
LECTURES, SYMPOSIA, SEMINARS

A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, BETWEEN PATIENT, PLACEBO CONTROLLED STUDY, TO ASSESS THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF DIFFERENT TREATMENT REGIMENS OF NERIDRONATE AMPOULES, ADMINISTERED BY INTRAMUSCULAR ROUTE TO WOMEN AFFECTED BY POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Silvano Adami¹
on behalf of the NEOP-01 Study Group*

*** NEOP-01 Study Group**

V. Braga¹, V. Lo Cascio², F. Bertoldo², G. Realdi³,
L. Sartori³, O. Di Munno⁴, A. Delle Sedie⁴, P. Filipponi⁵,
S. Cristallini⁵, C. Marocci⁶, E. Vignali⁶, R. Marcologongo⁷,
B. Frediani⁷, E. Palummeri⁸, A. Barone⁸, C.E. Fiore⁹,
P. Pennisi⁹, D. Costi¹⁰

¹ Riabilitazione Reumatologica, Università degli Studi di Verona

² U.O. di Medicina D, Università degli Studi di Verona

³ Clinica Medica I, Università degli Studi di Padova

⁴ Dipartimento di Medicina Interna, U.O. di Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

⁵ U.O. Medicina Generale, Centro per l'Osteoporosi e per le Malattie Metaboliche dello Scheletro

⁶ Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pisa

⁷ Policlinico le Scotte, Università degli Studi di Siena

⁸ Ospedale Galliera, Genova

⁹ Clinica Medica L. Condorelli, Università degli Studi di Catania

¹⁰ Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Università degli Studi di Parma

This was a dose-finding, multicenter, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study, carried out in nine Italian investigational Centres. The aim of the trial was to assess the effects of different doses of neridronate (Abiogen Pharma S.p.A.) on bone mineral density (BMD), and on biochemical markers of bone metabolism, after intramuscular administrations to women affected by postmenopausal osteoporosis. 224 women, aged from 50 to 83 years, at least three years postmenopausal, with a T score at the spine or femoral neck < -2.5, with or without a history of fragility fractures, were randomly allocated to one of the following study regimens: 1) neridronate 12.5 mg, monthly; 2) neridronate 25 mg, monthly; 3) neridronate 50 mg, monthly (two injections of 25 mg/month); 4) placebo. The duration of treatment was 12 months. Bone densitometry was performed at baseline and 6 and 12 months after the start of the treatment, while biochemical markers were evaluated at baseline and 3, 6, 9 and 12 months after the study start. Percent change from baseline to twelve months for lumbar spine BMD was considered as the primary clinical efficacy variable. Percent change from baseline to six months for lumbar spine BMD, percent change from baseline to six and twelve months for total

STUDIO MULTICENTRICO, IN DOPPIO CIECO, TRA PAZIENTE, CONTROLLATO CON PLACEBO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA TOLLERABILITÀ DI DIVERSI DOSAGGI DI NERIDRONATO FIALE, SOMMINISTRATO PER VIA INTRAMUSCOLARE A DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Silvano Adami⁶
per conto del gruppo di studio NEOP-01*

*** NEOP-01 Study Group**

V. Braga¹, V. Lo Cascio², F. Bertoldo², G. Realdi³,
L. Sartori³, O. Di Munno⁴, A. Delle Sedie⁴, P. Filipponi⁵,
S. Cristallini⁵, C. Marocci⁶, E. Vignali⁶, R. Marcologongo⁷,
B. Frediani⁷, E. Palummeri⁸, A. Barone⁸, C.E. Fiore⁹,
P. Pennisi⁹, D. Costi¹⁰

¹ Riabilitazione Reumatologica, Università degli Studi di Verona

² U.O. di Medicina D, Università degli Studi di Verona

³ Clinica Medica I, Università degli Studi di Padova

⁴ Dipartimento di Medicina Interna, U.O. di Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

⁵ U.O. Medicina Generale, Centro per l'Osteoporosi e per le Malattie Metaboliche dello Scheletro

⁶ Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pisa

⁷ Policlinico le Scotte, Università degli Studi di Siena

⁸ Ospedale Galliera, Genova

⁹ Clinica Medica L. Condorelli, Università degli Studi di Catania

¹⁰ Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Università degli Studi di Parma

Studio dose-finding, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, effettuato in nove centri italiani.

Lo scopo del trial era la valutazione degli effetti di dosi diverse di neridronato (Abiogen Pharma S.p.A.) sulla densità minerale ossea (BMD) e sui markers bioumorali di rimodellamento osseo, dopo somministrazione intramuscolare a donne affette da osteoporosi post-menopausale.

224 donne tra i 50 e gli 83 anni, in menopausa da almeno tre anni, con un T-score alla colonna lombare o al collo del femore < -2,5, con o senza fratture preesistenti, sono state randomizzate ad uno dei seguenti schemi di trattamento: 1) neridronato 12,5 mg mensile; 2) neridronato 25 mg mensile; 3) neridronato 50 mg mensile (due iniezioni da 25 mg); 4) placebo. La durata del trattamento era di 12 mesi.

La densitometria dell'osso è stata effettuata al basale e al 6° e 12° mese dopo l'inizio del trattamento, mentre i markers bioumorali sono stati valutati al basale e 3, 6, 9 e 12 mesi dopo l'inizio dello studio. La variazione percentuale della BMD a 12 mesi della colonna lombare è stata considerata la variabile clinica primaria di efficacia. La variazione percentuale della BMD a 6 mesi della co-

hip and femoral neck BMD, as well as percent decrease in BAP, ALP and SCTX at each time point were considered as secondary clinical efficacy variables. All parameters were analysed using an ANOVA model with treatment and centre as model effects. Multiple testing for dose-response analysis was performed, providing the necessary control on the type I error.

At 12 months, mean changes (SD) in lumbar spine were: 3.55% (3.26) in the 12.5 mg group, 5.25% (3.32) in the 25 mg group, 5.52% (3.50) in the 50 mg group, -0.33 (3.21) in the placebo group. All active groups showed statistically significant differences ($p < 0.05$) vs placebo; both 25 mg and 50 mg were statistically different ($p < 0.05$) from 12.5 mg monthly group. Mean changes in femoral neck were 1.26% (2.78), 2.64% (3.47), 2.68% (3.11) and -0.42% (2.84) in the 12.5 mg, 25 mg, 50 mg and placebo groups respectively, with the two highest active groups showing statistically different increases ($p < 0.05$) vs placebo. Analysis of bone metabolism markers provided mean decreases in accordance to BMD results.

Intramuscular administrations of neridronate were well tolerated. No serious adverse reactions were reported over the trial period. In conclusion, monthly intramuscular administrations of neridronate 25 mg effectively increased bone mass in postmenopausal osteoporotic women, and showed an excellent safety profile.

lonna lombare, e a 6 e 12 mesi dell'anca totale ed del collo femorale, così come la percentuale di riduzione di BAP, ALPE e SCTX ai vari tempi, sono state considerate come variabili cliniche secondarie di efficacia.

Tutti i parametri sono stati analizzati mediante ANOVA a due criteri di classificazione (gruppo di trattamento, centro di sperimentazione). L'analisi della risposta in funzione della dose è stata eseguita mediante confronti multipli, correggendo adeguatamente l'errore di tipo I.

Al 12° mese, le variazioni percentuali (DS) della colonna lombare sono state: 3.55% (3,26) nel gruppo 12,5 mg, 5,25% (3,32) nel gruppo 25 mg, 5,52% (3,50) nel gruppo 50 mg, -0,33 (3,21) nel gruppo placebo. Tutti i gruppi attivi hanno evidenziato differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) verso placebo; sia il gruppo 25 mg che quello 50 mg risultavano statisticamente differenti ($p < 0,05$) dal gruppo 12,5 mg. Le variazioni al collo del femore erano 1,26% (2,78), 2,64% (3,47), 2,68% (3,11) e -0,42% (2,84) nel gruppo 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e placebo rispettivamente, con i due gruppi a dosi più elevate che mostravano aumenti statisticamente significativi ($p < 0,05$) verso placebo. L'analisi dei marker del metabolismo osseo ha mostrato decrementi medi in accordo ai risultati della BMD.

Le iniezioni intramuscolari di neridronate sono state ben tollerate. Nessuna reazione avversa seria è stata segnalata durante il periodo di studio.

In conclusione, le iniezioni intramuscolari mensili di neridronate 25 mg hanno aumentato significativamente la densità minerale ossea in donne affette da osteoporosi post-menopausale mostrando altresì un eccellente profilo di sicurezza.

LIMITATIONS OF CURRENT THERAPIES: NEW PERSPECTIVE AND UPDATE ON TERIPARATIDE

Silvano Adami

*Dipartimento di Reumatologia, Università degli Studi di Verona,
Valeggio sul Mincio, Verona, Italia*

Currently available antiresorptive drugs significantly reduce the risk of vertebral fracture by around 50%, while the reduction in the risk of non-vertebral fractures seems to depend on the efficacy, number of events and statistical power. A 50% reduction in risk of fractures in severe osteoporotic patients should not be considered sufficient because it has been shown that patients with 2 or more fractures treated with antiresorptives have a relative risk of fracture higher than patients with only one fracture without any treatment.

In patients treated with teriparatide, an increased number of fractures is not observed. Teriparatide therapy, in fact, is not associated with an increased risk of new events, since the drug's effects are greater than the increased risk associated with disease progression. Therefore, in this case a reduction in the relative risk of fracture is greater in patients with severe disease, with a reduction of the absolute risk to levels that are much lower than those obtained with biphosphonates.

Recent data demonstrate that teriparatide induces new bone formation at inactive bone surfaces and stimulates bone formation at active remodeling surfaces.

Additionally teriparatide-treated women with osteoporosis showed positive structural changes in the proximal regions of the femur consisting with improved bending and axial strength resulting in enhanced cortical stability. It has been recently demonstrated that teriparatide is effective and safe in elderly women with established osteoporosis and that its relative fracture risk reduction is independent of pretreatment bone turnover, demonstrating that this therapy offers clinical benefit to patients across a range of disease severity.

Finally a recent metanalysis demonstrates that back pain risk reduction in patients treated with teriparatide therapy is consistent across trials.

LIMITI DELLE CORRENTI TERAPIE: NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE E AGGIORNAMENTO SU TERIPARATIDE

Silvano Adami

*Dipartimento di Reumatologia, Università degli Studi di Verona,
Valeggio sul Mincio, Verona, Italia*

Le correnti terapie antiriassorbitive riducono significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali di circa il 50%, mentre la riduzione del rischio per le fratture non vertebrali è variabile a seconda della diversa efficacia dei farmaci, a seconda del numero degli eventi e del potere statistico.

La documentata riduzione del 50% del rischio di frattura, ottenuta con i bisfosfonati, non può essere considerata sufficiente in quei pazienti affetti da osteoporosi severa poiché è stato dimostrato che i pazienti con due o più fratture trattati con antiriassorbitivi hanno un rischio relativo di frattura maggiore dei pazienti con una sola frattura non trattati.

Nei pazienti trattati con teriparatide, invece, non viene osservato l'aumento del numero delle fratture. Questa terapia non è associata ad un aumentato rischio di nuovi eventi dal momento che l'effetto del farmaco è maggiore dell'aumento di rischio associato alla progressione della patologia. Infatti la riduzione del rischio relativo di frattura è maggiore nei pazienti con osteoporosi severa, con una riduzione del rischio assoluto a valori molto più bassi di quelli ottenibili con bisfosfonati.

Dati recenti dimostrano che teriparatide induce nuova formazione ossea su superfici quiescenti e stimola la formazione nei siti di rimodellamento attivo.

Inoltre le donne con osteoporosi, trattate con teriparatide, hanno dei positivi cambiamenti geometrici strutturali nella regione prossimale del femore che determinano un aumento della forza assiale e di piegamento risultante in una maggiore stabilità corticale.

È stato recentemente dimostrato che teriparatide è efficace e sicuro anche nella popolazione anziana con osteoporosi severa e che la riduzione del rischio di frattura è indipendente dal *turn over* osseo pre-trattamento, dimostrando che questa terapia offre un significativo beneficio clinico a pazienti con una ampia variabilità di severità clinica.

Infine una recente metanalisi dimostra una significativa riduzione del rischio di sviluppare dolore dorso-lombare presente costantemente nei trial clinici condotti con teriparatide.

TREATMENT OF NEOPLASTIC HYPERCALCEMIA

Rossana Berardi, Chiara Pierantoni, Mario Scartozzi, Stefano Cascinu

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi di Ancona

Hypercalcemia and hypoglycemia are often present in patients with malignancy. Hypocalcemia is rare. Hypercalcemia may be related to different cancers:

- metastatic breast cancer (48%);
- lung cancer (22%) especially epidermoid carcinoma (12.7%);
- renal cancer (15%) which causes also hyperfosfatemia;
- ovaric carcinoma (5%).

Bone destruction with calcium tubular absorption is characteristic of breast cancer and tumor and may produce factors which stimulate bone absorption. This mechanism is frequent in patients with lung cancer, head and neck malignancy, renal and ovaric cancer (13).

Elements for diagnosis of hypercalcemia are:

- calcium level (> 3.5 mmol/l or > 10.5 mEq/l);
- clinical symptoms such as asthenia, anorexia, itch, polydipsia and deaquation;
- organ specific manifestation, especially renal signs (polyuria, litiasis, tubulopathy and variable grade of renal failure);
- gastrointestinal signs (nausea, vomiting, constipation, paralytic ileus), cardiac signs (arrhythmia, bradycardia, P-R elongation);
- neurological and muscular manifestations (hyporeflexia, somnolence, obfuscation).

Therapy of hypercalcemia includes an adequate hydric intake and difosfonate.

TRATTAMENTO DELL'IPERCALCEMIA NEOPLASTICA

Rossana Berardi, Chiara Pierantoni, Mario Scartozzi, Stefano Cascinu

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi di Ancona

Le neoplasie maligne sono spesso responsabili dell'alterazione dei livelli circolanti di calcio che possono esprimersi sul piano clinico sia con un aumento che con una diminuzione della concentrazione. Mentre l'ipocalcemia è un evento raro, l'ipercalcemia è una condizione che si verifica assai frequentemente. Le neoplasie responsabili di tale condizione sono (in ordine di frequenza):

- carcinoma della mammella metastatico (48%);
- neoplasia polmonare (22%), in particolare il carcinoma epidermoidale (12,7%);
- neoplasia del rene (15%), che provoca anche iperfosfatemia;
- neoplasia dell'ovaio (5%);

Tali alterazioni possono essere imputabili a molteplici meccanismi patogenetici riconducibili comunque a due:

- estesa distruzione dell'osso con conseguente aumento del riassorbimento tubulare del calcio, evenienza associata alla presenza di metastasi ossee da neoplasia mammaria;
- produzione da parte del tumore di fattori circolanti che stimolano il riassorbimento osseo e aumentano il riassorbimento tubulare del calcio, evenienza associata alla presenza di neoplasie epidermoidali del polmone, del distretto cervico-cefalico, del rene e dell'ovaio (13).

Gli elementi di diagnosi sono costituiti da:

- livello sierico di calcio ($> 3,5$ mmol/L ovvero $> 10,5$ mg/dl) tenendo presenti le condizioni che provocano una falsa ipercalcemia (elevati livelli sierici di proteine);
- manifestazioni cliniche quali prurito, astenia, anoressia, polidipsia e disidratazione;
- manifestazioni organo-specifiche, in particolare quelle renali (poliuria, litiasi, tubulopatia e insufficienza di vario grado), gastro-intestinali (nausea, vomito, stipsi, ileo paralitico), cardiologiche (bradicardia, allungamento P-R, aritmie);
- manifestazioni neurologiche e muscolari (iporiflessia, sonnolenza, confusione mentale).

La terapia si compone sia di un adeguato apporto idrico sia dell'uso di bisfosfonati, il più utilizzato dei quali è l'acido zoledronico.

OSTEOPOROSIS: A LOGICAL EVOLUTION IN THE TREATMENT

Francesco Bertoldo

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Verona*

The main goal of treatment of osteoporosis is the risk reduction of vertebral and non vertebral fractures. Bisphosphonates (alendronate, risedronate, ibandronate), selective estrogen receptor modulators (SERM), teriparatide and strontium ranelate significantly reduce with different degree of efficacy the osteoporotic fracture risk. It is important to note that all the Randomised Clinical Trial of the antiresorptive and anabolic therapies were carried out in calcium and vitamin D replete individuals including those in placebo groups. The supplements of calcium intake ranged between 500 and 1000 mg/d and about 400 UI of vitamin D.

Therefore, from a methodological point of view, the reductions in fracture afforded by these agents are in addition to the reductions obtained with calcium and vitamin D alone.

Whilst the impact of calcium and vitamin D insufficiency has not been studied for all the available osteoporosis drugs, the available evidence does suggest that without sufficient calcium and vitamin D, the effects of osteoporosis therapies will be blunted.

The bisphosphonate etidronate (400 mg/d for 14 days followed by calcium 500 mg/d for 76 days) was significantly more effective (as assessed by BMD at the lumbar spine and femoral neck) in patients with serum 25 (OH)D > 30 ng/ml than in those with levels < 30 ng/ml (1). Another study showed that the combined etidronate + calcium and vitamin D therapy was associated with a significantly higher mean increase in BMD at 1 year than etidronate+calcium alone at both the lumbar spine (5.2% vs 2.7%) and femoral neck (2% vs -0.4%) (2).

In a prospective randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus vitamin D for treatment of postmenopausal bone loss there was a significant difference in the changes of the lumbar BMD between the two groups at 24 months, suggesting that the combination of HRT and vitamin D is more effective than HRT alone in terms of BMD effects (8.75% vs 2.3% respectively) (3).

Low level of serum vitamin D was found to impair the effect of alendronate in postmenopausal women. When the study population was stratified on the basis of serum levels of vitamin D after one year treatment course with alendronate lumbar spine BMD increased of 4%, 5.7% and 8.4% in subjects with < 15 ng/ml, between 15 and 20 ng/ml, > 20 ng/ml serum concentration of vitamin D, respectively (4).

