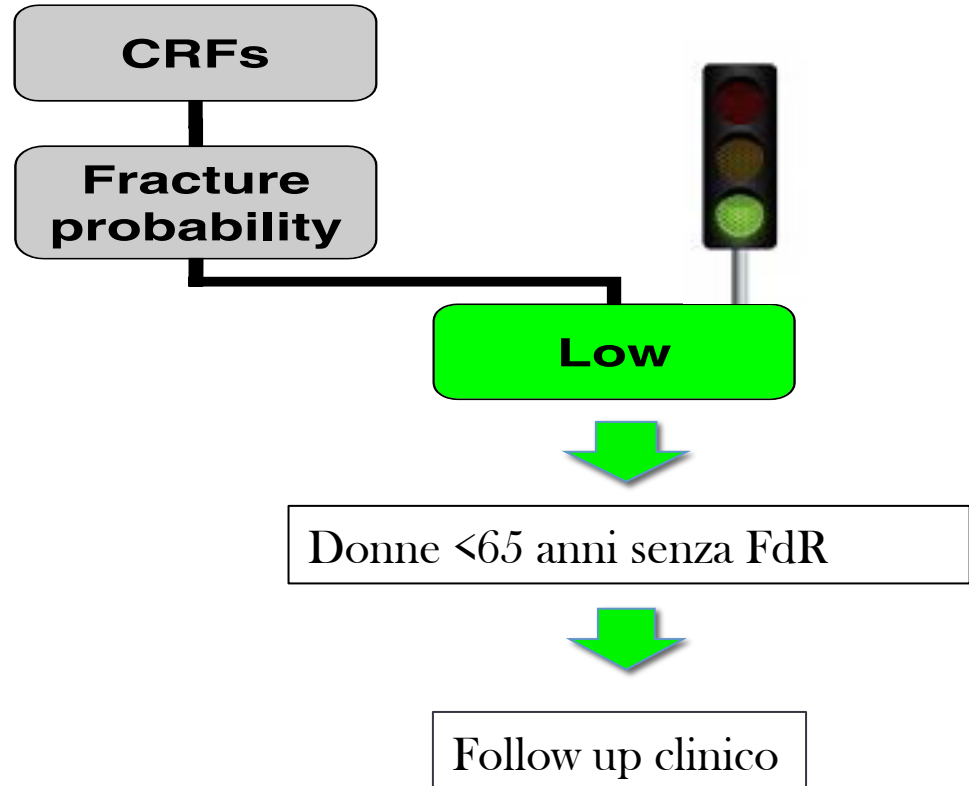
- All women age 70 and older and all men age 80 and older if BMD T-score at the spine, total hip, or femoral neck is  $\leq -1.0$
- Women age 65 to 69 and men age 70 to 79 if BMD T-score at the spine, total hip, or femoral neck is  $\leq -1.5$
- Postmenopausal women and men age 50 and older with specific risk factors:
  - Low-trauma fracture during adulthood (age 50 and older)
  - Historical height loss of 1.5 in. or more (4 cm)<sup>b</sup>
  - Prospective height loss of 0.8 in. or more (2 cm)<sup>c</sup>
  - Recent or ongoing long-term glucocorticoid treatment

<sup>a</sup> If bone density testing is not available, vertebral imaging may be considered based on age alone

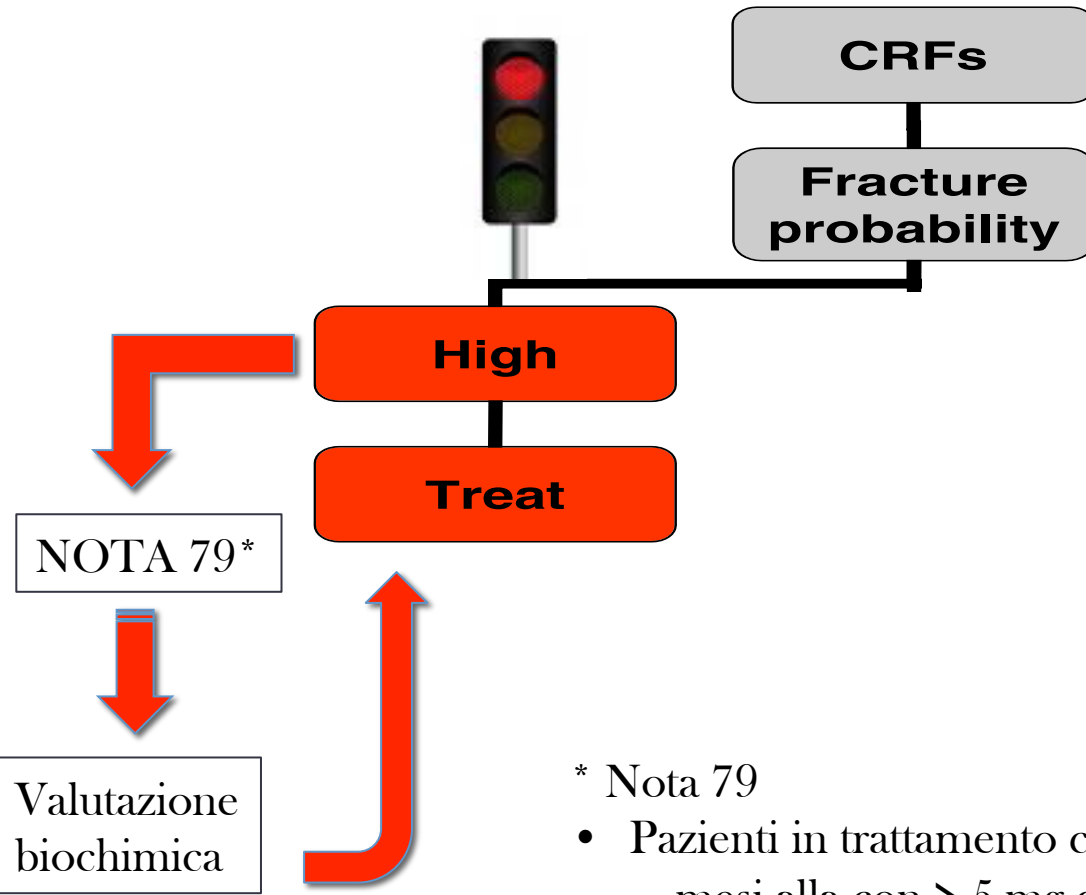
<sup>b</sup> Current height compared to peak height during young adulthood