Data from a double-blind multicenter study in which 717

OSTEOPOROSI: UNA LOGICA EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO

Francesco Bertoldo

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Verona*

La riduzione del rischio fratturativo vertebrale e non vertebrale rappresenta l'end point primario nel trattamento dell'osteoporosi. Oggi disponiamo di trattamenti che hanno documentata evidenza di efficacia nel ridurre in vario grado il rischio fratturativo nell'osteoporosi postmenopausale e comprendono i bisfosfonati, come l'alendronato, il risedronato e l'ibandronato, i SERM (raloxifene), teriparatide ed il ranelato di stronzio. In tutti i trial (RCTs) terapeutici condotti sinora sia ai pazienti in placebo che a quelli in trattamento attivo veniva raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, quasi sempre con supplementi contenenti 500-1.000 mg di calcio e 400 U di vitamina D, al fine di garantire la correzione di ipovitaminosi D. Pertanto da un punto di vista metodologico il risultato clinico espresso nel RCT è da considerare come l'effetto del farmaco studiato e della supplementazione di calcio/vitamina D. Al contrario attualmente non è noto l'effetto terapeutico antifratturativo di farmaci per l'osteoporosi in condizioni di inadeguati livelli di vitamina D ma in considerazione dell'impatto sul metabolismo osseo del deficit di vitamina D è intuibile come gli effetti attesi sulla base dei risultati dei grandi trial non possano realizzarsi appieno.

Basandosi su parametri surrogati di efficacia come la BMD, l'esperienza con etidronato a somministrazione intermittente (400 mg per 14 giorni seguito a 76 giorni con solo calcio 500 mg/die) dimostra che in soggetti con livelli di vitamina D superiori ai 30 nmol/L l'effetto del farmaco, in termini di BMD a livello della colonna e del collo femorale, è significativamente migliore rispetto ai soggetti con inadeguati livelli di vitamina D (1) e che associando all'etidronato + calcio anche la vitamina D vi era un incremento significativamente maggiore della BMD sia a livello della colonna che del collo femorale rispetto a i soggetti che facevano solo etidronato + calcio (5,2% vs 2,7% e 2% vs -0,4% rispettivamente) (2). Associando la vitamina D al trattamento sostitutivo con estrogeni si ottiene un effetto sinergico sulla massa ossea con effetti significativamente migliori rispetto alla sola terapia con estrogeni (3). Stratificando in base ai livelli sierici di vitamina D (< 15 ng/ml, tra 15-20 g/ml, > 20 ng/ml) una popolazione di donne in postmenopausa trattate con alendronato per osteoporosi, gli incrementi di massa ossea erano rispettivamente dell'1,4%, del 5,7% e dell'8,4% confermando come chiaramente l'effetto dell'alendronato venisse influenzato dai livelli circolanti di vitamina D (4). In uno studio multicentrico sono stati randomizzati 717 pazienti con osteoporosi per ricevere o alendronato

patients with osteoporosis were randomized to 15 weeks of treatment with one-weekly alendronate 70 mg or one-weekly alendronate/colecalciferol 70 mg/2800 IU demonstrated that the proportion of patients with serum 25-OH vitamin D levels < 15 ng/ml was significantly lower after 5 weeks treatment with alendronate/colecalciferol than with alendronate alone (11% vs 32%), with an increase of mean levels of vitamin D in those receiving alendronate/colecalciferol from 22.2 ng/ml to 23.1 ng/ml, but a decrease in those treated with alendronate only from 22.1 to 18.4 ng/ml. Parathyroid hormone increased from baseline to a significantly greater extent in alendronate recipients than in alendronate/colecalciferol recipients (24.3% vs 13.9%) (5).

These data have several important and clinically relevant implications among postmenopausal women with osteoporosis, even in countries with ample sunlight, vitamin D inadequacy (cut-off < 30 ng/ml) is very common. Worldwide, approximately 64% of postmenopausal women with osteoporosis have serum 25(OH) D levels < 30 ng/ml (6) and the main modifiable risk factors are high BMI, low sun exposure, inadequate vitamin D supplementation (< 400 UI /d) and absence of discussion with a physician regarding the importance of vitamin D to bone health (7).

Because vitamin D sufficiency is important for optimal response to treatment, both with inhibitor of bone resorption and anabolic agents, National (SIOMMMS) and International Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis typically include recommendations for its supplementation (5, 8). Currently, in the United States, the recommended daily vitamin D intake is 400IU for individuals aged 51-70 yr and 600 IU for those aged 70 yrs and older. In Europe, 400 IU is recommended for people aged 65 yr or older (9).

However, among women with postmenopausal receiving osteoporosis therapy, more than half (52%) have vitamin D inadequacy (< 30 ng/ml), and serum 25(OH)D is less than 20 ng/ml in 18% of them. Prevalence of suboptimal 25(OH)D was significantly higher (63%) in subjects who took less than 400 vs 400 IU/D or more vitamin D (6, 10). Among women with osteoporosis with vitamin D inadequacy, women receiving pharmacological treatment for osteoporosis had mean levels of vitamin D no better than those of women not receiving such treatment (6). The lack of physician counselling about vitamin D and supplemental use of vitamin D less than 400 IU are two risk factors independently associated with D inadequacy (6, 10).

In TOP study, a large survey on determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice, indicates that treatment compliance is particularly poor for Calcium/vitamin D supplements (only one-half of the patients taking > 80% of the prescribed doses) and emphasizes the need for new ways to supplement at least vitamin D (7). The relative importance of calcium intake and serum vitamin D status with respect to calcium home-

(AL) 70 mg/settimana o alendronato 70 mg + colecalciferolo 2.800 UI settimana per 15 settimane (5). Dopo 15 settimane la percentuale di soggetti con livelli di vitamina D circolante < 15 ng/ml era significativamente inferiore nei soggetti che assumevano AL + vit. D (Fosavance) rispetto a quelli che assumevano solo AL (11% vs 32%) con un incremento dei livelli di vitamina D da 22,2 ng/ml a 23,1 ng/ml nel primo gruppo ed un calo da 22,1 a 18,4 ng/ml nel secondo gruppo. Ciò si associava ad una significativa riduzione dell'iperparatiroidismo secondario (13,9% nei soggetti trattati con AL + vit. D e 24,3% nei soggetti trattati solo con AL) (5).

Questi dati nella pratica clinica acquistano particolare importanza se si pensa che la prevalenza di soggetti affetti da osteoporosi con inadeguati livelli circolanti di vitamina D (cut-off < 30 ng/ml) è estremamente elevata raggiungendo il 65% (6). I principali determinanti potenzialmente modificabili sono l'elevato BMI, la scarsa esposizione solare, i livelli di supplementazione inferiori ai 400 UI, e una scarsa discussione con il medico sulla importanza della vit. D (7).

Le linee guida nazionali (SIOMMMS) ed internazionali (5-8) sottolineano l'importanza dell'associazione con calcio e vitamina D alla terapia per l'osteoporosi, sia con inibitori del riassorbimento osseo che con i farmaci anabolizzanti. Attualmente negli Stati Uniti è consigliata una supplementazione di 400 UI die per i soggetti dai 51 ai 70 anni e 600 UI per quelli sopra i 70 anni (9). Tuttavia nella realtà clinica tra i soggetti in trattamento per l'osteoporosi il 52% ha livelli circolanti di vitamina D inadeguati, con il 18% che presenta livelli inferiori a 20 ng/ml, e la prevalenza è anche più elevata tra i soggetti che assumono meno di 400 UI/die (63%) rispetto a quelli che ne assumono 400 UI o più (6, 10). Sorprendentemente tra i determinanti indipendenti di questa situazione vi sono oltre ai bassi livelli di supplementazione la mancanza di sensibilizzazione del paziente da parte del curante (6, 10). A complicare il quadro, i dati dello studio TOP dimostrano come, quando prescritta, la supplementazione con calcio/vitamina D presenta una compliance molto bassa (solo metà dei pazienti assume almeno l'80% delle dosi prescritte), probabilmente legata anche alla ridotta tollerabilità dei supplementi di calcio in associazione ai quali viene comunemente prescritta la vit. D. Un recente studio dimostrerebbe che ha maggior importanza assicurare adeguati livelli di vitamina D che un elevato intake di calcio per evitare l'iperparatiroidismo secondario (11). L'associazione alendronato 70 mg/colecalciferolo 2.800 UI settimanali rappresenta una scelta terapeutica che trova il suo forte razionale nella necessità di garantire la correzione di inadeguati livelli di vitamina D per sfruttare in modo pieno la potenzialità antifratturativa dimostrata nei grandi trial e risponde alla necessità di una maggior attenzione allo stato vitaminico D delle donne con osteoporosi, soprattutto in considerazione dell'elevata incidenza di ipovitaminosi presente nei soggetti osteoporotici e della bassa percentuale di pa-

ostasis has been assessed recently and the results suggested that it is more important to ensure vitamin D sufficiency than high calcium intake (11).

On the basis of the high prevalence of vitamin D inadequacy in the population, the low attention for the vitamin D status in postmenopausal women and in women with osteoporosis treated for fracture prevention, Alendronate/colecalciferol 70 mg/2800 IU once-weekly represent a logical choice to maximize the efficacy demonstrated in RCTs. The high adherence (persistence and compliance) to treatment with alendronate once-weekly showed in the TOP study is a good chance for the integrated treatment with alendronate/colecalciferol to contribute in reaching that goal.

zienti osteoporotici in trattamento con farmaci "attivi" ma che attualmente è adeguatamente supplementata con vitamina D. L'elevata aderenza alla terapia (compliance e persistenza) dimostrata per l'alendronato nello studio TOP rappresenta una garanzia che l'associazione alendronato 70 mg/colecalciferolo 2.800 UI possa elevare il profilo di risposta nella pratica clinica a quella rilevata nei RCTs.

References / Bibliografia

1. Koster JC et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51:145-7.
2. Masud T, Mulcahy B, Thompson AV et al. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:346-9.
3. Hideki M, Masataka S, Masafumi S et al. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:11-15.
4. Ishijima M, Yamanaka M, Sakamoto Y. *J Bone Miner Res.* 2005;296:SU462.
5. Reynolds NA, Curran MP. *Treat Endocrinol.* 2005;4:371-377.
6. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. *J Internal Medicine.* 2006;260:245-254.
7. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J et al. *Intern J Clin Pract.* 2006;60:1013-1019.
8. National Osteoporosis Foundation *Osteoporos Int.* 1998;8 (suppl):S1-88.
9. Holick MF. *Osteoporos Int.* 1998;8:S24-S29.
10. Holick M, Siris ES, Binkley N et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-3224.
11. Steingrimsdottir L, Gunnarson O, Indridason OS et al. *JAMA.* 2005;294:2336-41.

OSTEOMALACIA

Maurizio Bevilacqua¹, Maurizio Mazzantini²

¹ Sezione di Endocrinologia e Diabete,

Dipartimento di Medicina, Ospedale L. Sacco, Milano

² U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, A.O.U. Pisana

Osteomalacia is a metabolic bone disorder, which occurs in adults and is characterized by reduced mineralization and increase in osteoid thickness. The clinical manifestations are bone pain, muscle pain and weakness especially at both shoulder and hip girdles, and appendicular bone fractures with minimal trauma; at vertebral site the disease may cause deformities with minimal pain and eventually the typical radiologic appearance of multiple biconcave deformities. Patients with osteomalacia due to vitamin D deficiency show an impaired neuromuscular function and an increased frequency of falls. Histologically patients with osteomalacia present an abundance of unmineralized matrix, sometimes to the extent that whole trabeculae appeared to be composed of only osteoid. Histomorphometry shows increases of osteoid volume, surface and thickness, and broad single tetracycline fluorescent labels or no label at all, in contrast to the double tetracycline fluorescent labels in normal bone. Quantitative histomorphometry shows the unique pattern of reduced mineral apposition rate as well as prolongation of mineralization lag time. Most cases of osteomalacia are related to vitamin D deficiency. This condition, also known as nutritional osteomalacia, can be due to either reduced sunlight exposure (the most common cause in clinical practice) or impaired intestinal absorption of vitamin D (celiac disease, intestinal by-pass – in these conditions calcium and phosphate malabsorption occurs independently from vitamin D); in some cases, vitamin D deficiency may be due to impaired vitamin D metabolism (anticonvulsant drugs, hepatic or renal chronic insufficiency); more rarely, phosphate depletion (renal tubular acidosis, tumor-induced osteomalacia) may cause vitamin D-independent syndromes leading to osteomalacia. In the common form of osteomalacia caused by vitamin D deficiency, laboratoristic evaluation will show suggestive clues to the diagnosis: low phosphate, low-normal calcium, high PTH, high or very high total alkaline phosphatase and its bone specific isoenzyme. The assessment of the serum levels of 25(OH) vitamin D is the next step: values below 12 ng/mL designate true deficiency.

L'OSTEOMALACIA

Maurizio Bevilacqua¹, Maurizio Mazzantini²

¹ Sezione di Endocrinologia e Diabete,

Dipartimento di Medicina, Ospedale L. Sacco, Milano

² U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, A.O.U. Pisana

L'osteomalacia è un disordine metabolico dello scheletro degli adulti caratterizzato dalla ridotta mineralizzazione e dall'incremento dello spessore della sostanza osteoide. Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da dolore osseo, dolore muscolare e debolezza, specialmente in corrispondenza dei cingoli scapolare e pelvico, e da fratture da fragilità; a livello vertebrale la malattia può causare deformità progressiva dei corpi vertebrali che nel suo stadio conclamato dà luogo al tipico aspetto radiologico di multiple deformità a lente biconcava. I pazienti con osteomalacia dovuta a carenza di vitamina D mostrano un'alterata funzione neuro-muscolare ed un accresciuta frequenza di cadute. Istologicamente i pazienti con osteomalacia presentano un'abbondante matrice non mineralizzata, talora in un grado tale che intere trabecole appaiono composte solo da tessuto osteoide. L'esame istomorfometrico mostra incremento del volume, della superficie e dello spessore osteoide, ed una singola marcatura fluorescente con tetraciclina, in contrasto con la doppia marcatura che compare nell'osso normale. L'istomorfometria quantitativa mostra il pattern distintivo di un ridotto tasso di apposizione minerale e di un prolungamento dell'intervallo di mineralizzazione. La maggior parte dei casi di osteomalacia sono collegati ad una deficienza di vitamina D. Questa condizione, detta anche osteomalacia nutrizionale, può essere dovuta alla ridotta esposizione al sole (la causa più comune nella pratica clinica) o ad un difetto intestinale nell'assorbimento della vitamina D (malattia celiaca, by-pass intestinale – in tali condizioni patologiche interviene anche un malassorbimento del calcio e del fosfato indipendente dalla vitamina D); in alcuni casi, la deficienza di vitamina D può essere dovuta ad un alterato metabolismo della vitamina (farmaci anticonvulsivanti, insufficienza epatica o renale); più raramente, una deplezione di fosfati (acidosi tubulare renale, osteomalacia oncogenica) può causare una osteomalacia vitamina D-indipendente. Nella forma comune di osteomalacia legata a difetto di vitamina D, la valutazione laboratoristica mostra indicazioni chiare per il sospetto diagnostico: fosfatemia bassa, calcemia normale/bassa, PTH elevato, fosfatasi alcalina (totale e isoenzima osseo) elevata o molto elevata. La valutazione dei livelli di 25(OH) vitamina D₃ permetterà la diagnosi conclusiva: valori inferiori a 12 ng/mL indicano una deficienza vitaminica.

ROLE OF ADHERENCE IN THE ACHIEVEMENT OF TREATMENT OUTCOMES IN OSTEOPOROSIS

Gerolamo Bianchi

U.O. Reumatologia, Dipartimento Apparato Locomotore, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Adherence is determined by compliance, which describes the quality of intake of a given medication, and persistence, which is defined as the time from treatment initiation to treatment completion/discontinuation. Adherence is used to describe the extent and the quality of medication intake. Adherence to medications used in chronic diseases is generally less than adequate, averaging only 50%, and this is particularly true for diseases with few or no clinical symptoms (silent diseases) as the patient does not experience ill effects from the disease or the subsequent benefit from treatment. Compared with other chronic diseases, adherence in osteoporosis is further compromised as patients are unable to monitor their response to therapy. Adherence is also influenced by a patient's beliefs regarding their susceptibility to fractures and other complications.

With established efficacy, oral bisphosphonates are the first-line treatment of choice for managing osteoporosis in postmenopausal women. Clinical trials have confirmed that long-term adherence with oral bisphosphonates is required for optimal and sustained therapeutic benefits in postmenopausal osteoporosis. However, there is growing evidence to suggest that a large number of patients are unable to adequately adhere to current treatment regimens in the long-term.

A clinic-based, open-label, observational study investigated persistence to daily alendronate in postmenopausal women with osteoporosis (T-score < -2.5) or osteopenia (T-score -1 to -2.5). The probability of continuing treatment decreased significantly over time to just 30% at 2 years.

Side effects (in particular upper gastrointestinal events) and safety concerns are the primary reason stated for discontinuing therapy, together with a belief that treatment is not needed and a dislike of taking the medication.

Inadequate long-term adherence to osteoporosis therapy negatively impacts on therapeutic outcomes, resulting in smaller decreases in bone turnover rates, lower bone mineral density gains, greater risk of fractures, increased risk of hospitalisation and greater costs for medical services. Dosing complexity is a commonly cited reason for poor therapeutic compliance and premature treatment discontinuation. Simplifying dosing by reducing the frequency and/or number of administrations is an often-used strategy for enhancing adherence. For this reason, weekly dosing regimens with bisphosphonates have been introduced.

IL RUOLO DELLA ADERENZA TERAPEUTICA PER IL RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO DELLA OSTEOPOROSI

Gerolamo Bianchi

U.O. Reumatologia, Dipartimento Apparato Locomotore, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Aderenza è un termine che indica sia la compliance, vale a dire la qualità dell'assunzione di un determinato farmaco, che la persistenza, intesa come il tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento ed il suo completamento o la sua sospensione. Il termine aderenza viene quindi usato per indicare la durata e la qualità di assunzione di un farmaco. L'aderenza alle terapie impiegate per il trattamento delle patologie croniche è, in generale, non adeguata, in media attorno al 50%, particolarmente nel caso di malattie caratterizzate da una sintomatologia scarsa o addirittura assente (malattie silenziose), quale l'osteoporosi, poiché il paziente non riesce a percepire gli effetti negativi della patologia stessa o i benefici derivanti dal trattamento.

Con la loro stabilita efficacia, i bisfosfonati orali rappresentano il trattamento di scelta per la gestione dell'osteoporosi postmenopausale (OPM). Numerosi studi clinici hanno confermato che l'aderenza a lungo termine al trattamento con bisfosfonati è necessaria per l'ottenimento di benefici terapeutici ottimali e consolidati nel trattamento di tale patologia. Esistono tuttavia evidenze cliniche sempre maggiori riguardanti l'incapacità di un grande numero di pazienti ad aderire in maniera adeguata agli attuali regimi terapeutici nel lungo termine, in particolar modo a quelli giornalieri.

In questo contesto, uno studio osservazionale ha indagato la persistenza nell'assunzione giornaliera di alendronato in donne postmenopausali affette da osteoporosi o osteopenia e ha evidenziato come la probabilità di continuare il trattamento è diminuita in modo significativo nel tempo fino ad arrivare ad un 30% dopo 2 anni. Gli effetti collaterali (in particolare a carico del tratto gastrointestinale superiore) e le preoccupazioni riguardo la sicurezza del trattamento rappresentano le principali motivazioni di sospensione della terapia, insieme alla convinzione dell'inutilità del trattamento.

Un'inadeguata aderenza a lungo termine al trattamento dell'osteoporosi influisce negativamente sui risultati terapeutici con conseguenti minori riduzioni dei livelli di turnover osseo, minori incrementi della densità minerale ossea (BMD), maggiore rischio di fratture e di ricovero ospedaliero e maggiori costi di assistenza sanitaria. La complessità posologica viene comunemente citata come motivo di scarsa compliance alla terapia e di prematura sospensione del trattamento. La semplificazione delle modalità di assunzione, consistenti nella riduzione della frequenza e/o del numero delle somministrazioni, è una

Recent studies show that postmenopausal osteoporotic women prescribed weekly bisphosphonate regimens do persist with therapy for longer than those taking daily therapy and that the introduction of less frequent bisphosphonate regimens has led to improved persistence and compliance versus conventional daily therapy.

For example, a recent observational study of oral bisphosphonates demonstrated an improvement in weekly over daily dosing. Prescription claims data for 288 women starting a new prescription for weekly or daily alendronate were obtained over a 12-month period from a German general practitioner database. Persistence rates at 6 months were 56.3% and 41%, falling to 46.5% and 27.8% at 12 months for the weekly and daily cohorts, respectively.

However, although improved versus daily dosing, these findings demonstrate that persistence and compliance with current weekly oral bisphosphonate regimens remains suboptimal. To overcome these issues, less frequent than weekly dosing regimens are being developed with the aim of providing greater therapeutic adherence in the management of osteoporosis.

strategia spesso utilizzata per migliorare il livello di aderenza. Per tale ragione sono stati introdotti i regimi di somministrazione settimanale dei bisfosfonati.

Studi recenti mostrano che le donne affette da OPM, in terapia con bisfosfonati settimanali, hanno una persistenza maggiore al trattamento rispetto a quelle con bisfosfonati giornalieri e che l'introduzione di regimi terapeutici caratterizzati da una ridotta frequenza di somministrazione ha portato ad un miglioramento della persistenza e della compliance rispetto alla terapia giornaliera tradizionale. Ad esempio, un recente studio osservazionale sui bisfosfonati orali condotto in Germania ha dimostrato un miglioramento della situazione con il dosaggio settimanale rispetto a quello giornaliero: le percentuali di persistenza dopo 6 mesi erano del 56,3% e del 41%, con una caduta al 46,5% ed al 27,8% dopo 12 mesi per i gruppi settimanali e giornalieri, rispettivamente.

Tuttavia, nonostante il miglioramento rispetto al regime giornaliero, tali dati indicano che la persistenza e la compliance agli attuali regimi settimanali dei bisfosfonati orali continuano ad essere chiaramente sub-ottimali. Per risolvere questa problematica, sono in fase di sviluppo regimi terapeutici con ridotte frequenze di somministrazione rispetto a quella settimanale, con l'obiettivo di ottenere una maggiore aderenza terapeutica nella gestione dell'osteoporosi.

BUILDING NEW BONE: A NEW PARADIGM IN OSTEOPOROSIS

Dennis M. Black, PhD

Professor of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco (USA)

Summary

It is clear that PTH (1-84) can reduce the risk of fracture, is effective following bisphosphonate therapy and should probably be followed by antiresorptive therapy. Current work on PTH is focusing on developing new means of dosing (oral, nasal spray or patch) and in assessing whether short cycles of PTH (for example, 3 months) can be effective.

There is great interest in developing anabolic therapies for osteoporosis which can actually build new bone. The vast majority of current therapy for osteoporosis uses antiresorptive treatments which work to decrease fracture risk primarily by decreasing rates of bone resorption. The bisphosphonates are the most commonly used antiresorptive therapies. However, antiresorptive therapies do not actually build new bone but work to slow bone loss.

Parathyroid hormone (PTH) is an 84 amino acid sequence protein which, when given intermittently (daily), increases rates of bone formation and has been shown to be anabolic for bone and particularly effective in increasing trabecular bone. PTH(1-84) has recently been approved for treatment of osteoporosis and the primary phase III trial supporting its approval will be discussed. In addition, the important clinical question of how to best combine PTH with antiresorptive therapy will be discussed.

PTH(1-84) and fracture prevention: the TOP trial

The TOP trial compared PTH(1-84) to placebo with a goal of assessing its effect on vertebral fractures. Women with or without prevalent vertebral fractures were eligible. To be included, women had to have bone density T-score below -2.5 (or below -2.0 if they had a vertebral fracture). A total of 2532 women were randomized from 169 international sites and followed for 18 months. In addition to daily PTH(1-84) or placebo, they were given supplements of calcium (700 mg/day) and vitamin D (400 IU/day). The mean age of the women was 64 years, the mean total hip BMD T-score was -1.9 and only about 20% had existing vertebral fractures.

After 18 months, there was a 61% reduction in new vertebral fractures ($p < .001$). The reductions were similar in those with and without existing vertebral fractures at baseline. BMD at the lumbar spine was 6.5% higher and at the femoral neck 2.5% higher in those on PTH compared to placebo. Bone formation, as measured by BSAP increased by about 100% by 6 months. There was no difference in the risk of non-vertebral fractures although there was 69% reduction in non-vertebral fracture (ns) among the subset of women with existing vertebral fractures and femoral neck BMD below -3.0. While the treatment was generally safe and well tolerated, there was an increased number of women with elevated serum or urinary calcium in those treated with PTH and a small increase in PTH-related adverse events such as nausea. Bone biopsies were performed in a small sample ($n=18$) and despite this small number, there was a significant increase in several parameters including trabecular number and trabecular volume.

The TOP study showed that PTH(1-84) could increase BMD and decrease vertebral fracture risk. This is the first study to show that an anabolic agent can decrease fracture risk among women both with and without existing vertebral fractures.

Combining PTH and antiresorptives

Since PTH is generally used for two years or less, there is great interest in determining how it best can be used in combination with antiresorptive agents. There is a strong emerging literature on various aspects of this combination which I will review:

a. PTH in concurrent use with antiresorptives

The PTH and Alendronate (PaTH) trial tested whether PTH initiated concurrently with alendronate would be more effective than PTH alone. This study found that this combination seemed to reduce the anabolic effect of PTH on trabecular bone. However, other studies of PTH among patients on on-going antiresorptive therapy (including alen-

dronate and estrogen) has shown that some anabolic effect is maintained. Based on these results, if PTH is to be used in a treatment-naive patient, it is probably best to use it alone for some period of time. Whether antiresorptive therapy should be discontinued in a patient already taking antiresorptive therapy is yet fully understood although either way, there is still an anabolic effect of PTH.

b. PTH in a patient on antiresorptives

Several studies have now addressed PTH use in patients on antiresorptive therapy (alendronate, raloxifene and estrogen) and have shown that PTH retains anabolic activity (as assessed by BMD and bone markers) in a patient who has been taking antiresorptive therapy. For example, Cosman showed about a 5% increase in spine BMD in patients on alendronate after 18 months using PTH(1-34). Another study suggested that if the antiresorptive (alendronate or raloxifene) is stopped when PTH is started, there was still a strong anabolic effect. The effect was somewhat delayed and slightly lower following alendronate compared to raloxifene. It is not known if other bisphosphonates will be similar to alendronate or whether less potent bisphosphonates might exhibit less blunting.

c. Antiresorptive therapy following PTH

The PaTH trial also studied a year of alendronate following a year of PTH(1-84) compared to placebo following PTH. This sequential combination (PTH then alendronate) over 2 years was very successful in increasing DXA spine BMD (12% in PTH-alendronate vs. 4% in PTH-placebo) and in trabecular spine BMD (30% in PTH-alendronate vs. 13% in PTH-placebo). Based on these results, most clinicians are currently following PTH with some form of antiresorptive therapy.

RENAL OSTEODISTROPHY: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Diego Brancaccio

*Cattedra di Nefrologia c/o Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano*

At the beginning of the seventies it became clear that, in uremic patients, P overload plays a critical role in lowering calcium plasma levels, reducing calcitriol synthesis, thus directly stimulating PTH synthesis and secretion.

On this basis, it also became clear that the first approach to control secondary hyperparathyroidism is based on P control by reducing dietary P intake, by administering P oral chelating agent and by optimizing P removal by dialysis.

However, the control of P often has limited efficacy on PTH control and Vitamin D (given initially as oral calcitriol) became essential in the therapy of secondary hyperparathyroidism. This therapy was based initially on the concept that calcitriol could raise plasma calcium by interacting with intestinal Vitamin D Receptors (VDR) thus indirectly inhibiting PTH secretion. However when given intravenously, Calcitriol can act directly on gland VDR and reduce maximal PTH secretion by 90% in uremic patients after 24 hours of iv administration. The iv calcitriol administration also has additional important advantages – on the oral administration – such as a reduced intestinal calcium absorption, and reduced hypercalcemic episodes.

However, hypercalcemia represents the actual limit to the wide use of calcitriol and this fact prompted a series of research devoted to find out a vitamin D analog that theoretically could actively suppress PTH secretion, control parathyroid hyperplasia, with a limited action on intestinal VDR in order to minimize Calcium and Phosphate absorption.

The most recent data of literature are reporting that, among several analogs, Paracalcitol represents a real advance in the therapy of secondary hyperparathyroidism. Additionally it has been shown that dialysis patients – affected by secondary hyperparathyroidism – when treated with paricalcitol have a life expectancy significantly higher than those treated with calcitriol.

Additionally it has been shown that cardiovascular mortality – evaluated in a large series of dialysis patients – is 50% less when patients are treated with any form of vitamin D, in comparison with patients who never had vitamin D therapy.

An additional important tool in the therapy of secondary hyperparathyroidism is represented by Ca mimetics. These compounds are believed to change the stereochemical structure of CaSR, a receptor situated on cellular surface, able to reduce PTH serum levels by 45-50% after 24 hours of the oral administration, concomitantly with an important reduction of serum calcium and phosphate (8-10%). Calcimimetics represent a real progress in the management of secondary hyperparathyroidism of uremic patients.

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE DELL'OSTEODISTROFIA RENALE

Diego Brancaccio

*Cattedra di Nefrologia c/o Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano*

Da almeno tre decenni è stato chiarito come l'espansione del pool del P sia critica nel promuovere l'ipocalcemia, peggiorare la già precaria sintesi del calcitriolo e stimolare, in via diretta, la produzione di PTH.

Su questa base l'approccio terapeutico più razionale inizia con il rigoroso controllo del P, con dieta, chelanti ed ottimale regime dialitico.

Tuttavia è sempre accettato come anche la vitamina D sia essenziale nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario (IS) del soggetto uremico. Ciò è valido per la sua forma attiva (1,25 diidrossicolecalciferolo o calcitriolo, CT) il cui impiego si è progressivamente allargato dalla via orale alla via endovenosa.

Con queste premesse si è chiarito come la secrezione di PTH possa essere ridotta del 90% nei soggetti uremici affetti da IS, anche di grado severo, per effetto del calcitriolo se somministrato per via venosa. Le motivazioni sono legate al picco ematico ed alla importante concentrazione di CT sui recettori della vitamina D (VDR) paratiroidi, consentendo pertanto la importante soppressione di PTH e di mantenere un profilo della calcemia entro limiti della norma anche per dosi di CT elevate. Ma ciò è vero nel corso delle prime settimane di terapia, dopo di che si possono osservare profili di calcemia maggiori di 10 mg/dl che possono imporre una riduzione della posologia del calcitriolo, soprattutto se somministrato per via orale.

Su questa base si è sviluppata una serie di ricerche volte a sviluppare analoghi della vitamina D, tra questi il paracalcitolo, che idealmente possano comportare:

- elevata capacità di inibire la secrezione di PTH;
- spiccata attività antiproliferativa paratiroidica;
- ridotta affinità per i VDR intestinali e conseguente minori episodi di ipercalcemia;
- ridotto assorbimento intestinale del fosfato.

Con l'evidenza della presenza dei CaSR (Calcium-Sensing Receptor) sulla superficie della cellule paratiroidi, si è messo definitivamente in luce il meccanismo molecolare della regolazione Ca/PTH e si è dato l'avvio al trattamento dell'iperparatiroidismo secondario con i farmaci calciomimetici. La loro azione si basa sulla maggior sensibilità delle cellule paratiroidi al calcio extracellulare ed il loro effetto sul PTH (che si riduce al 45-50% dopo 24 ore dalla somministrazione del farmaco) si accompagna ad una riduzione dell'8-10% dei valori di calcemia e fosforemia, costituendo pertanto uno importante strumento da inserire nell'armamentario terapeutico nefrologico, accanto agli analoghi della vitamina D.

PERCUTANEOUS VERTEBRAL CONSOLIDATION BY MEANS OF VERTEBROPLASTY AND KYPHOPLASTY: NEW MINI-INVASIVE THERAPEUTIC STRATEGIES FOR VERTEBRAL COLLAPSE

Paolo Carpeggiani¹, Giuseppe Calvosa²

¹ U.O. Neuroradiology, A.U.O. Pisa

² U.O. Orthopedic Clinic, A.U.O. Pisa

The use of mini-invasive percutaneous techniques for the treatment of pain caused by vertebral fractures is becoming more frequent in Italy.

These techniques aim to reduce pain, consolidate the fracture to impede the progression of vertebral collapse and to restabilize functional stability rapidly.

Vertebroplasty

Vertebroplasty was conceived in France by Hervé Dermond in the mid '80's and was initially used for treating angiomas and metastasis; successively it was also used for osteoporosis, fractures and is still the principle indication today. Under fluoroscopic and/or CT guide, one or two needles is introduced into the vertebral body and a biocompatible cement is injected therein. It is assumed that what occurs is similar to what happens when a fracture is immobilized in other anatomical locations; that is, the principle mechanism of the analgesic effect, is obtained from the consolidation of the fracture whose mechanical stabilization interrupts the stimulation caused by movement on the algogenic periosteal nerve endings by means of an "internal cast".

Kyphoplasty

Research in the possibility of reducing vertebral fractures has induced the continuation of studies and in 1998 Mark Reiley in California invented balloon Kyphoplasty. This method still consists of mini-invasive operation of augmentation of the fractured vertebral body by means of an acrylic cement which is introduced through the pedicles but which is substantially different because it forms a cementing chamber. A fundamental passage in Kyphoplasty consists of the initial introduction of a small rubber balloon filled with a pressurized contrast liquid so as to reduce the fracture by lifting the upper lamina of the vertebra.

Indications

The most frequent indications for these methods is the treatment of recent dorsal and lumbar fractures caused

CONSOLIDAMENTO VERTEBRALE PERCUTANEO MEDIANTE VERTEBROPLASTICA E CIFOPLASTICA: NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE POCO INVASIVE PER I CEDIMENTI VERTEBRALI

Paolo Carpeggiani¹, Giuseppe Calvosa²

¹ U.O. Neuroradiologia, A.O.U. Pisa

² U.O. Clinica Ortopedica, A.O.U. Pisa

L'utilizzo di tecniche percutanee mini-invasive per il trattamento del dolore causato da fratture vertebrali da cemento si va sempre più diffondendo in Italia.

Queste tecniche hanno lo scopo di ridurre il dolore, consolidando la frattura ed impedendo la progressione del collasso vertebrale, e di ristabilire rapidamente l'attività funzionale.

Vertebroplastica

La vertebroplastica è stata ideata in Francia da Hervé Dermond nella metà degli anni '80, ed è stata inizialmente utilizzata per il trattamento di angiomi e metastasi, e successivamente per il trattamento delle fratture osteoporotiche, che attualmente ne sono la principale indicazione. Sotto guida fluoroscopica e/o tomografica computerizzata (TC), uno o due aghi sono introdotti nel corpo vertebrale e attraverso di loro è iniettato del materiale biocompatibile (cemento).

Si ipotizza che, analogamente a quanto avviene con l'immobilizzazione delle fratture in altre sedi anatomiche, il principale meccanismo dell'effetto antalgico sia ottenuto dal consolidamento della frattura, la cui stabilizzazione meccanica, mediante una sorta di "ingessatura interna", interrompe la stimolazione causata dai movimenti sulle terminazioni nervose algogene periostali.

Cifoplastica

La ricerca delle possibilità della riduzione delle fratture vertebrali ha indotto la prosecuzione degli studi e nel 1998 Mark Reiley in California ha inventato la cifoplastica con palloncino. Tale metodica consiste sempre in un intervento mini-invasivo di *augmentation* del corpo vertebrale fratturato tramite l'introduzione di cemento acrilico attraverso i peduncoli, ma trova una sostanziale differenza nella formazione di una camera di cementazione. Passaggio fondamentale nella cifoplastica consiste nella iniziale introduzione di un palloncino di gomma che viene riempito di liquido di contrasto a pressione in modo da ottenere la riduzione della frattura rialzando la limitante superiore della vertebra.

by osteoporosis and still painful inveterate fractures. Also indicated are fractures from osteolytic lesions from mieloma, fractures from other neoplastic lesions and fractures from vertebral angiomas.

Contra-indications

Vertebroplasty and Kyphoplasty are contra-indicated in cases where the fractures compromise spinal stability and in symptomatic medullar compression necessitating surgical intervention to stabilize and /or decompress. (See the Denis and Magerl classifications).

In high energy somatic fractures, including those which are defined instable according to the AO classification, kyphoplasty may be used in association with rigid stabilization with transpeduncular fixing agents.

Absolute contra-indications

1. Unstable fractures necessitating surgical intervention.
2. Asymptomatic and stable fractures.
3. Prophylaxis in osteoporotic patients without evident fractures.
4. Patients who are rapidly recovering from conservative medical therapy.
5. Osteomyelitis or systemic infections.
6. Serious uncorrectable coagulation disorders; platelets less than 70000.
7. Allergy to any components necessary for the surgery.
8. Absence of surgical standby or inadequate intensive-care facilities for treating complications.

As far as relative contra-indications are concerned, these are conditions in which surgery, while risky and technically difficult, can still be considered when carried out by expert surgeons.

Relative contra-indications

1. Extended vertebral destruction; somatic collapse larger than 2/3 vertebra plana.
2. Retropulsion of the back wall with a compromised vertebral duct of more than 20%.
3. Treatment of more than 3-4 levels at a time.
4. Serious respiratory insufficiency and impossibility of maintaining a prone position.