<sup>c</sup> Cumulative height loss measured during interval medical assessment

# dallo screening...



# dallo screening...

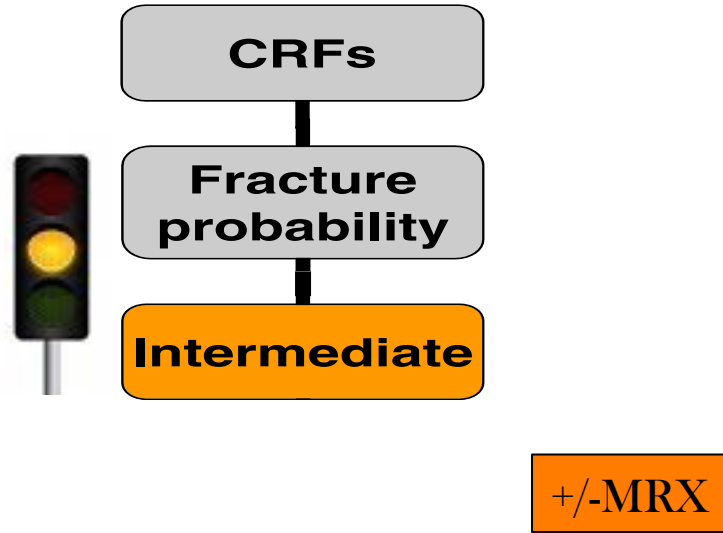


\* Nota 79

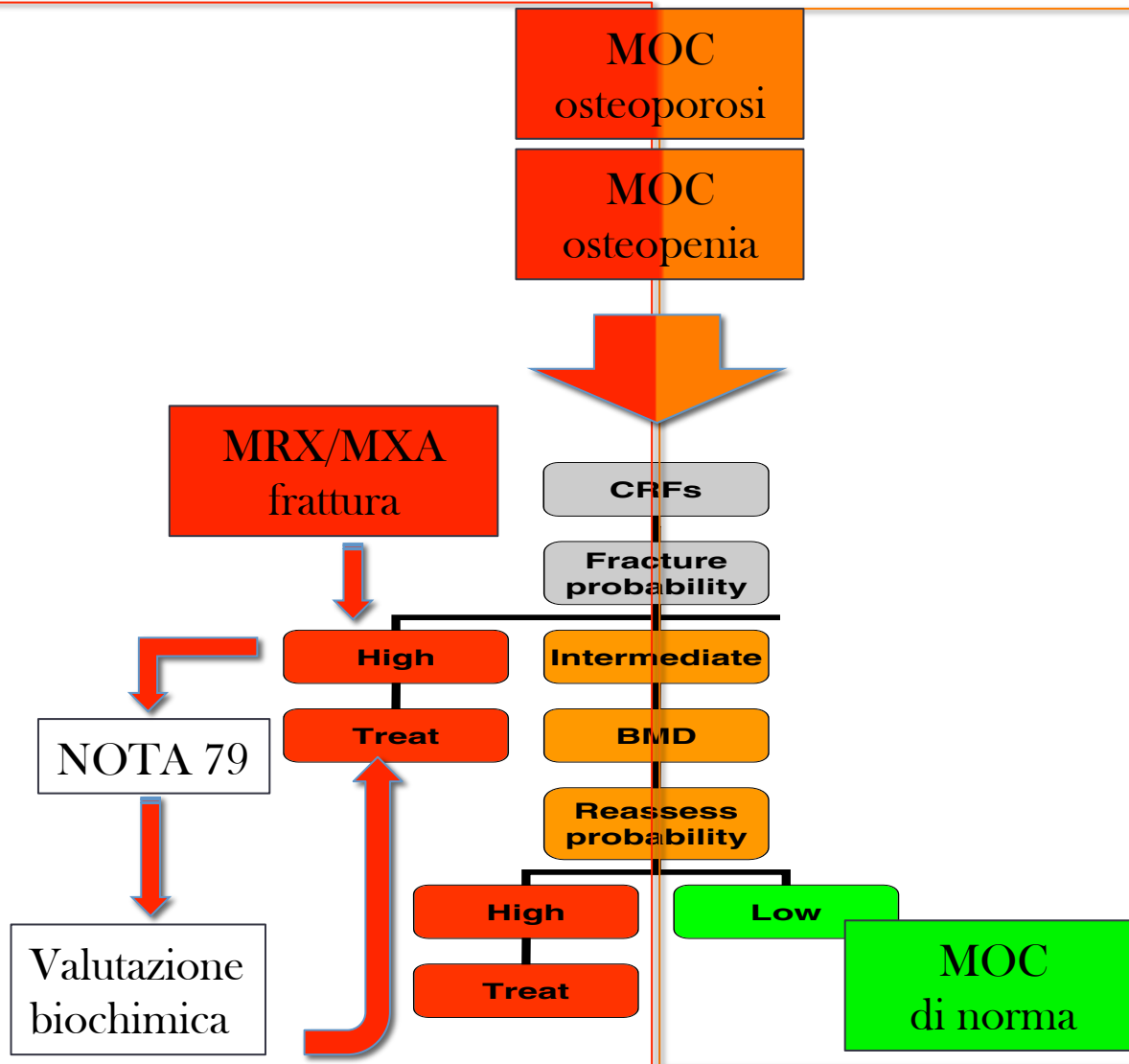
- Pazienti in trattamento con dosi di corticosteroidi per più di ... mesi alla con  $\geq 5$  mg di prednisone o equivalenti
- Pazienti con frattura da fragilità



# Dallo screening...



# Possibili esiti delle donne post-menopausa con FdR



# Orientamento terapeutico : chi trattare?



# RAZIONALE DELLE SOGLIE DI INTERVENTO

---

Soglia diagnostica e soglia terapeutica

# TENERE SEMPRE IN MENTE L'OBIETTIVO



**PREVENIRE LA FRATTURA**

## VANNO FORTEMENTE RACCOMANDATI A TUTTI:

- ✓ I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica)
- ✓ l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita)

L'UTILIZZO DI FARMACI, sia in prevenzione che in terapia, deve tener conto di:

- ✓ rapporto rischio/beneficio
- ✓ costi

# C'è diffuso consenso sul trattamento di ...

- ✓ Donne in post-menopausa affette da OP con pregressa frattura
- ✓ Donne post-menopausa che effettuino terapia cortisonica
- ✓ *(in quest'ultimo caso la dose varia a seconda delle diverse linee guida, in Italia > 5 mgdi prednisone per >3 mesi)*

## RAZIONALE

l'elevato rischio di frattura a cui sono soggette le pazienti in epoca post-menopausale con le suddette condizioni cliniche

Linee guida USA (NOF)- Osteoporos Int (2014) 25:2359-2381

Linee guida europee (IOF)- Osteoporos int (2013) 24:23-57

Linee guida italiane (SIOMMMS) 2012

# Frattura vertebrale

Importante predittore di nuove fratture, la presenza di 1 frattura vertebrale aumenta il RR di frattura:

- ✓ vertebrale → di 5 volte
- ✓ fratture non vertebrali → di 2-3 volte



# GIOP

Perdita della BMD bifasica:

- 1) rapida nel primo anno → 6-12%
- 2) Successivamente → 3%/anno

- Il rischio di frattura aumenta del 75% nei primi 3 mesi di terapia, prima che si verifichi la riduzione della BMD → il R di frattura resta sempre sottostimato dalla BMD (20 volte maggiore)
- Effetto prevalente sull'osso trabecolare

# Rapporto rischio/beneficio

## DIVERSA PERCEZIONE DI RISCHIO/BENEFICIO IN DIVERSI CONTESTI CLINICI:

- ✓ nel caso della prevenzione qualsiasi effetto collaterale, qualsiasi rischio aggiuntivo è scarsamente tollerato
- ✓ Uno stesso farmaco, nell'ambito di una terapia acuta, può risultare adeguato e vantaggioso, malgrado comporti una certa pericolosità

# Costo sanitario

- Ai farmaci specifici per l'osteoporosi è attribuita la **nota 79**, che li riconosce di classe A limitatamente a pazienti ad elevato rischio di frattura.