Selection of patients

The correct selection of patients, using both clinical and radiological criteria for identifying vertebral susceptibility to treatment where clinical-radiological concurrence exists is essential.

The identification and radiological dating of the fractured

Indicazioni

L'indicazione più comune di tali metodiche consiste nel trattamento di fratture vertebrali recenti dorsali e lombari da osteoporosi e di quelle inveterate ancora dolenti. Rientrano fra le indicazioni anche il trattamento delle fratture su lesioni osteolitiche da mieloma e da altre lesioni neoplastiche nonché degli angiomi vertebrali.

Controindicazioni

La vertebroplastica e la cifoplastica sono controindicate nelle fratture che compromettono la stabilità spinale e con compressione midollare sintomatica (vedi classificazioni di Denis e di Magerl), dove è necessario un intervento chirurgico di stabilizzazione e/o decompressione. Nelle fratture somatiche ad alta energia, compreso quelle definite instabili secondo la classificazione AO, si può impiegare la cifoplastica in associazione alla stabilizzazione rigida con fissatori transpeduncolari.

Controindicazioni assolute

1. Frattura instabile dove esiste una indicazione chirurgica.
2. Frattura stabile e asintomatica.
3. Profilassi in pazienti osteoporotici senza fratture evidenti.
4. Paziente che sta migliorando rapidamente con la terapia medica conservativa.
5. Osteomielite o infezione sistemica.
6. Coagulopatia grave non correggibile, piastrine < 70.000.
7. Allergia a qualunque componente necessario alla procedura.
8. Assenza di standby chirurgico o di adeguate strutture rianimatorie per il trattamento delle complicanze.

Per quanto riguarda le cosiddette controindicazioni relative, queste sono condizioni in cui l'intervento, benché più rischioso e tecnicamente più difficoltoso, può essere comunque preso in considerazione ed effettuato da operatori esperti.

Controindicazioni relative

1. Estesa distruzione vertebrale; collasso somatico maggiore di 2/3; vertebra plana.
2. Retropulsione del muro posteriore con compromissione del canale vertebrale maggiore del 20%.
3. Trattamento di più di tre-quattro livelli per volta.
4. Grave insufficienza respiratoria e impossibilità a mantenere la posizione prona.

Selezione dei pazienti

La corretta selezione dei pazienti è realizzata utilizzando criteri sia clinici sia radiologici, per identificare la verte-

vertebra is carried out by RM exam, also with the use of fat suppression techniques and the CT so as to better evaluate the bone component and the fracture rima.

The advantages of kyphoplasty

The advantages of kyphoplasty can be summarized in a few essential points: low pressure cementing with total reduction of complications from cementage to the reaction of a cementing chamber by means of the small balloon.

1. The resulting cementation is more selective with respect to the high pressure methodic.
2. The restoration of the height of the 3 vertebral body by reducing the fracture and obtaining as much as possible the restoration of the height of the vertebral body of 50% to 70% of the patients (Lieberman et al., Spine 2001).
3. The reduction of spinal deformity with a re-equilibrium of the vertebral balance allowing for pain reduction in more than 90% of the cases (sf 36 score, VAS) thus improving the quality of life which remains unaltered for more than two years as demonstrated by Ledile et al. (Spine, 2006).

The advantages of vertebroplasty

Vertebroplasty is usable for multilevel treatment and is employed in patients whose general health has deteriorated. The cost of materials used (average 1000 Euro) is inferior to that of kyphoplasty (average 3500 Euro).

Risks and complications

The risks of complications described in case records by the most qualified and experienced centers, is very low, about 1-2%.

However, some possible complications are potentially serious, some even catastrophic.

A review of the analysis of the complications registered with the FDA for the procedures of vertebroplasty and kyphoplasty over a period of five years evidenced 52 adverse events (deaths,paralysis) of which 33 in kyphoplasty and 19 in vertebroplasty. This review however is methodologically limited because the data comes from spontaneous notification.

The principal causes of complications are:

1. traumatic lesions;
2. infections: septicaemia or spondylitis reverse;
3. reactions to drugs or materials used;
4. leakage-cement overflow;
5. cardio-respiratory complications;
6. fractures of adjacent vertebrae;
7. exposure to radiations;
8. temporary fever with exacerbation of pain.

bra o le vertebre suscettibili di trattamento laddove esiste una stretta concordanza clinico-radiologica.

L'identificazione e la datazione radiologica delle vertebre fratturate sono effettuate attraverso l'esame RM, con l'impiego anche di tecniche di soppressione del grasso, e della TC per meglio valutare la componente ossea e le rime di frattura.

Vantaggi cifoplastica

I vantaggi della cifoplastica possono essere riassunti in pochi chiari punti: 1) la cementazione a bassa pressione con totale diminuzione di complicitanze legate alla fuoriuscita di cemento grazie alla creazione di una camera di cementazione attraverso l'utilizzo del palloncino; in tal modo si ottiene una cementazione più selettiva rispetto alle metodiche ad alta pressione; 2) la possibilità di ripristinare l'altezza del corpo vertebrale riducendo la frattura, ottenendo, per quanto possibile, il recupero dell'altezza del corpo vertebrale di circa il 50% nel 70% dei pazienti (Lieberman et al., Spine 2001); 3) la riduzione della deformità spinale con un riequilibrio del *balance* vertebrale che consente una importante riduzione del dolore in oltre il 90% dei casi (sf 36 score, VAS) con un miglioramento della qualità di vita che, come dimostrato nel lavoro di Ledile et al. (Spine, 2006), si mantiene inalterato ad oltre due anni dall'intervento.

Vantaggi vertebroplastica

Per la vertebroplastica vengono utilizzati aghi di minor calibro (13-15 G), con accesso prevalentemente monolaterale, che rendono la metodica più rapida, meno invasiva della cifoplastica e più facilmente eseguibile in anestesia locale. La vertebroplastica è utilizzabile per trattamenti multilivello ed è impiegabile in pazienti in condizioni generali scadute.

Il costo dei materiali impiegati nella vertebroplastica (media 1.000 Euro) è nettamente inferiore a quello della cifoplastica (media 3.500 Euro).

Rischi e complicitanze

L'incidenza di complicitanze riportata nelle più grosse casistiche, raccolte dai centri più qualificati e con maggiore esperienza, è molto bassa, nell'ordine del 1-2%.

Tuttavia alcune possibili complicitanze sono potenzialmente gravi o addirittura catastrofiche.

Una review sull'analisi delle complicitanze registrate dalla FDA per procedure di vertebroplastica e cifoplastica, riportate in un periodo di 5 anni, ha evidenziato 52 eventi avversi gravi (morte, paraplegia), dei quali 33 in corso di cifoplastica e 19 in corso di vertebroplastica. Tale review è comunque limitata metodologicamente dal fatto che i

It is essential to consider that the majority of patients are elderly, some with serious associated pathologies.

Positioning the patient in a prone position must be carefully carried out so as to avoid possible rib fractures. The use of local anaesthesia allows for patient cooperation and permits the monitoring of neurological conditions even during the operation.

Hematomas can be verified along the path of the needle passage and erroneous insertion of the trajectory can cause lesions to the spinal cord, to the roots or to the anatomical surrounding structures (ex. pneumothorax).

Cement leakage from the vertebra during injection can cause serious complications: cement leakage in the epidural area or in the conjugate foramen can cause medullary or radicular compression. Direct extravasation into the paravertebral venous plexus and thence into the cava or into the azygos vein can provoke an embolism. It is usually a microembolism that does not occur together with a pulmonary infarction or emodynamic consequence.

The main factors which weigh on the incidence of extravasation are the quality of the fluoroscopic equipment used, the injection techniques, the consistency of the cement and the surgeon's experience.

A certain extravasation of the vertebral body (ascertained with post-operative CT) is described as a very frequent occurrence in vertebroplasty (up until 65% of the procedure in some case records) and less frequent in the kyphoplasty (8.6%), the technique in which injection into a preformed cavity should decrease the risk.

There is no evidence in literature that kyphoplasty is burdened with a lesser incidence of pulmonary embolism with respect to vertebroplasty.

However, the extravasation of cement rarely has clinical consequences for both methods.

Cardio-pulmonary complications are the principal causes of deaths described in literature.

Causes of cardio-pulmonary complications

1. Toxicity and overdose of local anaesthesia.
2. Anaphylaxis reaction to drugs and materials.
3. Pulmonary embolism:
 - from cement;
 - from bone marrow dislocation;
4. Vagal reaction.

Contemporary treatment of more than 3-4 levels is not advisable because it signifies the use of elevated doses, potentially toxic, of local anaesthesia and execution times comprehensively longer and it is intolerable for the patient. Furthermore, it has been hypothesized that a higher risk yellow bone marrow dislocation by the cement can cause pulmonary adipose embolism.

A transitory exacerbation of the pain together with fever which disappears spontaneously within 24 hours treatable with FANS can occur rarely.

dati provengono da segnalazioni spontanee. Le principali cause di complicanze sono:

1. lesioni traumatiche;
2. infettive: spondilite e setticemia;
3. reazioni ai farmaci o ai materiali impiegati;
4. fuga-stravaso del cemento;
5. complicanze cardio-respiratorie;
6. fratture delle vertebre adiacenti;
7. esposizione a radiazioni;
8. transitoria febbre con esacerbazione del dolore.

Occorre considerare che la maggior parte dei pazienti sono anziani e/o con gravi patologie associate. La collocazione del paziente in posizione prona deve essere eseguita delicatamente per evitare possibili fratture costali. L'utilizzo della anestesia locale ha il vantaggio di consentire di avere la collaborazione del paziente e di monitorarne le condizioni neurologiche anche durante l'intervento.

Lungo il tragitto dell'ago possono verificarsi ematomi ed un'errata traiettoria d'inserimento degli aghi può causare lesioni al midollo spinale, alle radici o a strutture anatomiche circostanti (esempio, pneumotorace).

La fuoriuscita di cemento dalla vertebra durante l'iniezione può essere causa di complicanze gravi: la fuoriuscita del cemento nello spazio epidurale o nel forame di coniugazione può causare una compressione midollare o radicolare; lo stravaso diretto nel plesso venoso perivertebrale e da qui nella cava o nell'azygos può provocare una embolia. Di solito si tratta di microembolia che non si accompagna ad infarto polmonare o a conseguenze emodinamiche.

I principali fattori che incidono sull'incidenza di stravaso sono la qualità della apparecchiatura fluoroscopica utilizzata, la tecnica di iniezione, la consistenza del cemento e soprattutto l'esperienza dell'operatore. Un certo stravaso di cemento dal corpo vertebrale (accertato con TC postoperatoria) è descritto come evenienza molto frequente nella vertebroplastica (fino al 65% delle procedure in alcune casistiche) e meno frequente nella cifoplastica (8,6%), tecnica in cui l'iniezione in una cavità preformata dovrebbe ridurre il rischio. Non vi sono evidenze in letteratura che la cifoplastica sia gravata da una minore incidenza di embolia polmonare rispetto alla vertebroplastica. Per entrambe le metodiche comunque lo stravaso di cemento molto raramente ha conseguenze cliniche.

Le complicanze cardio-polmonari, le cui cause sono elencate di seguito, sono le principali responsabili dei casi di decesso riportati in letteratura.

Complicanze cardio-polmonari

1. Tossicità e sovradosaggio dell'anestetico locale.
2. Reazione anafilattica a farmaci e materiali.
3. Embolia polmonare:
 - da cemento;
 - da dislocazione del midollo osseo;
4. Reazione vagale.

The possible risk of spontaneous vertebral fracture increases fivefold after the first fracture with an incidence of 19.2% in the first year. The same kyphosis determines an anterior dislocation of the axial weight-bearing favoring the fracture of nearby vertebrae. It is possible that an excessive increase of the rigidity of the "cemented" vertebra can contribute to the risk of such occurrence, transferring increased pressure to the adjacent vertebra.

The extravasation of cement in the disk does not generally provoke consequences, but it has been reported as a possible cause in the genesis of adjacent vertebral fractures.

The procedure must be carried out in rigorously aseptic conditions and with antibiotic profilaxis.

Infective complications are an exception.

Because of the above, it is indispensable that these procedures effectuated in suitable environments, thus guaranteeing appropriate standards of quality.

Case records and conclusions

	N. patients	N. vertebrae	Lumbar	Dorsal	Cervical	Sacrum	
Vertebroplasties	Osteoporosis	395	854	419	428	3	4
	Neoplasms	75					
	Angiomas	11					
	Total	481					
Kyphoplasties	21	21	17	4	-	-	

An average 1.8 per session of vertebroplasty was treated with a maximum of 6 vertebrae per session and 1.2 levels per session for kyphoplasty. 51 patients were treated more than once for new fractures.

Minor complications incurred were: 2 radiculopathy; 5 asymptomatic pulmonary embolisms; 1 cardio-respiratory arrest during local anaesthesia, successively reanimated and some vagal crises during the insertion of the needle or the injection of the cement was resolved with atropine and hydration.

There were no major complications (deaths, medullar compressions). The incidence of new fractures in adjacent vertebrae was 12%.

In our experience, significant reduction of pain was obtained in 85-90% of the cases and the percutaneous consolidation techniques confirmed themselves as valid opportunities for the treatment of osteoporotic vertebral fractures without presenting important complications.

Il trattamento contemporaneo di più di 3-4 livelli è poco consigliabile perché comporta l'utilizzo di dosi elevate, potenzialmente tossiche, di anestetico locale e tempi di esecuzione complessivamente più lunghi, mal tollerati dai pazienti. È inoltre stato ipotizzato un maggiore rischio di possibile dislocazione di midollo osseo giallo da parte del cemento in grado di causare un'embolia polmonare grassosa.

Raramente si può verificare una transitoria esacerbazione del dolore accompagnata da rialzo termico, che si risolve spontaneamente entro 24 h, e può essere trattata con FANS.

Il possibile aumento di rischio di frattura di vertebre adiacenti a quella trattata è una questione problematica non ancora del tutto risolta, benché dati recenti tendono a confermare tale evenienza, ed indicano che la frattura adiacente insorge in tempi più ravvicinati all'intervento rispetto alle fratture di vertebre non adiacenti.

Il rischio di frattura vertebrale spontanea aumenta fino a 5 volte dopo la prima frattura, con un'incidenza di 19,2% di fratture nel primo anno. La stessa cifosi, causata dalla frattura, determina uno spostamento anteriore del carico assiale, favorendo la frattura delle vertebre vicine. È possibile che un eccessivo aumento della rigidità della vertebra "cementata" possa contribuire ad aumentare il rischio di tale evenienza, trasferendo una maggiore pressione sulla vertebra adiacente. Lo stravasamento di cemento nel disco è generalmente privo di conseguenze, ma è stato segnalato anch'esso come possibile fattore causale nella genesi della frattura della vertebra adiacente. La procedura deve essere eseguita in rigorosa asepsi e con profilassi antibiotica. Le complicanze infettive riportate sono, in ogni caso, eccezionali.

Per quanto detto è indispensabile che questi interventi siano effettuati in idoneo ambiente ospedaliero, garantendo appropriati standard qualitativi.

Casistica e conclusioni

	N. pazienti	N. vertebre	Lombari	Dorsali	Cervicali	Sacro	
Vertebroplastiche	Osteoporosi	395	854	419	428	3	4
	Neoplasie	75					
	Angiomi	11					
	Totale	481					
Cifoplastiche	21	21	17	4	-	-	

Sono stati trattati in media 1.8 livelli per seduta di vertebroplastica, con un massimo di 6 vertebre per seduta, ed 1,2 livelli per seduta di cifoplastica.

Cinquantuno pazienti sono stati trattati più di una volta per nuove fratture.

Le complicazioni minori occorse sono state: 2 radicolopatia, 5 embolie polmonari asintomatiche, 1 arresto car-

References / Bibliografia

1. Nussbaum DA, Gailloud P, Murphy K. A review of complications associated with vertebroplasty and kyphoplasty as reported to the food and drug administration medical device related web site. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:1185-1192.
2. Mathis JM, Barr JD. Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral compression fractures. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:373-381.
3. Watts NB, Harris ST, Genant HK. Treatment of osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporosis Int.* 2001;12:429-437.
4. Cuenod CA, Laredo JD. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology.* 1996;199:541-549.
5. Mu Huo Teng M et al. Kyphosis correction and height restoration effects of Percutaneous vertebroplasty. *AJNR.* 2003;24:1893-1900.
6. Laredo JD, Hamze B. Complication of vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol.* 2004;33:493-505.
7. McGrow JK et al. Society of interventional radiology quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. *JVIR.* 2003;14:S311-S315.
8. Mathis J, Ortiz AO. Vertebroplasty versus kyphoplasty: a comparison and contrast. *AJNR.* 2004;25:840-845.
9. Myers ME. Vertebroplasty and kyphoplasty: is one of these procedures best choice for all patients? *AJNR.* 2004;25:1297.

dio-respiratorio durante l'esecuzione dell'anestesia locale, rianimato con successo, ed alcune crisi vagali durante l'inserzione degli aghi o l'iniezione del cemento, risolte con atropina e idratazione. Non si sono avute complicanze maggiori (decessi, compressioni midollari). L'incidenza di nuove fratture nelle vertebre adiacenti è stata del 12%.

Nella nostra esperienza una riduzione significativa del dolore è ottenuta nell'85-90% dei casi e le tecniche di consolidamento percutaneo si sono dimostrate una valida opportunità per il trattamento delle fratture vertebrali osteoporotiche, in assenza di complicanze significative.

DIAGNOSTIC APPROACH TO HYPERCALCIURIA

Renata Caudarella¹, Cristiano Maria Francucci²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci", Università degli Studi di Bologna

² Clinica di Endocrinologia, Università Politecnica delle Marche

Hypercalciuria is defined by a urinary calcium excretion higher than 250 mg/day and 300 mg/day in females and males, respectively, maintained on a free diet. Alternatively a urinary calcium excretion greater than 4 mg/kg/day allows a diagnosis of hypercalciuria in both the sexes.

Being hypercalciuric is not necessarily a pathological state as far as the real disease is represented by the hypercalciuria related phenomena, such as urolithiasis, nephrocalcinosis and osteopenia/osteoporosis.

Hypercalciuria can be classified in both idiopathic (or primitive) forms and secondary forms, the latter usually following an enhanced intestinal calcium absorption, or an increased osteoclastic bone resorption, or a reduced renal tubular reabsorption or, finally, dietary alterations.

In 1953 Albright et al. first described idiopathic hypercalciuria as a condition characterized "hypercalciuria without hypercalcemia and hypophosphatemia and with normal skeletal radiographs".

Hypercalciuria can be classified following Pak's ambulatory protocol and its successive changes:

1. type I absorptive hypercalciuria (persistent hypercalciuria following a low calcium diet);
2. type II absorptive hypercalciuria (normocalciuria after a low calcium diet);
3. phosphate renal tubular leak (type III absorptive hypercalciuria);
4. renal hypercalciuria (renal calcium leak with secondary hyperparathyroidism);
5. unclassified group (fasting hypercalciuria, without hyperparathyroidism, probably linked to an enhanced bone resorption. One of its synonyms can be resorptive hypercalciuria. The currently proposed name is "bone hypercalciuria").

A correct diagnostic approach to hypercalciuria should, primarily, exclude dietary causes or the disease able to increase urinary calcium excretion. Once that a diagnosis of idiopathic hypercalciuria is obtained dietary changes and clinical tests have to be performed in order to identify the type of hypercalciuria.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELL'IPERCALCIURIA

Renata Caudarella¹, Cristiano Maria Francucci²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci", Università degli Studi di Bologna

² Clinica di Endocrinologia, Università Politecnica delle Marche

L'ipercalciuria è caratterizzata da un'escrezione urinaria di calcio superiore al limite della norma. Tale limite, per l'escrezione urinaria delle 24 ore, è inferiore, nei pazienti a dieta libera, a 250 mg di calcio nelle femmine e 300 mg di calcio nei maschi. Alternativamente si considera elevata un'escrezione urinaria di calcio superiore a 4 mg/kg/die, nei soggetti di entrambi i sessi. L'ipercalciuria di per se non rappresenta un fattore nocivo e l'interesse clinico deriva dalle complicazioni che possono essere collegate con l'ipercalciuria che includono soprattutto la nefrolitiasi, la nefrocalcinosi e l'osteopenia/osteoporosi.

La classificazione delle ipercalciurie include sia le forme idiopatiche (o primitive) sia quelle secondarie ad aumentato assorbimento intestinale di calcio, ad un aumento del riassorbimento osteoclastico, ad un ridotto riassorbimento renale o, infine, dipendente da un non corretto regime alimentare. Il termine "Ipercalciuria idiopatica" è stato introdotto, nel 1953, da Albright et al. e successivamente perfezionato, nel 1958, da Henneman et al. per indicare una condizione di "ipercalciuria senza ipercalcemia, ipofosfatemia e radiografie scheletriche normali".

La classificazione delle ipercalciurie idiopatiche è legata all'originario protocollo di Pak e alle sue successive modificazioni:

1. ipercalciuria assorbitiva tipo I (Ipercalciuria persistente dopo dieta ipocalcica);
2. ipercalciuria assorbitiva di tipo II (normocalciuria dopo dieta ipocalcica);
3. tubulopatia fosfaturica (Ipercalciuria assorbitiva di tipo III – perdita renale di fosfati);
4. ipercalciuria renale (perdita renale di calcio con iperparatiroidismo secondario);
5. gruppo non classificato (Ipercalciuria a digiuno, senza iperparatiroidismo, forse legata ad un aumentato riassorbimento osseo – sinonimi ipercalciuria riassorbitiva, fasting hypercalciuria; termine attualmente proposto: ipercalciuria ossea).

L'iter diagnostico delle ipercalciurie deve innanzi tutto escludere la presenza di cause alimentari o di altre condizioni che si associano ad ipercalciuria. Una volta fatta diagnosi di ipercalciuria idiopatica bisognerà procedere a modificazioni alimentari e test clinici che consentano di identificare il tipo di ipercalciuria idiopatica.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Filomena Cetani¹, Alfredo Scillitani²

¹ Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa

² Unità di Endocrinologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the most common cause of hypercalcemia in the general population. It occurs at all ages but is most frequent in the sixth decade of life. Women are affected more often than men by a ratio of 3:1. A single benign hyperfunctioning parathyroid adenoma is the major cause of PHPT in approximately 85% of cases. Parathyroid carcinoma is a rare (less than 1% of cases) cause of PHPT. In 5-10% of cases, PHPT can occur as hereditary syndromes that include multiple endocrine neoplasia types 1 (MEN 1) and 2A (MEN 2A), hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome, familial isolated hyperparathyroidism (FIHP), familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH). Inactivating mutations of *MEN1* tumor suppressor gene are responsible for MEN 1 in > 90% of cases. *MEN1* gene has also an established role in the pathogenesis of sporadic parathyroid adenomas. Allelic loss (LOH) of chromosome 11q13 occurs in about 30-40% and somatic mutation of *MEN1* gene occur in about 12-20% of sporadic parathyroid adenomas. Mutations in a newly identified tumor suppressor gene, *HRPT2*, have been recently associated with the development of HPT-JT. *HRPT2* mutations are also frequent in sporadic parathyroid carcinomas and central to their pathogenesis. *MEN1* and *HRPT2* genes mutations have also been found in a subset of FIHP families. Direct genetic testing of these genes for mutations is possible and permits identifying affected members in a family. In this seminar a case of PHPT with some clinical and pathogenic peculiarity will be presented.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Filomena Cetani¹, Alfredo Scillitani²

¹ Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa

² Unità di Endocrinologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) è la seconda endocrinopatia più frequente ed attualmente la prevalenza della malattia è di 1-2/1.000, con rapporto donne:uomini di 2-3:1, essendo colpite, prevalentemente, le donne in età post-menopausale; l'incidenza è pari a circa 30 nuovi casi/100.000/anno.

Il PHPT consiste in un'alterazione generalizzata a carico del metabolismo fosfo-calcico e dell'osso causata da una relativa e parzialmente incontrollata secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi iperfunzionanti. Esso è causato nell'80-85% dei casi da un adenoma paratiroideo singolo, nel 15-20% dei casi da un'iperplasia multighiandolare e raramente da un carcinoma (< 1%). Nel 5-10% dei casi il PHPT fa parte di sindromi ereditarie quali MEN1, MEN 2A, l'iperparatiroidismo associato ai tumori della mandibola (HPT-JT) e l'iperparatiroidismo familiare isolato (FIHP), nelle quali l'interessamento paratiroideo è spesso multighiandolare, e l'ipercalcemia familiare benigna (FHH). Le forme familiari sono geneticamente determinate e l'analisi del DNA identifica alterazioni specifiche del gene di interesse. Per quanto riguarda la sindrome MEN1 e HPT-JT è possibile eseguire l'analisi genetica dei geni *MEN1* e *HRPT2*, rispettivamente. Questi due geni sarebbero importanti per la regolazione della proliferazione cellulare in quanto funzionano come oncosoppressori. Mutazioni somatiche di questi stessi geni possono essere responsabili della forma sporadica della malattia. Per quanto riguarda il FIHP è possibile eseguire l'analisi genetica dei geni *MEN1*, *HRPT2* e del recettore del calcio. Mutazioni di questo recettore sono responsabili nella maggior parte dei pazienti con ipercalcemia benigna. Il recettore del calcio si trova abbondantemente sulla superficie delle cellule paratiroidi e renali e dopo l'interazione con il calcio ionizzato regola la secrezione del PTH. Se nel probando l'analisi del DNA porta alla identificazione di una mutazione, essa deve essere eseguita anche nei familiari di I grado per la ricerca di "carrier", cioè soggetti portatori della mutazione ma che al momento sono sani e potrebbero sviluppare nel corso della loro vita la malattia clinicamente manifesta. L'identificazione del "carrier" impone uno screening periodico secondo linee guida ben standardizzate. Viceversa, l'analisi genetica negativa esclude per sempre la possibilità che possa comparire la malattia nel corso della vita. In questo seminario sarà presentato un caso di iperparatiroidismo con particolari peculiarità sul piano clinico ed eziopatogenetico.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Andrea Dovoio

Clinica Medica Generale, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

Glucocorticoid administration causes a marked increase of fracture risk, which is greatest at spine, already apparent after 3 months of treatment, dose-dependent and at least partially reversible after cessation of treatment. The increase of fracture risk is due to a reduction of bone strength, which in turn results from decrease of both bone mass and bone quality. The rate of bone loss is biphasic, i.e. higher in the first 6-12 months of glucocorticoid treatment, and slower thereafter. Glucocorticoids affect bone mass and quality through their action on bone turnover, with a marked and immediate suppression of bone formation, together with early and transient increase of resorption.

Mechanisms of glucocorticoid action on the skeleton can be classified as indirect/systemic and direct. The former include inhibition of hypothalamic-pituitary-gonadal, GH-IGF-1 and hypothalamic-pituitary-adrenal axes. Moreover, glucocorticoids inhibit intestinal absorption and renal tubular reabsorption of calcium; in spite of these effects on calcium balance and possible direct stimulatory action on parathyroid hormone secretion, chronic glucocorticoid excess is not associated with secondary hyperparathyroidism.

Most of recent research has focused on direct actions of glucocorticoids on cells of the bone microenvironment. Cells of the osteoblastic lineage are a major target for glucocorticoids, which inhibit gene expression of osteoblast products (such as osteocalcin), and decrease osteoblast number by inducing apoptosis. The effects on osteoblast differentiation are controversial. Glucocorticoids also induce osteocyte apoptosis, leading to disruption of the biomechanical sensor array. This may alter the material properties of the surrounding bone or interfere with subsequent remodeling. The early increase of bone resorption may be due to transient increase of osteoclast number and/or activity, since glucocorticoids increase osteoclast lifespan in animal models.

Sensitivity to glucocorticoids results from their interaction with a number of cellular proteins and shows great inter-individual variability. Moreover, it is different in various tissues, and changes under physiological and pathological conditions. Human adult osteoblasts express both glucocorticoid receptor type I (mineralocorticoid receptor) and glucocorticoid receptor type II (glucocorticoid receptor tout court). They also express the enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, which displays predominately oxo-reductase activity (convert-

MECCANISMI PATOGENETICI DELL'OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLICOCORTICOIDI

Andrea Dovoio

Clinica Medica Generale, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

La somministrazione di glicocorticoidi si associa ad un aumento del rischio di fratture, aumento marcato (soprattutto a livello della colonna vertebrale), rapido (evidente già dopo tre mesi di trattamento), dose-dipendente, ed almeno parzialmente reversibile dopo la sospensione del trattamento. Tale aumento è dovuto ad una riduzione della resistenza ossea, che a sua volta è funzione sia della quantità, sia della qualità del tessuto. In effetti, in corso di terapia con glicocorticoidi la massa ossea si riduce con un andamento bifasico, caratterizzato da una perdita rapida nei primi 6-12 mesi, seguita da una perdita più lenta nel prosieguo. Alla perdita della massa ossea ed al deterioramento della qualità contribuiscono gli effetti che i glicocorticoidi esercitano sul *turnover*, determinando una marcata ed immediata inibizione della neoformazione ossea, associata ad un precoce, ma transitorio aumento del riassorbimento.

I meccanismi attraverso cui i glicocorticoidi determinano queste modificazioni sono stati oggetto di un'intensa attività di ricerca negli ultimi due decenni, e possono essere distinti in meccanismi indiretti o sistemici (mediati dall'azione dei glicocorticoidi su altri assi ormonali, e su intestino e rene) e meccanismi diretti sulle cellule del microambiente osseo.

I primi includono un'azione inibitoria sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, sull'asse GH-IGF-1 e sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (con conseguente inibizione della secrezione di androgeni surrenalici). I glicocorticoidi, inoltre, inibiscono l'assorbimento intestinale ed il riassorbimento tubulare renale del calcio; tuttavia, questi effetti sull'omeostasi calcica, ed un possibile effetto stimolatorio diretto sulla secrezione di paratormone, non sembrano riflettersi in un iperparatiroidismo secondario sostenuto.

Più recentemente l'attività di ricerca si è concentrata principalmente sulle azioni dirette dei glicocorticoidi sulle cellule del microambiente osseo. Il principale bersaglio è rappresentato dalle cellule della linea stromale-osteoblastica, delle quali i glicocorticoidi inibiscono l'espressione di numerosi geni, e riducono il numero inducendone l'apoptosi; gli effetti sulla differenziazione sono invece controversi. Nel deterioramento della qualità dell'osso gioca un ruolo anche l'effetto pro-apoptotico esercitato dai glicocorticoidi sugli osteociti, la cui rete permette una regolazione del rimodellamento osseo secondo gli stimoli meccanici recepiti nella matrice. Infine, l'iniziale aumento del riassorbimento osseo è dovuto ad un transitorio aumento del numero e/o dell'attività degli osteoclasti,

ing cortisone to cortisol), but can also act as a dehydrogenase as a function of the cellular redox state. Glucocorticoid sensitivity is regulated at both receptor and pre-receptor level. Altered glucocorticoid sensitivity may be of major relevance to the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical conditions characterized by subtle glucocorticoid excess, such as adrenal incidentaloma, major depression, alcoholism, anorexia nervosa, and aging as well.

di cui i glicocorticoidi aumentano la durata della vita, almeno in modelli animali.

La sensibilità ai glicocorticoidi è il risultato della loro interazione con numerose proteine cellulari; essa presenta una notevole variabilità individuale e nello stesso individuo varia da tessuto a tessuto, ed in diverse condizioni fisiologiche e patologiche. Gli osteoblasti umani adulti esprimono i recettori dei glicocorticoidi di tipo I (o recettore dei mineralocorticoidi) e di tipo II (o recettore dei glicocorticoidi *tout court*), e l'enzima 11 β -idrossisteroideidrogenasi di tipo 1 (che ha un'attività prevalentemente reductasica, convertendo il cortisone in cortisolo, ma può anche agire in direzione opposta, in funzione dello stato redox cellulare). La modulazione dell'espressione e dell'attività di queste molecole può contribuire a variazioni della sensibilità osteoblastica ai glicocorticoidi. Il contributo di un'anomala sensibilità periferica alla patogenesi dell'osteoporosi può essere di maggiore rilievo in condizioni cliniche caratterizzate da un sottile eccesso di glicocorticoidi, quali l'adenoma surrenalico scoperto incidentalmente, la depressione, l'alcolismo, l'anoressia nervosa e la stessa età avanzata.

PAGET'S DISEASE OF BONE

Alberto Falchetti

Department of Internal Medicine, University of Florence, Florence, Italy

Paget's disease of bone (PDB) represents an important bone metabolic disorder, defined as a focal impairment of bone remodeling in which the normal bone architecture is substituted with a disorganized bone tissue exhibiting a higher risk to severe deformities and fractures of the affected skeleton. Both monostotic and a polyostotic forms have been described. The biochemical findings of an increased alkaline phosphatase activity is strongly suggestive for PDB.

Usually infrequent before 50 years of age, it increases with ageing.

Its prevalence in Italy has been reported in 1-2% of the population over 55 years, with an incidence of 2-4% at autopsies in individuals over 50 years. In the past a viral hypothesis for its pathogenesis was made, since several independent investigators described osteoclast cells, from biopsies of affected bone, harboring nuclear inclusions similar to the nucleocapsid of paramyxoviruses. Although this hypothesis has not been completely discharged, up to date no intact virus has been recovered from a PDB lesion.

A genetic origin of PDB has been supposed since 10-15 years ago due to the following findings: a) ethnical differences in the prevalence remained similar also after emigration; and b) frequent evidence of a familial history with multigenerational involvement. It has been estimated that a first-degree relative of an affected subject has a RR to develop PDB equal to 7.5-13 times.

More recently, several familial studies have revealed the involvement of several genes indicating the existence of a genetic heterogeneity in PDB pathogenesis. The *p62/SQSTM1* gene, encoding the p62 protein, is the most frequently mutated gene both in familial and sporadic PDB forms in different ethnies, including an Italian series. Protein p62 is a widely expressed "ubiquitin-binding protein" and it likely plays an essential role either in osteoclastogenesis or functional activation of osteoclasts through its interaction with NF- κ B. Genotype-phenotype analysis has demonstrated that *SQSTM1* gene mutations are highly penetrant (90-100% of individuals within families who carry mutations will have to develop the disease by the age of 65 years). However, even if *SQSTM1* gene mutations significantly correlate with PDB in a mutant carrier (\geq 55 years of age), it is still unknown how they contribute to the development of the disease.

In the last 2 years, *p62/SQSTM1* gene mutational analysis has been performed in our Center on 298 PDB sporadic cases and 99 subjects, from 11 Italian families, af-

MORBO DI PAGET

Alberto Falchetti

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

La malattia ossea di Paget (PDB) è un'importante patologia metabolica dello scheletro, definita come alterazione focale del rimodellamento osseo in cui la normale architettura viene sostituita da tessuto osseo non organizzato, con tendenza a deformità dei segmenti scheletrici colpiti. Si distingue una forma monostotica ed una forma poliostotica. Il riscontro di un'elevazione dei valori circolanti della fosfatasi alcalina totale, o dell'isoenzima osseo, è un elemento suggestivo della presenza di tale patologia.

Generalmente rara sotto i 50 anni di età, aumenta con l'avanzare dell'età. In Italia ha una prevalenza dell'1-2% della popolazione sopra i 55 anni, con un'incidenza del 2-4% nei rilievi autoptici in soggetti oltre i 50 anni. In un recente passato era stata ipotizzata una possibile patogenesi virale, poiché diversi gruppi avevano descritto osteoclasti, ottenuti da biopsie ossee di segmenti affetti, che mostravano inclusioni intranucleari simili al nucleocapside del virus del morbillo. Anche se l'ipotesi virale non è stata abbandonata, a tutt'oggi nessun virus intatto è stato mai recuperato da una lesione di pazienti con Paget.

Già nel corso degli ultimi 10-15 anni cominciava ad affermarsi una possibile origine "genetica" del PDB, in particolare osservando che: a) le differenze etniche nella prevalenza della patologia rimanevano tali anche dopo emigrazione; b) vi era frequente esistenza di una storia familiare; c) sempre più numerosi erano i lavori che puntavano all'esistenza di un'ereditarietà, con presenza di aggregazione familiare e coinvolgimento multigenerazionale. Si stima che il RR di un parente di primo grado di un affetto è pari a 7,5-13 volte.