**IN REALTA' REGOLAMENTAZIONI DI QUESTO  
GENERE HANNO IL VANTAGGIO DI AIUNTARCI AD  
EVITARE L'OVER-TREATMENT....**

...

- ✓ Pregressa frattura osteoporotica
- ✓ → rischio di una nuova frattura vertebrale è di circa il 5-15 % all'anno in relazione all'età



- ✓ I farmaci della nota 79 riducono il rischio di frattura di circa il 50%
- ✓ è necessario trattare circa 10-30 pazienti per un anno per prevenire una frattura [il cosiddetto Number Needed to Treat (NNT)].

**SE** trattassimo una popolazione con un rischio di frattura dello 0.5% all'anno il NNT salirebbe a 400, probabilmente superiore al Number Needed to Harm (NNH) → numero di pazienti da trattare perché si riveli un grave effetto collaterale farmaco-correlato.

# Limiti...

categorizzando i soggetti da trattare in base a livelli di T-score e pregressa frattura e non di soglie di rischio per cui trattare trascura condizioni di prescrivibilità in contesti fortemente osteopenizzanti

... un esempio su tutti la terapia con inibitori dell'aromatasi

# Soglia diagnostica e soglia terapeutica

- Molte linee guida hanno cercato di identificare la “soglia di intervento farmacologico” sulla base di valori densitometrici (ad esempio T-score -2.5)
- Tale valore tuttavia non risulta sempre adeguato

# Tutti i pazienti con T-score da osteoporosi sono da trattare?

Fracture probability (%)