Nel corso degli anni sono stati identificati diversi loci genici mediante studi di segregazione in famiglie affette, dimostrando l'esistenza di una eterogeneità genetica. Fra i geni descritti quello identificato come gene *p62/SQSTM1*, che codifica per la proteina p62 o "sequestosome1", è quello più frequentemente mutato sia in forme sporadiche che familiari di PDB in numerose casistiche condotte in differenti etnie nel mondo, compresa quella Italiana. Il gene *p62/SQSTM1* codifica per una "ubiquitin-binding protein" largamente espressa nel nostro organismo e che sembra rivestire, tra gli altri, un ruolo essenziale nell'osteoclastogenesi e nell'attivazione funzionale degli osteoclasti attraverso la sua interazione con un fattore di trascrizione nucleare, NF- κ B. L'analisi genotipo-fenotipo ha dimostrato che le mutazioni del gene *SQSTM1* sono altamente penetranti (90-100% degli individui portatori della mutazione ed appartenenti a fa-

ected by PDB, collected through an Italian multicentric study. Eleven different *SQSTM1* gene mutations have been reported. Five percent of sporadic cases and 10 out of 11 families (91%) resulted to be mutant. Mutations mainly consist of a single base substitution determining an amino acidic change, but truncated mutations have been also identified. Moreover, it has been possible to identify 34 individuals referred to us as asymptomatic mutant carriers (age range 24-50), who will be strictly followed up.

miglie affette sviluppano la malattia entro i 65 anni). Tuttavia, come le mutazioni inattivanti, cioè con perdita di funzione, di questo gene possano contribuire all'insorgenza del PDB non è stato ancora chiaramente dimostrato. Le mutazioni di questo gene correlano significativamente con la presenza del Paget nel soggetto, con età ≥ 55 anni, portatore della mutazione.

Nel periodo di due anni è stato possibile eseguire nel Centro di Firenze l'analisi mutazionale del gene *p62/SQSTM1* in 298 casi apparentemente sporadici ed in 99 individui da 11 famiglie Italiane affetti da PDB, nel contesto di uno studio multicentrico. Abbiamo potuto così identificare il più ampio numero di mutazioni di questo gene mai descritto in letteratura, con 11 diverse mutazioni del gene. Il 5% degli sporadici e 10 su 11 famiglie (91%) sono risultati essere mutati. Le mutazioni consistono prevalentemente in sostituzioni di una singola base nucleotidica comportante un cambio di un residuo aminoacidico, ma sono state identificate anche mutazioni responsabili di una proteina tronca. In particolare, abbiamo potuto identificare attualmente 34 individui riferiti come portatori asintomatici di mutazioni (range di età 24-50 anni) su quali focalizzare l'attenzione clinica.

INTERTROCHANTERIC FRACTURES. SURGICAL TREATMENT OF BIPOLAR HIP REPLACEMENT OR TOTAL HIP REPLACEMENT IN OSTEOPOROTIC PATIENTS

Alessandro Faldini

*Orthopaedics ad Trauma Department, Santa Chiara Hospital,
Pisa, Italy*

Abstract

A retrospective study was conducted to assess the complications, the clinical and functional outcomes at 5 years of follow up of a series of elderly osteoporotic patients with an unstable intertrochanteric fracture treated by bipolar or total hip replacement. Fifty-four patients with an A2 intertrochanteric osteoporotic fracture were identified between 1996 and 2000. The average age of the patients was 81 ± 5 years. The mean follow-up time was 5 years. Patients received a bipolar hip replacement or a total hip replacement. Outcomes analyzed postoperative complications, mortality rate, functional results using Harris Hip Score, return to normal activity, and radiographic evidence of healing. One patient died intraoperatively. Two patients died on the 3rd and 8th postoperative days. Seven patients died within 1 year. Twenty-five patients were living at 5 year follow-up. Average Harris Hip Score at 1 month was 64 ± 8 ; at 3 months 75 ± 5 ; at 1 year 76 ± 5 ; and at 5 years 76 ± 9 . Weight-bearing was permitted immediately after surgery as tolerated. Average return to normal daily activity was 27 ± 5 days. No loosening or infection of the implants was observed. In elderly osteoporotic patients with an unstable intertrochanteric fracture, bipolar or total hip replacement in association with reduction of greater trochanter could be a valid alternative to the standard treatment of internal fixation. This surgical technique permits a more rapid recovery with immediate weight-bearing, and a maintenance of a good level of function, with a little risk of mechanical failure.

KEY WORDS: functional outcome, hip replacement, intertrochanteric fracture, osteoporotic fracture, surgical technique.

Introduction

Unstable fractures of the trochanteric region treated by reduction and fixation are a debated topic in trauma surgery, regarding the type of operation, short and long-term results.

Many methods for treating intertrochanteric fractures (IF) have been developed from medial displacement osteotomy (1), and condylocefalic intramedullary Ender nailing (2), to the more modern sliding hip screw (3-5), cephalomedullary nails (such as gamma nail) (3, 6, 7), external fixators (8-12) and their variants, which represent now the golden standard in this kind of surgery.

Despite the method of fixation of the IF, all series report a considerable incidence of general complications re-

LE FRATTURE INTERTROCANTERICHE. IL TRATTAMENTO CHIRURGICO CON ENDOPROTESI/ARTROPROTESI TOTALE DI ANCA

Alessandro Faldini

I Clinica Ortopedica, Università di Pisa

Riassunto

È stato eseguito uno studio retrospettivo per valutare le complicazioni ed i risultati clinici e funzionali a 5 anni di follow-up di una serie consecutiva di pazienti osteoporotici anziani affetti da frattura intertrocanterica instabile, trattati con protesi bipolare o protesi di anca totale. Cinquantquattro pazienti con frattura osteoporotica intertrocanterica tipo A2 sono stati identificati fra il 1996 e il 2000. L'età media dei pazienti è stata di 81 ± 5 anni. Il tempo medio di follow-up è stato di 5 anni. I pazienti sono stati sottoposti ad un montaggio bipolare dell'anca o totale dell'anca. I risultati hanno valutato: le complicanze postoperatorie, il tasso di mortalità, i risultati funzionali usando lo Harris Hip Score (HHS), il ritorno ad attività normale e sono stati utilizzati radiogrammi per documentare la guarigione. Un paziente è deceduto durante l'intervento. Due pazienti sono deceduti il III e VIII giorno postoperatorio. Sette pazienti sono morti entro il primo anno. Venticinque pazienti erano sopravvissuti dopo cinque anni di follow-up. La valutazione media dell'HHS a 1 mese era 64 ± 8 ; a 3 mesi 75 ± 5 ; a 1 anno 76 ± 5 ; ed a 5 anni 76 ± 9 . Il carico diretto è stato concesso immediatamente dopo l'intervento, appena tollerato. Il ritorno ad attività quotidiana normale è stato in media di 27 ± 5 giorni. Non è stato osservato nessun allentamento o infezione degli impianti. Possiamo ritenere, nei pazienti osteoporotici anziani affetti da frattura intertrocanterica instabile, il trattamento di riduzione del grande trocantere e quindi sostituzione con endoprotesi bipolare o protesi totale di anca una valida alternativa al trattamento standard eseguito con fissazione interna. Questa tecnica chirurgica consente un recupero più veloce con carico immediato e la preservazione della funzionalità, a spese di rischio modesto di fallimento meccanico.

PAROLE CHIAVE: risultato funzionale, sostituzione anca, frattura intertrocanterica, frattura osteoporotica, tecnica chirurgica.

Introduzione

Le fratture instabili della regione trocanterica trattata tramite riduzione e fissazione sono un argomento dibattuto nella chirurgia traumatologica, per quanto riguarda la funzionalità, i risultati a breve e a lungo termine. Sono stati sviluppati numerosi metodi per trattare le fratture intertrocanteriche (SE), dalla osteotomia medializzante (1) ai chiodi endomidollari di Ender condilocefalici (2), alla placca con vite scorrevole (3-5), ai chiodi cefalomidollari (come il chiodo gamma) (3, 6, 7), ai fissatori esterni (8-12) ed alle loro varianti, che ora rappresentano il golden standard in questo genere di chirurgia. Qualsiasi sia il

ported between 22% and 50% (13, 14) and related to the recovery time after surgery such as immobility, bed rest staying, physical therapy approach and weight bearing (15).

Local complications (such as cutting out of the fixation devices from the femoral head, non union, shortening and external rotation of the limb, varus neck shaft angle deformity) (1, 2, 4, 10, 12, 16-19) are also considerable, as mechanical failure of the fixation or loosening of the reduction in the postoperative period. The main causes were individuated as comminuted or unstable fractures (18, 19), osteoporotic bone (16, 17). In the elderly the coexistence of unstable, comminuted fractures with osteoporosis worsens the prognosis (16).

Aim of this study is to describe the surgical treatment and report on the complications and the functional results of a series of elderly osteoporotic patients affected by an unstable IF and treated by cemented Bipolar Hip Replacement (BHR) or Total Hip Replacement (THR).

Material and methods

A consecutive series of 54 patients with A2.2 and A2.3 IF (according to Muller classification) (20) aged ≥ 75 years, mentally healthy, with BMD lower than 2.5 T score were selected between 1996 and 2000. There were 42 females and 12 males, aged 81 ± 5 years. In all cases the IF was caused by a low-energy trauma.

Surgical technique. All patients were operated within 48 hours after admission. Patients were operated under spinal or general anesthesia, prepared for surgery as for routine for a total hip replacement and positioned in a supine position on a radiolucent plane table. The direct lateral approach according to Hardinge (21) and as modified by us, was used in all cases. The anterior lateral part of the medius gluteus tendon was gently detached from the greater trochanter and retracted proximally. The capsula was exposed, it was then removed with a T-shape incision and the femoral neck was exposed.

To avoid a further displacement of the fragments, with the limb maintained in traction by the surgical assistant, the osteotomy of the femoral neck was performed prior to the surgeon dislocating the hip joint. The femoral head was removed. In 22 patients aged 75-79 years, the acetabulum was prepared and a cemented Contemporary cup (Stryker Howmedica) was implanted. In 32 patients aged > 80 years, the acetabulum was not replaced, but a bipolar cup was implanted instead (Centrax Stryker Howmedica). By external rotation and adduction of the limb, the proximal femur was positioned. The fragments of the greater trochanter were repositioned and temporarily fixed by using 1 or 2 bone forceps. The femoral canal was carefully detected by a long spoon, reamed, and a cemented Definition stem (Stryker Howmedica) was inserted with careful positioning inside the canal.

metodo di fissazione della SE, vengono comunemente descritte una serie considerevole di complicanze generali con incidenza variabile fra 22% e 50% (13, 14), correlate al tempo di recupero dopo la chirurgia e dovute, ad esempio, all'immobilità, al riposo a letto, alla fisioterapia ed al carico (15). Le complicanze locali (come il cedimento della testa, la pseudoartrosi, la riduzione in rotazione esterna, le deformità) da angolo cervico diafisario in varo (1, 2, 4, 10, 12, 16-19) sono inoltre considerevoli, come il fallimento meccanico della fissazione o l'allentamento della riduzione del periodo postoperatorio. Le cause principali erano individuabili nella grave instabilità e comminuzione delle fratture (18, 19) come nell'osso osteoporotico (16, 17). Negli anziani osteoporotici la coesistenza delle fratture instabili e comminute peggiora la prognosi (16). Lo scopo di questo studio è di descrivere un trattamento chirurgico e segnalare complicazioni e risultati funzionali di una serie di pazienti osteoporotici anziani affetti da un instabile SE e trattati con sostituzione protesica cementata bipolare (BHR) o totale (THR).

Materiale e metodi

Una serie consecutiva di 54 pazienti con frattura intertrocanterica A2.2 ed A2.3 (secondo la classificazione di Muller) (20) di età superiore ai 75 anni, mentalmente in buona salute, BMD inferiore a 2.5 T è stata selezionata fra il 1996 e il 2000. Il gruppo era composto da 42 femmine e 12 maschi, con età media di 81 ± 5 anni. Tutti i pazienti hanno riportato una SE per un trauma a bassa energia. L'intervento chirurgico è stato eseguito in tutti i casi entro 48 ore dall'ammissione. I pazienti sono operati in anestesia spinale o generale, il posizionamento del paziente ha previsto il decubito supino, su letto operatorio radiotrasparente. L'accesso chirurgico prescelto è stato quello secondo Hardinge (21) da noi modificato, usato in tutti i casi. La parte anterolaterale del tendine del gluteo medio è stata staccata delicatamente dal grande trocantere ed è stata ritratta prossimalmente. Esposta la capsula, è stata eseguita una capsulotomia a T e quindi evidenziato il collo femorale. Per evitare uno spostamento ulteriore dei frammenti, con l'arto inferiore tenuto in trazione dall'assistente, è stata eseguita prima l'osteotomia del collo femorale e quindi lussata l'anca e rimossa la testa. In 22 pazienti, di età compresa fra i 75 ed i 79 anni, la cavità acetabolare è stata preparata e posizionata una coppa cementata (Stryker Howmedica). In 32 pazienti, di età compresa o superiore agli 80 anni, l'acetabolo non è stato considerato nella preparazione, mentre è stata eseguita una endoprotesi con componente cefalica bipolare (Centrax Stryker Howmedica). L'inserimento della protesi è stato effettuato in rotazione esterna ed adduzione dell'arto inferiore. I frammenti del grande trocantere sono stati riposizionati e temporaneamente stabilizzati usando 1 o 2 forcipi da osso. Il canale femorale è stato rilevato con attenzione utilizzando un

In 16 cases the fragments of the greater trochanter appeared unstable after cementation, so trochanteric fixation was performed using Howmedica's Dall-Miles Cable System. Two cables were passed around the femoral epiphysis from the greater to the lesser trochanter and through the cable grip, obtaining the reduction of the trochanteric fragments. Using the cable tensioner, the desired tension was achieved and the cable ends were then cut by the cable.

In 38 cases, in which the fragments of the greater trochanter appeared stable after cementation, the joint was repositioned, the medius gluteus muscle fibers were sutured at the level of the greater trochanter to the vastus lateralis muscle and closure was performed.

Isolated displacement of the lesser trochanter fragment was usually left unreduced.

Postoperative and rehabilitation regimen. Physiotherapy was begun on the first postoperative day and consisted of gentle passive movements of the operated hip, isometric exercises and foot pumps. Then all patients received physiotherapeutic treatment twice a day according to the following criteria: 1) on the first or on the second postoperative day, patients were allowed to sit on the side of the bed or upright in the chair, avoiding excessive flexion of the hip; 2) gait training was begun on the first postoperative day and weight-bearing was permitted immediately after surgery as tolerated. Considering that all the patients were elderly, they required a walker for balance during gait training. A pillow between the thighs was utilized for the first 2 weeks to prevent excessive adduction while lying on the unoperated side.

The vacuum drains remained in place for 48 hours and were then removed. The level of hemoglobin was carefully controlled during the first 3 postoperative days, and the eventuality for blood transfusion was studied for each patient.

Patients were transferred to a rehabilitation centre 5-12 days after surgery to continue physiotherapy until they could return to independent living.

Patients were evaluated clinically by Harris Hip Score and radiographically in out-patient facilities at monthly follow-up for 6 months, at 1 year, at 3 years and at 5 years.

Results

The mean operative time was 95 minutes (range, 45-155 minutes). Average intraoperative blood loss was 247 ml (range, 110-400 ml) and the average postoperative drainage was 145 ml (range, 10-240 ml). An average of 2 units of supplemental blood transfusion was required within the first 3 days.

One patient died intraoperatively. Two patients died on the 3rd and 8th postoperative days of pulmonary embolus and pulmonary edema, respectively. Seven patients died within 1 year from the fracture (4 before 3 months). None

cucchiaio lungo, preparato con apposite brocche e posizionato uno stelo cementato (Stryker Howmedica).

In 16 casi i frammenti del grande trocantere sono sembrati instabili dopo la cementazione, pertanto sono stati in questi casi stabilizzati con un sistema a tirante con cavo tipo Dall-Miles dell'Howmedica. Due cavi sono stati passati intorno all'epifisi prossimale dal grande al piccolo trocantere ed attraverso l'attrito del cavo, ottenuta la riduzione dei frammenti. Per mezzo del tendicavo, il tensionamento voluto è stato realizzato e le estremità del cavo allora sono state tagliate.

In 38 casi, in cui i frammenti del grande trocantere sono sembrati stabili dopo la cementazione, l'articolazione dell'anca è stata ridotta, le fibre del muscolo del gluteo medio sono state suturate, dal livello del grande trocantere al muscolo vasto laterale e quindi eseguita la chiusura dell'accesso chirurgico. Lo spostamento isolato del piccolo trocantere solitamente è stato lasciato non ridotto. La regolare fisioterapia postoperatoria è stata iniziata dal primo giorno postoperatorio ed è consistita in movimenti passivi delicati dell'anca, in contrazioni isometriche muscolari e nell'utilizzo di pompe ai piedi.

Tutti i pazienti hanno ricevuto due volte al giorno il trattamento fisioterapico secondo i seguenti test di verifica: 1) nel primo o nel secondo giorno postoperatorio, ai pazienti è stato permesso di sedersi, evitando la eccessiva flessione dell'anca; 2) l'addestramento alla deambulazione è iniziato dal primo giorno postoperatorio ed il carico iniziato appena le condizioni del paziente lo hanno permesso.

Considerando che tutti i pazienti erano anziani, abbiamo fornito un deambulatore a tutti i pazienti per il mantenimento dell'equilibrio. Un cuscino fra le cosce è stato posizionato per le prime 2 settimane per impedire l'adduzione eccessiva dell'arto inferiore, nel caso di decubito laterale (sul lato non operato). I drenaggi percutanei sono stati rimossi entro le prime 48 ore e dopo sono stati rimossi. Il livello di emoglobina è stato controllato con particolare attenzione durante i primi 3 giorni postoperatori e l'eventualità di una trasfusione di sangue è stata studiata per ogni paziente.

I pazienti sono stati trasferiti ad un centro di riabilitazione 5-12 giorni dopo la chirurgia per continuare la fisioterapia fino a che non fossero in grado di tornare alla propria vita di relazione. I pazienti sono stati valutati clinicamente utilizzando HHS e radiograficamente in regime ambulatoriale dopo il primo mese, quindi a 6 mesi, a 1 anno, a 3 anni ed a 5 anni.

Risultati

Il tempo medio dell'atto chirurgico è stato di 95 minuti (range, 45-155 minuti). La perdita intraoperatoria media di sangue è stata di 247 ml (range, di 110-400 ml) ed il drenaggio postoperatorio medio di 145 ml (range, 10-240 ml). Una media di 2 unità supplementari di sangue è

of the other 19 patients died of causes related to the fracture. Twenty-five patients were still living at the 5-year follow-up.

Average Harris Hip Score at 1 month was 64 ± 8 ; at 3 months 75 ± 5 ; at 1 year 76 ± 5 ; at 5 year follow-up 76 ± 9 . Average return to normal daily activity was $27 + 5$ days.