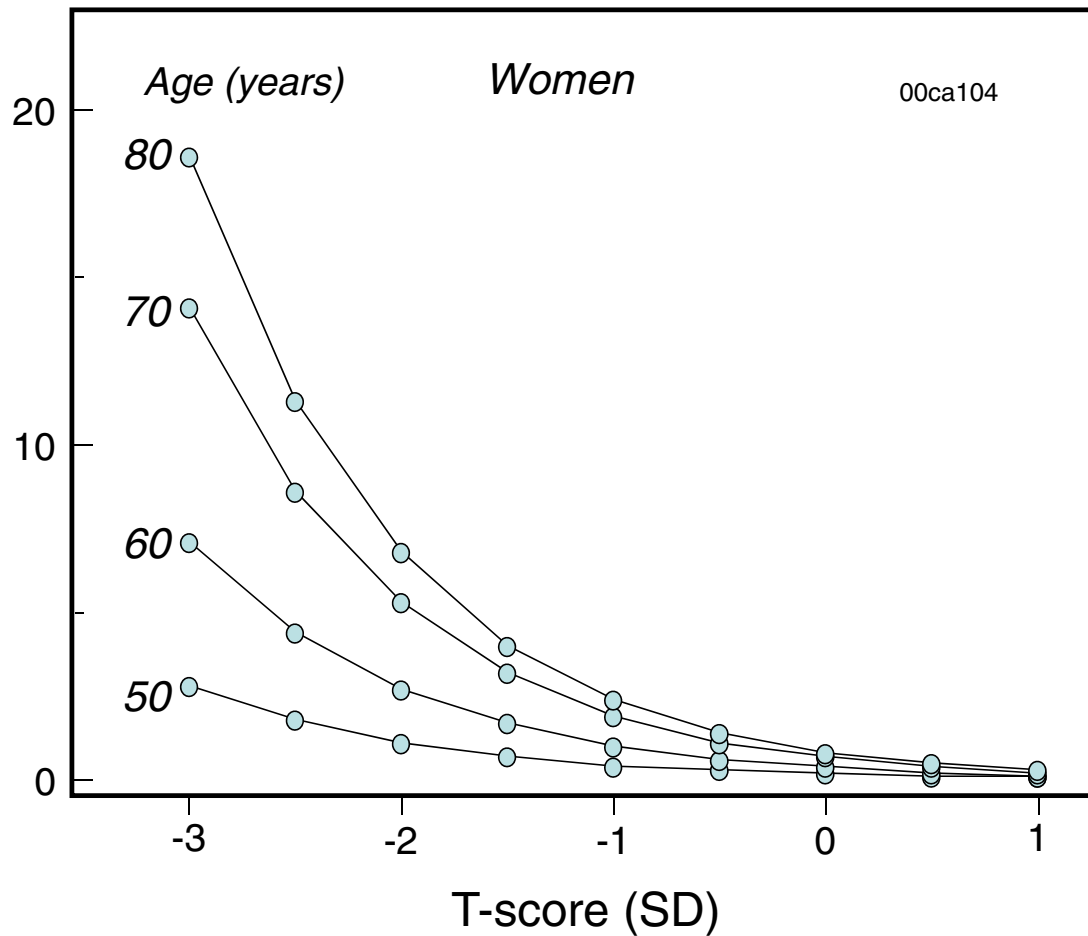
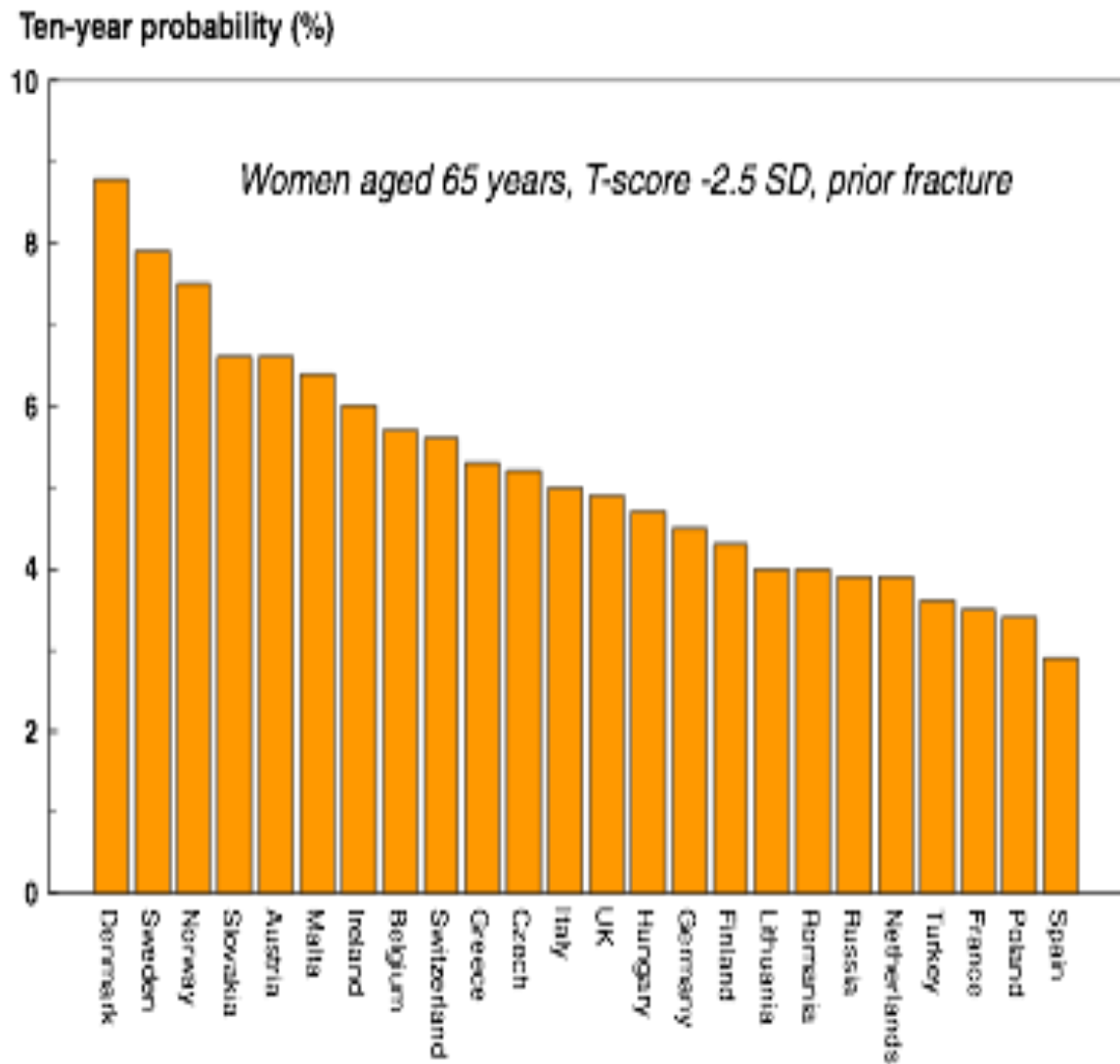


Fig. 3 Ten year probability (in percent) of a hip fracture in women from different European countries. BMI set to 24 kg/m<sup>2</sup>





# Esempi e considerazioni

- Tscore  $< -2.5$  al femore, in donna di novant'anni, senza altri FdR
  - l'attesa di vita molto ridotta e il rischio di un evento avverso potrebbe superare il beneficio della terapia
  - La paziente presenta una età biologica inferiore all'età anagrafica, aspettativa di vita discreta, posso trattarla perché il suo rischio a questo livello è elevato

# Esempi e considerazioni

- Donna di 50 con un T-score di -2,5
  - il suo rischio è ancora basso perché giovane
  - potrebbe valere la pena indagare se la paziente presenti una osteoporosi secondaria
- SE LA SIGNORA FOSSE IN TRATTAMENTO CON INIBITORI DELL'AROMATASI?

# Esempi e considerazioni

- Donna di 50 con un T-score di  $<-2$
- Madre con frattura di femore a 74 anni
- Menopausa a 47 anni
- BMI 18,5
- Terapia con inibitori dell'aromatasi da un anno

→ non è osteoporotica

→ il suo rischio è ancora basso per età

→ ha importanti FdR per frattura

→ TRATTAMENTO Può ESSERE INDICATO

Una valutazione completa dovrebbe tenere presente il rischio prevedibile in un arco di tempo realistico (ad esempio 10 anni): alla luce di questa proiezione del rischio che il peso di risultati densitometrici equivalenti può apparire diverso da caso a caso.



**ALGORITMI DIAGNOSTICI**

**CAMPO DI APPLICAZIONE DEGLI ALGORITMI  
PER IL CALCOLO DEL RISCHIO  
ASSOLUTO DI FRATTURA:  
FRAX e DeFRA**

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

**FRAX®** WHO Ischio Di Frattura Strumento Di Valutazione

Home Strumento di calcolo Tabelle cartacee FAQ Riferimenti Italiano

### Benvenuti in FRAX®

Lo strumento FRAX® è stato sviluppato dall'OMS per valutare il rischio di frattura nei pazienti. Si basa su modelli di pazienti singoli che integrano i rischi associati ai fattori di rischio clinici e alla densità minerale ossea (BMD) misurata a livello del collo femorale\*.

I modelli FRAX® sono stati sviluppati partendo dallo studio di coorti di popolazioni di Europa, Nord America, Asia e Australia. Nella forma più sofisticata, lo strumento FRAX® è informatizzato ed è disponibile in questo sito. È possibile tuttavia scaricare diverse versioni cartacee, basate sul numero di fattori di rischio, per l'impiego ambulatoriale.

Gli algoritmi FRAX® consentono di valutare il rischio di frattura su un arco di tempo di 10 anni. I dati ottenuti corrispondono alla probabilità in 10 anni di frattura del femore e di frattura osteoporotica maggiore (colonna vertebrale, avambraccio, femore o spalla).

**Dott. John A Kanis**  
Professore Emerito  
Università di Sheffield

FRAX Desktop Application  
Click here to view the applications available

Versione Web 3.7  
Visualizza comunicati

Link

[www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)

[www.nof.org](http://www.nof.org)

[www.jpof.or.jp](http://www.jpof.or.jp)

[www.esceo.org](http://www.esceo.org)

<http://defra-osteoporosi.it/>

**DEFRA®**  
L'ALGORITMO PER LA STIMA  
DEL RISCHIO DI FRATTURA

email password LOGIN ?  
password dimenticata?

L'ALGORITMO DEFRACALC SUPPORTO E ASSISTENZA

### DEFRACALC

Inizia subito a utilizzare DEFRACalc

**REGISTRATI ORA**

Rischio di frattura osteoporotica e soglia di intervento: l'algoritmo diagnostico

Sei un medico specialista o un medico di medicina generale?  
Registrati ora gratuitamente ed inizia ad utilizzare questo tool di calcolo realizzato esclusivamente per te.

REGISTRATI  
PRINCIPALI CARATTERISTICHE  
TOUR

# FRAX®

- Disegnato per donne post-menopausa e uomini >50 anni
- Non trattati farmacologicamente per osteoporosi o che abbiano terminato il trattamento da almeno 1 anno
- **È un ausilio** nel calcolare la probabilità a 10 anni di frattura di femore e di altre fratture maggiori (definite come fratture vertebrali cliniche, di femore, avambraccio, omero prossimale), tenendo conto dei fattori di rischio.

# Limiti del FRAX

- Variabili dicotomiche:
  - ✓ sottostima il rischio di frattura di pazienti che abbiano recenti fratture , fratture multiple e aumentato rischio di frattura
  - ✓ Sottostima rischio di forti bevitori e fumatori, di chi assume elevate dosi di cortisone
  - ✓ è soprattutto utile per i soggetti con una bassa BMD al collo del femore, sottostima il rischio di pazienti con relativa conservazione della BMD al collo del femore ma compromissione della colonna
- Non include un notevole numero di condizioni
  - ✓ Perché più rare
  - ✓ Per semplicità d'uso
  - ✓ Perché la farmacoterapia non aiuterebbe in condizioni di aumentato R di frattura senza compromissione dello stato osseo → ESEMPIO IL R DI CADUTA

# Zone grigie e opinioni divergenti su ...

- Livello di T-score meritevole di trattamento
- Soglie di rischio meritevoli di trattamento farmacologico

NOF ( linee guida USA)- trattamento indicato per:

- ✓ Donne in post-menopausa affette da OP diagnosticata alla DXA
- ✓ Donne in post-menopausa con un rischio di frattura calcolato a 10 anni con algoritmi  $>20\%$  per tutte le fratture e  $>3\%$  al femore
- ✓ **RAZIONALE:** calcolo basato sulla farmacoeconomia