X-ray analysis at the last available follow-up showed all fractures healed. In 16 cases the operated hip resulted in greater limb length than the contralateral side (0.5-1.5 cm). No dislocations occurred. No loosening or infection of the implants were observed.

Discussion

The range of the different techniques for the treatment of unstable comminuted IF in elderly osteoporotic patients is very wide in literature.

Tronzo (22) first reported on the use of a long straight-stem prosthesis for IF in 1974. Stern and Goldstein in 1979 (23) reported on 43 cases of comminuted IF treated by long-stem Leinbach prosthesis.

Later many authors suggested the use of hip replacement to treat comminuted IF (24-31), emphasizing the rapid weight-bearing allowed even from the first postoperative day (24, 26, 27, 30), the high success rate in returning the patients to a prefracture ambulatory state (30), and the absence of infection or dislocation (25-27, 29).

Using internal fixation devices, a high rate of local and general complications has been reported. The considerable incidence of general complications (such as pulmonary embolism, deep venous thrombosis, pneumonia) is related to a restricted weight-bearing, causing a long bed rest period and consequently a high mortality rate. Mortality rate during hospitalization ranges from 0.03% (2) to 10.5% (32), while at 1 year is reported to be up to 22% (2).

On the other hand, using hip replacement, patients bear weight immediately, they are encouraged to walk, to move and exercise the involved limb, and to limit the bed rest. Moreover, elderly patients, who are often unable to cooperate with partial weight-bearing required after an internal fixation implant (24, 26, 27), accept easier full weight-bearing.

Considering our experience, we believe that, in A2 IF in elderly osteoporotic patients, BHR or THR in association with reduction of great trochanter could be a valid alternative to the standard treatment of open reduction and internal fixation.

As BHR or THR represent more invasive surgical techniques compared to other fixation techniques, a higher intraoperative mortality risk is expected. However, the rapid mobilization of these patients in association with the reduced bed rest, diminish the long-term mortality rate. In fact, regarding patient's age, the first year mor-

stata necessaria nei primi 3 giorni. Un paziente è morto durante l'intervento. Due pazienti sono morti al terzo ed ottavo giorno postoperatorio a causa di embolia polmonare ed edema polmonare, rispettivamente. Sette pazienti sono morti entro il primo anno dalla frattura (4 prima di 3 mesi). Nessuno degli altri 19 pazienti è deceduto per cause relative alla frattura. Venticinque pazienti erano ancora in vita al follow-up di 5 anni. Il valore medio dell'Harris Hip Score al 1° mese era 64 ± 8 ; a 3 mesi 75 ± 5 ; a 1 anno 76 ± 5 ; ad un aggiornamento di 5 anni 76 ± 9 . Il ritorno medio alla normale attività quotidiana è stato di $27 + 5$ giorni. L'analisi ai raggi X all'ultimo aggiornamento disponibile ha mostrato tutte le fratture guarite. In 16 casi il lato operato ha presentato una differenza di lunghezza in plus rispetto al controlaterale di circa (0,5-1,5 cm). Non abbiamo evidenziato nessuna lussazione. Non abbiamo riportato nessuna mobilizzazione né infezione.

Discussione

Abbiamo riscontrato in letteratura una ampia varietà di tecniche chirurgiche per il trattamento di fratture intertrocanteriche comminute ed instabili nel paziente anziano ed osteoporotico. Tronzo (22) nel 1974 ha segnalato per primo l'utilizzo di una protesi a stelo lungo e retto nel trattamento di fratture intertrocanteriche. Stern e Goldstein nel 1979 (23) hanno riportato 43 casi di fratture intertrocanteriche trattate con stelo di Leinbach. Successivamente (24-31) molti autori hanno suggerito l'uso di protesi per trattare le SE, enfatizzando la rapida concessione del carico eseguito già in prima giornata (24, 26, 27, 30), il rapido ritorno alla vita di relazione ed il tasso basso di lussazione ed infezione (25-27, 29). Utilizzando dispositivi interni di fissazione, è stato segnalato un alto tasso di complicanze locali e generali. L'incidenza considerevole delle complicanze generali (quali l'embolia polmonare, la trombosi venosa profonda, la polmonite) è collegata ad una restrizione del carico, ad un periodo di allettamento protratto e conseguentemente ad un alto tasso di mortalità. Il tasso di mortalità durante l'ospedalizzazione varia da 0,03% (2) a 10,5% (32), mentre al 1° anno può raggiungere anche il 22% (2). D'altra parte eseguendo una protesizzazione di anca i pazienti possono appoggiare e camminare subito, muovere ed esercitare l'arto interessato e limitare il riposo a letto. Inoltre per i pazienti non cooperanti è più facile accettare un carico completo piuttosto che parziale come nel caso di sintesi (24, 26, 27). Tenendo conto della nostra esperienza, crediamo che, in caso di lesioni A2 SE in pazienti osteoporotici ed anziani, l'esecuzione di BHR o THR in associazione con la riduzione del grande trocantere può essere un'alternativa valida al trattamento standard di riduzione aperta e di fissazione interna. Poiché BHR o il THR rappresentano tecniche maggiormente invasive rispetto alle metodiche di

tality rate of our series was low (18%) and similar to what the other authors have reported with other fixation techniques (13, 14).

Hip replacement, compared with other fixation techniques, permits a more rapid recovery with immediate weight-bearing and facilitates the nursing care during hospitalization and at home, especially in the first post-operative month. The clinical evaluation confirmed that the patients were able to regain a degree autonomy, even at 1 month, with progressive improvement in 3 months. All obtained a good level of function, given their age.

The last available follow-up showed good function of the operated limb, despite a decline in general function associated to the natural physical or mental aging process. X-ray analysis showed that implants remained in place over time. All fractures were well healed. Unreduced fractures of the lesser trochanter were not problematic for the patients.

Although this technique may not be ideal for all type of trochanteric fractures, it can be a valid treatment option for mentally healthy, obese or osteoporotic patients. In fact, this procedure offers quick recovery with little risk of mechanical failure, and enables the patient to maintain a good level of function.

fissazione, è previsto un tasso maggiore di mortalità intraoperatoria. Tuttavia, la mobilitazione rapida di questi pazienti, con ridotto allettamento, riduce il tasso di mortalità a lungo termine. Infatti, per quanto riguarda l'età dei pazienti, il primo tasso di mortalità al primo anno nella nostra serie è stato basso (18%) e simile a quello segnalato da altri autori che utilizzavano tecniche di fissazione (13, 14). La protesizzazione di anca rispetto alle altre tecniche di fissazione, consente un recupero più veloce con un carico immediato e facilita le cure infermieristiche durante l'ospedalizzazione ed a casa, particolarmente nel primo mese postoperatorio. La valutazione clinica ha confermato che i pazienti potevano riguadagnare l'autonomia anche ad 1 mese dall'intervento, con un miglioramento progressivo in 3 mesi. Tutti hanno ottenuto un buon livello di funzionalità, data la loro età. L'ultimo aggiornamento disponibile ha mostrato la buona funzionalità dell'arto operato, malgrado un declino nella funzionalità generale associato al processo fisico o mentale naturale di invecchiamento. L'analisi ai raggi X ha indicato che gli impianti non si sono mobilizzati nel tempo. Tutte le fratture sono guarite bene. Le fratture non ridotte del piccolo trocantere non hanno creato difficoltà al paziente. Anche se questa tecnica non deve essere considerata ideale per tutti i tipi di fratture trocanteriche, può essere un'opzione valida di trattamento nel caso di pazienti mentalmente in buona salute, obesi o osteoporotici. Infatti, questa procedura offre un recupero rapido con uno scarso rischio di fallimento meccanico e permette al paziente di ritornare ad un buon livello di funzionalità.

References / Bibliografia

1. Dimon JH, Hughston JC. Unstable intertrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1967;49:440-450.
2. Aprin H, Kilfoyle RM. Treatment of trochanteric fractures with Ender rods. *J Trauma.* 1980;20:32-42.
3. Bridle SH, Patel AD, Bircher M, Calvert PT. Fixation of intertrochanteric fractures of the femur. A randomised prospective comparison of the gamma nail and the dynamic hip screw. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:330-334.
4. Flores LA, Harrington IJ, Heller M. The stability of intertrochanteric fractures treated with a sliding screw-plate. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72:37-40.
5. Pugh WL. A self-adjusting nail-plate for fractures about the hip joint. *J Bone Joint Surg Am.* 1955;37-A:1085-1093.
6. Halder SC. The Gamma nail for peritrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:340-344.
7. Calvert PT. The Gamma nail – a significant advance or a passing fashion? *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:329-331.
8. Vossinakis IC, Badras LS. Management of pertrochanteric fractures in the elderly patients with an external fixation. *Injury.* 2004;35:95-96.
9. Vossinakis IC, Badras LS. External fixation for pertrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A:2252-2253.
10. Devgan A, Sangwan SS. External fixator in the management of trochanteric fractures in high risk geriatric patients – a friend to the elderly. *Indian J Med Sci.* 2002;56:385-390.
11. Subasi M, Kesemenli C, Kapukaya A, Necmioglu S. Treatment of intertrochanteric fractures by external fixation. *Acta Orthop Belg.* 2001;67:468-474.
12. Kourtzis N, Pafilas D, Kasimatis G. Management of pertrochanteric fractures in the elderly patients with an external fixation. *Injury.* 2001;32 (Suppl 4):SD115-SD128.
13. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. *Clin Orthop.* 1984;186:45-56.
14. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM. Intramedullary versus extramedullary fixation for the treatment of intertrochanteric hip fractures. *Clin Orthop.* 1998;348:87-94.
15. Brostrom LA, Barrios C, Kronberg M, Stark A, Walheim G. Clinical features and walking ability in the early postoperative period after treatment of trochanteric hip fractures. Results with special reference to fracture type and surgical treatment. *Ann Chir et Gynaecol.* 1992;81:66-71.
16. Davis TR, Sher JL, Horsman A, Simpson M, Porter BB, Checketts RG. Intertrochanteric femoral fractures. Mechanical failure after internal fixation. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72:26-31.

17. Kim WY, Han CH, Park JI, Kim JY. Failure of intertrochanteric fracture fixation with a dynamic hip screw in relation to pre-operative fracture stability and osteoporosis. *Int Orthop*. 2001;25:360-362.
18. Mariani EM, Rand JA. Nonunion of intertrochanteric fractures of the femur following open reduction and internal fixation. Results of second attempts to gain union. *Clin Orthop*. 1987;218:81-89.
19. Habernek H, Wallner T, Aschauer E, Schmid L. Comparison of ender nails, dynamic hip screws, and gamma nails in the treatment of peritrochanteric femoral fractures. *Orthopedics*. 2000;23:121-127.
20. Muller ME, Allgower M, Schneider R, Willenegger H. *Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO group*. Springer-Verlag, Berlin. 1993.
21. Hardinge K. The direct lateral approach to the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 1982;64:17-19.
22. Tronzo RG. The use of an endoprosthesis for severely comminuted trochanteric fractures. *Orthop Clin North Am*. 1974;5:679-681.
23. Stern MB, Goldstein T. Primary treatment of comminuted intertrochanteric fractures of the hip with a Leinbach prosthesis. *Int Orthop*. 1976; 3:67-70.
24. Chan KC, Gill GS. Cemented hemiarthroplasties for elderly patients with intertrochanteric fractures. *Clin Orthop*. 2000; 371:206-215.
25. Green S, Moore T, Proano F. Bipolar prosthetic replacement for the management of unstable intertrochanteric hip fractures in the elderly. *Clin Orthop*. 1987;224:169-177.
26. Haentjens P, Casteleyn PP, De Boeck H, Handelberg F, Opdecam P. Treatment of unstable intertrochanteric and subtrochanteric fractures in elderly patients. Primary bipolar arthroplasty compared with internal fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:1214-1225.
27. Haentjens P, Casteleyn PP, Opdecam P. Primary bipolar arthroplasty or total hip arthroplasty for the treatment of unstable intertrochanteric and subtrochanteric fractures in elderly patients. *Acta Orthop Belg*. 1994;60(Suppl 1):124-128.
28. Harwin SF, Stern RE, Kulick RG. Primary Bateman-Leinbach bipolar prosthetic replacement of the hip in the treatment of unstable intertrochanteric fractures in the elderly. *Orthopedics*. 1990;13:1131-1136.
29. Pho RW, Nather A, Tong GO, Korku CT. Endoprosthetic replacement of unstable, comminuted intertrochanteric fracture of the femur in the elderly, osteoporotic patients. *J Trauma*. 1981;21:792-797.
30. Rodop O, Kiral A, Kaplan H, Akmaz I. Primary bipolar hemiprosthesis for unstable intertrochanteric fractures. *Int Orthop*. 2002;26:233-237.
31. Stern MB, Angerman A. Comminuted intertrochanteric fractures treated with a Leinbach prosthesis. *Clin Orthop*. 1987;218:75-80.
32. Albareda J, Laderiga A, Palanca D, Paniagua L, Seral F. Complications and technical problems with the gamma nail. *Int Orthop*. 1996;20:47-50.

TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA

Paolo Filipponi

Centro per l'Osteoporosi e per le Malattie Metaboliche dello Scheletro, ASL 1, Umbertide, Perugia

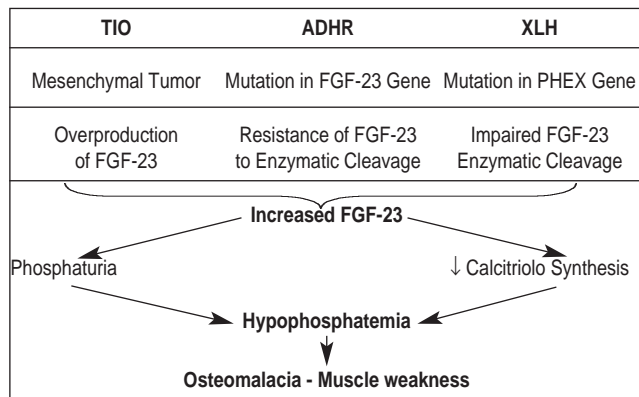
Tumor induced osteomalacia (TIO) is a rare, acquired disorder caused by inappropriate renal phosphate waste, which is characterized by severe hypophosphatemia, low circulating calcitriol and osteomalacia.

This acquired syndrome shares biochemical similarity with two genetic forms of hypophosphatemic rickets: X-linked (XLH) and autosomal-dominant (ADHR) hereditary hypophosphatemic rickets.

Although the primary causes of these disorders are distinct, all these are characterized by renal phosphate wasting which is caused by the increase in circulating levels of FGF-23 (Figure). In TIO, tumors of mesenchymal origin are the source of excessive production of the humoral factor. In ADHR, FGF-23 excess results from mutations in the FGF-23 gene that render the protein resistant to cleavage and inactivation by PHEX, resulting in prolonged and/or enhanced FGF-23 action. In XLH, the mechanism of FGF-23 excess appears related to mutations in the endopeptidase PHEX gene, which interferes with the processing and the inactivation of FGF-23.

FGF-23 has a dual effect: it inhibits renal phosphorus reabsorption, which leads to hypophosphatemia. Furthermore FGF-23 blocks 25-hydroxyvitamin D-1 α -OH-ase activity preventing the compensatory rise in calcitriol stimulated by the hypophosphatemia. Both low serum phosphate levels and reduced calcitriol synthesis are responsible for defective bone mineralization, bone pain and muscle weakness.

The most common tumors associated with TIO are of mesenchymal, mixed connective tissue type, most of them showing the characteristics of hemangiopericytomas. They are characteristically slow-growing, small and located in obscure areas, more frequently within bone in the extremities and in craniofacial locations. Only the complete surgical resection cures TIO; this fact underscores the importance of localization of the culprit tumor.



OSTEOMALACIA ONCOGENICA

Paolo Filipponi

Centro per l'Osteoporosi e per le Malattie Metaboliche dello Scheletro, ASL 1, Umbertide, Perugia

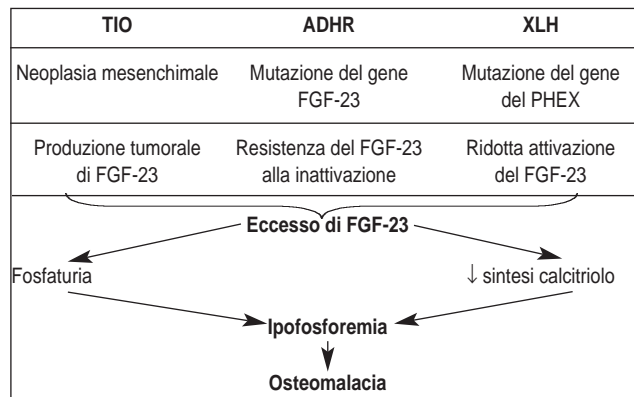
L'osteomalacia indotta da tumori (TIO) o osteomalacia oncogenica è una rara forma di sindrome paraneoplastica causata da perdita renale di fosfati: ne segue ipofosfatemia severa, un deficit del metabolismo della vitamina D ed osteomalacia.

Questo disordine acquisito presenta caratteristiche simili a due forme congenite di osteopatia ipofosfatemica: il rachitismo ipofosfatemico dominante legato al cromosoma X (XLH) ed il rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante ereditario (ADHR).

Tutte queste condizioni sono caratterizzate da una abnorme attività fosfaturica sostenuta dall'eccesso del fattore di crescita FGF23 (Figura). Nel TIO vi è iperproduzione di FGF23 da parte di un tumore mesenchimale, nel ADHR la sintesi di una variante di FGF23, resistente alla inattivazione enzimatica da parte dell'enzima PHEX (una endopeptidasi che regola l'attività fosfaturica dell'organismo in funzione della omeostasi minerale). Nel XLH la mutazione genetica riguarda l'enzima PHEX, inattivo nei confronti dell'FGF23.

Quest'ultimo possiede due principali azioni: da un lato inibisce il riassorbimento tubulare di fosfato, favorendone quindi la perdita urinaria e lo sviluppo di ipofosforemia; dall'altro inibisce l'attività della 1 α -OHasi renale, ostacolando la sintesi di calcitriolo. In tal modo l'ipofosforemia non è in grado di innescare i meccanismi di compenso necessari per ricondurre nella norma l'omeostasi minerale, con conseguente sviluppo di osteomalacia. Sia il calcitriolo che il fosfato sono indispensabili per il buon funzionamento dei muscoli, per cui i pazienti colpiti accusano estrema debolezza muscolare.

La gran parte dei tumori responsabili di TIO sono tumori mesenchimali misti, con le caratteristiche dell'emangiopericytoma. Sono abitualmente benigni, spesso localizzati a livello cranio-facciale o delle estremità. La localizzazione del tumore spesso è difficoltosa e può richiedere un lungo periodo di tempo: tale obiettivo va perseguito con tenacia, poiché solo la rimozione completa della neoplasia consente la totale regressione del disordine metabolico.