IOF (linee guida europee) - trattamento indicato per:

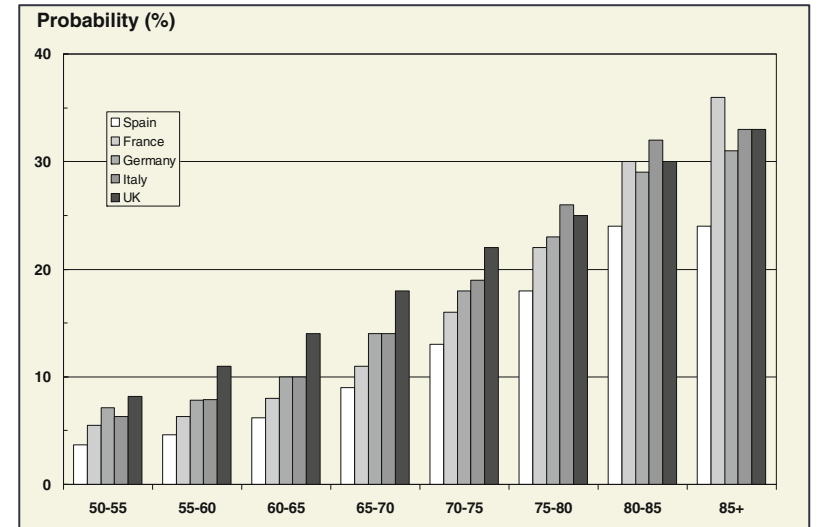
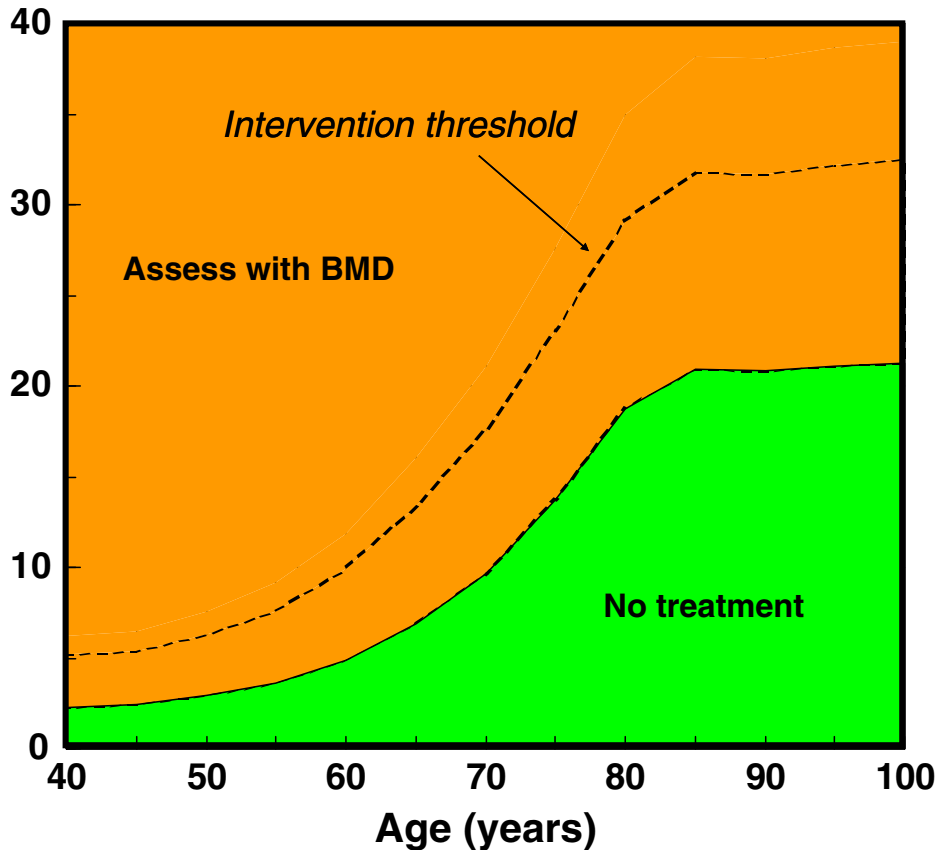
- ✓ Donne con osteopenia/osteoporosi alla DEXA, con T-score da  $<-2$  a  $<-2.5$
- ✓ Donne in post-menopausa in base al rischio di frattura  $\rightarrow$  2 orientamenti nei diversi Paesi europei:
- ❑ **SOGLIA VARIABILE:** trattare le donne che abbiano un rischio pari alle donne di pari età che sviluppino una frattura
- ❑ **SOGLIA FISSA:** trattare chi è a rischio elevato indipendentemente dall'età



# Soglie variabili: un esempio

IOF -linee guida europee

10-year fracture probability (%)



Age range (years)	10-year fracture probability (%)		
	Intervention threshold	Lower assessment threshold	Upper assessment threshold
40-44	5.2	2.3	6.2
45-49	5.4	2.4	6.5
50-54	6.3	2.9	7.6
55-59	7.6	3.6	9.1
60-64	9.9	4.9	11.9
65-69	13.4	6.9	16.1
70-74	17.6	9.7	21.5
75-79	23.0	13.7	27.6
80-84	29.1	18.7	34.9
85-89	31.8	20.9	38.2
90-94	31.7	20.8	38.0
95-99	32.2	21.1	38.6
100+	32.5	21.3	39.0

# C'è consenso diffuso su...

... ampio spazio riservato al giudizio del clinico, soprattutto nelle zone grigie, che deve tenere conto:

- ✓ delle variabili non catturate/sottostimate/sovrastimate dagli algoritmi di calcolo del rischio a 10 anni
- ✓ Della condizione clinica del paziente
- ✓ Della farmaco-economia
- ✓ Dell'opinione del paziente:
  - ◆ che rischio di frattura ritiene accettabile?
  - ◆ è disponibile a pagare una terapia per osteoporosi che non rientri nei criteri di rimborsabilità?

Linee guida USA (NOF)- Osteoporos Int (2014) 25:2359-2381

Linee guida europee (IOF)- Osteoporos int (2013) 24:23-57

Linee guida italiane (SIOMMMS) 2012

# Con farmacoterapia...

- ampia documentazione della riduzione del rischio di frattura su:

@pazienti con pregressa frattura osteoporotica

@pazienti con T-score minore/uguale - 2,5

non dati di evidenza di riduzione del R di fratture per soggetti osteopenici con frax che indica RdF >3% femore e >20% fratture osteoporotiche maggiori

# CONSIDERAZIONI DI TERAPIA PER LA SOLA OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

---

# Terapia ormonale sostitutiva

Vari regimi, che si diversificano per composto utilizzato (estrogeni coniugati, estradiolo, composti sintetici), via di somministrazione (orale, transdermica, gel, crema, spray) e associazione o meno con progestinici (assunti in modo ciclico o continuativo)



# Women's Health Initiative Study (WHI)

- La HRT è efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea (Livello I) e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni). (Livello V)
- È efficace nella prevenzione delle fratture (Livello I) per le donne a moderato rischio di frattura, per fratture vertebrali e non vertebrali, incluse quelle di femore.
- Ha il vantaggio, per donne che hanno anche gravi sintomi vasomotori, da menopausa, di essere il farmaco più efficace per controllarli

JAMA 2002; 288(7):872-881

JAMA 2002; 288(3):321-333

# Women's Health Initiative Study (WHI)

- il WHI ha dimostrato che l'HRT, con estrogeni e progestinici, in donne con un'età relativamente avanzata, aumenta significativamente:
  - ✓ il rischio di carcinoma della mammella
  - ✓ ictus
  - ✓ cardiopatia ischemica
  - ✓ eventi tromboembolici

## RAPPORTO RISCHIO BENEFICIO SFAVOREVOLE

→ l'EMA ha l'HRT esclusivamente in funzione del rischio osteoporotico, ha tolto la “prevenzione e trattamento dell'osteoporosi” dal foglietto illustrativo dei farmaci per HRT

- Le Agenzie governative hanno esteso ad ogni donna in menopausa le conclusioni tratte dallo studio effettuato su donne con una età media di 63,5 anni.
- È in realtà vero-simile, anche se non dimostrato, che i rischi soprattutto cardio-vascolari siano nettamente più bassi in donne più giovani.



# Ma...

- La dichiarazione rilasciata dall'EMA, (con conseguente adeguamento dei “foglietti illustrativi”) deve essere correttamente interpretata:
- divieto di prescrivere l'HRT esclusivamente in funzione del rischio osteoporotico
- Non esclude il vantaggio da HRT nella prevenzione e/o terapia dell'osteoporosi ma può essere un effetto sfruttabile nelle donne con sindrome da climaterio.
- L'HRT rispetto ad altri farmaci offre il vantaggio di poter intervenire in maniera realistica per la “prevenzione” (ossia in donne a rischio di osteoporosi anche se ancora a basso rischio di frattura), soprattutto in donne con menopausa precoce o anticipata

# SERMs

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

# THM

- Le donne affette da osteoporosi post-menopausale o a rischio di frattura dopo la menopausa hanno una aspettativa di vita , per età anagrafica, lunga
- Bisogna evitare la disabilità che possa derivare da una sottostima del rischio fratturativo
- Bisogna evitare un overtreatment tenendo a mente che:
  - La maggior parte dei farmaci hanno comprovata efficacia solo su donne ad alto R di frattura
  - Sono testati per periodi di durata di trattamento limitata
  - Hanno degli effetti collaterali

Grazie per l'attenzione!