HOW TO REBALANCE BONE TURNOVER IN FAVOUR OF FORMATION?

Carmelo Erio Fiore, Pietra Pennisi

Department of Internal Medicine, University of Catania, Italy

Bone remodelling is an almost unique metabolic process by which old bone is constantly being turned over or replaced with new bone to maintain mechanical integrity of the skeleton and to repair microcracks. It also enables bone to act as an ion reservoir, releasing Ca⁺⁺ and other ions as the mineral is resorbed. Once formed, cortical and trabecular bone are constantly turned over by remodelling. Both cells and hormones are involved in bone turnover control, which appears to be regulated by a great number of local factors. Among these, prostaglandins, interleukins 1, 6, 11, and 17, TNF γ , RANK, and RANK ligand increase resorption, whereas IFN γ , TGF β , interleukins 4, 10, 13, 18, and osteoprotegerin (OPG) decrease bone resorption. As a full balance between resorption and formation is required to maintain bone metabolism at a physiological rate, pharmacological intervention to treat low bone mass should influence both aspects, with the possible final result of favouring bone formation.

Pre-clinical studies have demonstrated the effects of strontium ranelate (Sr) on bone strength, bone microarchitecture, bone formation and bone resorption. In rat and mouse calvaria cells Sr increases pre-osteoblast replication and collagen synthesis and decreases formation of osteoclastic cells. The dual effect of strontium ranelate on bone metabolism, observed both *in vitro* and *in vivo* studies, depends on the intervention of this molecule in some crucial steps of bone turnover regulation. First, Sr is an agonist of the calcium-sensing receptor (CaSR) *in vitro*, and induces proliferation of osteoblasts. However, CaSR is not the only receptor involved in Sr-induced osteoblast replication, which is stimulated by strontium ranelate also in the absence of CaSR. The identification and characterization of the OPG/RANKL/RANK system as an essential link between osteoblast and osteoclast differentiation, offers exciting opportunities to explain the unique strontium ranelate mechanism of action.

Data by Brennan et al. (1) show for the first time that strontium ranelate significantly and dose dependently increases the expression of OPG in primary human fetal osteoblasts, and eventually stimulates osteoblast proliferation, evaluated by 3-H-thymidine incorporation. Since OPG acts as a decoy receptor for RANKL, an increase of OPG production by the osteoblast prevents the interaction between RANKL and RANK, and, as consequence, will prevent the proliferation and activity of osteoclasts.

COME RIEQUILIBRARE IL TURNOVER OSSEO A FAVORE DELLA FORMAZIONE?

Carmelo Erio Fiore, Pietra Pennisi

*Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Catania*

Il rimodellamento osseo costituisce un processo unico nell'organismo, attraverso cui si verifica un continuo riassetto della struttura e della massa ossea sostituendo tessuto vecchio con tessuto nuovo che viene successivamente mineralizzato. Tale processo è finalizzato a mantenere la resistenza dell'osso, rimuovendo i "microcracks". Inoltre, attraverso il rimodellamento, il tessuto osseo, che costituisce anche una riserva di calcio e di altri sali minerali, ne consente il rilascio, in particolare modo del calcio. Al mantenimento ed alla regolazione del rimodellamento osseo concorrono diverse cellule ed ormoni, nonché un vasto numero di fattori locali. Alcuni di questi (prostaglandine, interleuchine 1, 6, 11 e 17, TNF γ , RANK e RANKligand) incrementano il riassorbimento osseo, altri, quali IFN γ , TGF β , interleuchine 4, 10, 13 e 18 e osteoprotegerina (OPG), lo riducono. Al fine di mantenere lo stato fisiologico del metabolismo osseo è necessario un costante equilibrio tra i due processi di formazione e di riassorbimento osseo; quindi un aspetto importante della terapia farmacologica antiosteoporotica dovrebbe essere quello di agire su entrambi i processi (riassorbimento e formazione) con il risultato finale di favorire la formazione.

Studi sperimentali pre-clinici hanno evidenziato che il ranelato di stronzio (Sr) è in grado di produrre effetti sulla resistenza ossea, sulla microarchitettura, sulla formazione e sul riassorbimento osseo. Studi condotti su animali hanno già dimostrato che il Sr stimola la replicazione cellulare e la sintesi del collagene di tipo I negli osteoblasti di ratto e topo, e riduce la formazione degli osteoclasti. La duplice azione del Sr sul metabolismo osseo, osservata in studi *in vitro* e *in vivo*, è dovuta all'interferenza di tale molecola su alcuni step cruciali coinvolti nella regolazione del turnover stesso. Il Sr, infatti, è un agonista dei *calcium sensing receptors (in vitro)* e stimola la replicazione dei pre-osteoclasti.

Si è osservato comunque che la replicazione dei pre-osteoclasti da parte del Sr avviene anche indipendentemente dall'attivazione dei recettori per il calcio, ipotizzando l'intervento di altri fattori. L'identificazione recente del sistema OPG/RANKL/RANK quale meccanismo critico di regolazione del turnover osseo e di balance dei due processi (formazione e riassorbimento) potrebbe suggerire ulteriori ipotesi sul meccanismo di azione del Sr.

Brennan et al. (1) hanno osservato per la prima volta, in osteoblasti umani fetali, che il Sr incrementa in maniera dose-dipendente l'espressione di OPG, stimolando la

These new results on the OPG expression explain the uncoupling effect of strontium ranelate on bone turnover, and its unique dual mode of action which simultaneously increases bone formation and decreases bone resorption. Clinical studies confirm pharmacological data: an increase of biochemical markers of formation and a decrease of those of resorption has been shown in treated patients (2).

Histomorphometry of bone biopsies has demonstrated an increase in mineral apposition rate of + 11% at cortical level, and of + 8% at trabecular level in treated versus non-treated patients, with no significance on secondary mineralization (3). The bone safety profile up to 5 years of treatment with Sr appears to be good, with no interference with lamellar structure and no case of mineralization defect or osteomalacia. Strontium ranelate has a different mode of action from current antiresorptive and bone-forming agents, that would place this compound as the treatment of choice in order to rebalance bone turnover and to favour bone formation in a physiological way.

References / Bibliografia

1. Brennan T et al. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(Suppl. 1):S129.
2. Meunier PG et al. *NEJM.* 2004;5:459-468.
3. Arlot M et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(Suppl. 1):1084.

proliferazione degli osteoblasti. Infatti l'OPG svolge il ruolo di recettore solubile per RANKL. Legandosi a tale molecola ne impedisce l'interazione con RANK, inibendo la differenziazione e proliferazione degli osteoclasti, e svolgendo pertanto un'azione regolatoria del turnover osseo. Questi effetti del Sr sull'OPG potrebbero spiegare l'azione unica (tra tutti i trattamenti antiosteoporotici) di tale molecola sul turnover osseo, agendo simultaneamente come stimolatore della formazione ossea e inibitore del riassorbimento osseo.

I dati clinici confermano quelli farmacologici: nei pazienti trattati con Sr si osserva infatti una riduzione dei markers del riassorbimento osseo ed un aumento degli indicatori biochimici della formazione ossea (2).

Ancora, dati istomorfometrici su biopsie ossee dimostrano un incremento dell'apposizione di matrice mineralizzata pari a + 11% sull'osso corticale e + 8% sull'osso trasecolare in pazienti trattati con Sr, senza effetti sulla mineralizzazione secondaria (3). Il profilo di sicurezza della molecola appare buono nell'arco di 5 anni, non alterando la struttura lamellare ossea e non inducendo difetti di mineralizzazione o osteomalacia. Il Sr, grazie al suo meccanismo d'azione decisamente differente dai trattamenti antiosteoporotici attuali (inibitori del riassorbimento osseo o stimolatori della formazione), rappresenta una molecola che può essere utilizzata come trattamento di scelta per riequilibrare il turnover e favorire la formazione ossea in modo fisiologico.

CLODRONATE: THE PRESENT AND THE FUTURE

Bruno Frediani

Centre for Osteoporosis and Instrumental Diagnosis of Bone and Articular Diseases, Institute of Rheumatology, University of Siena

Clodronate can be said to be the father of all bisphosphonates. It has been extensively studied for the last 30 years in its biological and clinical features which have proven to be extremely interesting.

It was the first osteoporosis medication with pulsatory administration (once every 15 days or once weekly) which – along with a good tolerability – boosted its success at a time when data were still unavailable – with the exception of Filipponi's in 1996 on vertebral fractures (200 mg every 3 week) – on its anti-fracture efficacy.

In 2004 Mc Closkey published a study on 600 patients with either primary or secondary osteoporosis, showing a 50% decrease of vertebral fracture incidence in the group treated with Clodronate for 3 years (800 mg orally) as compared to placebo. The decrease proved significant from the first year of treatment, consistently with the results from other studies on bisphosphonates (alendronate, and risendronate) and raloxifene.

A subsequent study on 5500 65 year old women – of whom only 1/5 had osteoporosis – revealed a 23% decrease of non vertebral fracture risk (with a 800 mg oral administration daily).

Our study published in "Bone" in 2003, first demonstrated the anti-fracture efficacy of Clodronate via intramuscular administration (and via once weekly administration in general) in arthritis patients starting a corticosteroid treatment. Studies on high risk patients for secondary osteoporosis (heart transplant patients, patients under corticosteroid therapy, prosthetic patients), having BMD evaluation as the end point, proved that higher doses than 800 mg (1600 or 2400) produced greater BMD increases. This appeared to be paving the way to the i.m. administration of 200 mg every 15 days or weekly.

The experience shared by some clinical and biology studies, proved that Clodronate has an antalgic effect which doubled doses should therefore amplify.

The antalgic effect occurs not only in patients with fractures, but also in patients with either osteoarthritis or arthritis, a reason for the inclusion of Clodronate in the therapeutic programme of the rheumatic patient.

As low doses of Clodronate (2 mg) are supposed to exert a protective effect on cartilage (intra-articular administration is being studied), 10 to 100 fold higher doses of drug certainly have anti-inflammatory effects and anti-macrophage and anticytokine properties (IL-1, IL-6, TNF- α , PGE), these effects being amplified by the incorporation of Clodronate into monolayer liposomes.

IL CLODRONATO: PRESENTE E FUTURO

Bruno Frediani

Centro per l'Osteoporosi e per la Diagnosi Strumentale OsteoArticolare, Istituto di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Il clodronato è il padre dei bisfosfonati. Da oltre un trentennio è oggetto ininterrotto di studio in ambito biologico e clinico, rivelandosi una molecola di estremo interesse da più punti di vista.

È stato il primo farmaco per l'osteoporosi somministrabile in modo pulsatorio (una volta ogni 15 gg od una volta a settimana). Questo, insieme alla buona tollerabilità, è stato il primo motivo del suo successo, quando ancora non erano presenti in letteratura dati solidi sulla sua efficacia antifratturativa, se si eccettuano quelli di Filipponi del 1996 (200 mg e.v. ogni tre settimane) inerenti le fratture vertebrali.

Nel 2004 furono finalmente pubblicati i dati di Mc Closkey su circa 600 pazienti affetti da osteoporosi primitiva o secondaria, che dimostrarono la riduzione del 50% dell'incidenza di fratture vertebrali nel gruppo trattato per 3 anni con clodronato (800 mg per os) rispetto al placebo.

La riduzione risultò significativa già al 1° anno di terapia e comunque in linea con i risultati ottenuti in altri studi per altri bisfosfonati (alendronato, risedronato) e per il raloxifene.

In un successivo studio condotto su 5.500 donne ultra-settantacinquenni, solo un quinto delle quali osteoporotiche, il farmaco riduceva del 23% il rischio di fratture non vertebrali (sempre 800 mg/die per os).

Un nostro studio pubblicato nel 2003 su *Bone* dimostrò per la prima volta l'efficacia antifratturativa della formulazione intramuscolare di clodronato (e del once-weekly in generale) in pazienti artritici all'inizio di una terapia cortisonica.

Vari studi hanno dimostrato che l'assorbimento orale del clodronato è compreso fra l'1,5% e il 2% e ciò corrisponde evidentemente alla dose settimanale di 100 mg i.m.

Alcuni studi in pazienti ad alto rischio di osteoporosi secondaria (trapiantati di cuore, cortisonizzati, portatori di protesi), che avevano come end point la valutazione della BMD, hanno dimostrato che dosi superiori agli 800 mg (1.600 o 2.400 mg) danno incrementi di BMD superiori.

Questa sembra essere una premessa utile per prospettare un utilizzo del 200 mg i.m. ogni 15 gg od ogni settimana.

L'esperienza comune ed alcuni lavori clinici e biologici hanno dimostrato che il clodronato ha un effetto antalgico che il raddoppio delle dosi dovrebbe amplificare.

L'effetto antalgico si esplica non solo nei pazienti fratturati ma anche in pazienti affetti da osteoartrosi o da artrite.

Il farmaco pertanto si inserisce bene nel programma te-

Clodronate must therefore be considered an adjuvant medication in the treatment of arthritis whose origin is today attributed to a major osteoclastic activation induced by the increase of cytokines and the RANK/OPG ratio: clearly, Clodronate may act upstream on cytokines and downstream on the osteoclastic effector.

At present, the most recently synthesized bisphosphonates are nitrogenated, thus inducing a more powerful action, but most of all higher affinity for the bone tissue. This also makes it possible to administer aminobisphosphonates at unvaried equivalent cumulative doses, though with longer time intervals (1 to 3 months for neridronate and ibandronate and 12 months for zoledronate): practical advantages are evident, though not necessarily matched by improved clinical outcomes.

The overly prolonged permanence of the active drug in the bone, raises questions about its effects on bone quality – which still remain unanswered – and most of all does not allow to modulate doses and intervals of administration in relation to the patient's clinical needs.

While waiting for positive answers to the effects of a massive and prolonged inhibition of bone turnover, we know for certain that Clodronate prevents fractures and diminishes osteoarticular pain, is easy to use, tolerable and – last but not least – has excellent cost/effectiveness.

rapeutico del paziente reumatico anche per i suoi effetti sintomatici.

Ma il clodronato a piccole dosi (2 mg) avrebbe anche effetti protettivi sulla cartilagine (è infatti prevista l'introduzione della formulazione intra-articolare) e a dosi 10-100 volte superiori ha certamente effetti antiflogistici e più in particolare antimacrofagici e anticitochinici (IL-1, IL-6, TNFalfa, PGE). Questi effetti sono amplificati dall'inserimento del clodronato in liposomi monostrato.

Il farmaco va pertanto considerato un adiuvante nella terapia dell'artrite la cui origine oggi è fatta ricondurre ad una forte attivazione osteoclastica indotta dall'aumento delle citochine e del rapporto RANKL/OPG. È evidente che il clodronato può agire a monte sulle citochine ed a valle sull'effettore osteoclastico.

Oggi i bisfosfonati di più recente sintesi sono azotati e ciò ha consentito un aumento notevole della potenza, ma soprattutto dell'affinità per il tessuto osseo. Ciò consente soprattutto di somministrare gli aminobisfosfonati a dosi equivalenti cumulative invariate, ma ad intervalli più lunghi (uno-tre mesi per neridronato e ibandronato, 12 mesi per zoledronato). È evidente che ciò può risultare in un vantaggio pratico, ma non necessariamente in un miglioramento delle prestazioni cliniche.

L'allungarsi eccessivo dei tempi di permanenza del farmaco attivo nell'osso apre anche interrogativi sugli effetti sulla qualità dell'osso, che per adesso non hanno risposta, ma soprattutto non consente di modulare le dosi e gli intervalli alle esigenze cliniche del paziente.

In attesa di risposte certe sugli effetti di una massiccia e prolungata inibizione del turnover osseo, sappiamo con certezza che il clodronato previene le fratture, riduce il dolore osteoarticolare, è maneggevole, tollerabile e, cosa che non guasta, ha un ottimo rapporto costo/beneficio.

BISPHOSPHONATES AND OSTEONECROSIS OF THE JAW

Mario Gabriele¹, Luca Dalle Carbonare²

¹ Department of Neurosciences, University of Pisa

² Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a site-specific, osseous pathology that has been reported in the literature from many years. Nonetheless, there is still non consensus definition for ONJ. ONJ is a clinical entity with many possible aetiologies, and its pathogenesis is not well understood. Similar risk factors for osteonecrosis from other skeletal sites were suggested for ONJ, such as head and neck radiotherapy, periodontal disease, dental procedures involving bone surgery, local trauma. Additional risk factors in cancer patients include underlying malignancy, chemotherapy, corticosteroids, and systemic or regional infections.

In the last years a possible correlation between ONJ and bisphosphonate treatment has been suggested, particularly in cancer patients under i.v. regimen. Even if the number of cases is increasing, the size of the problem is unclear and the prevalence is between 3 cases out of 10.000 treated patients to 6-7%.

The potential mechanism by which bisphosphonates may be associated with the development of ONJ is unknown even if it seems to be associated to a decrease of osteoclastic activity. The localization of osteonecrosis at the jaw was related to the decreased bone turnover induced by bisphosphonate treatment. In this area a high turnover is important for the normal function of the reparative processes induced by flogosis or infections, often affecting this site. A low turnover and the consequent alteration in the reparative processes could contribute to the development of ONJ. This hypothesis is supported by the evidence of a frequent association between ONJ and dental surgery. Nevertheless, almost all the cases are reported in cancer patients with additional risk factors, such as radiotherapy, chemotherapy, glucocorticoid treatment. In addition, in the reported cases ONJ is associated to i.v. treatment with high doses of most powerful bisphosphonates (i.e. pamidronate, zoledronate).

The management of these patients is very difficult: the reduction of necrotic tissue is not sufficient and the hyperbaric oxygen therapy is not able to stop osteonecrotic process; nevertheless, patients with little bone exposition can be treated with conservative antibiotic therapy. On the contrary, symptomatic patients with pathologic fractures are treated with the resection of a large amount of bone tissue with consequent difficult reconstruction.

In conclusion, on the basis of the evidence some recom-

BISFOSFONATI E OSTEONECROSIS DELLA MASCELLA/MANDIBOLA

Mario Gabriele¹, Luca Dalle Carbonare²

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Pisa

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona

L'osteonecrosi dei mascellari è una patologia ossea sito-specifica già nota da moltissimi anni, anche se su di essa non è stata ancora formulata una definizione unanime. Si tratta di un'entità clinica con molteplici possibili cause la cui patogenesi rimane peraltro ancora non del tutto chiarita. In analogia con quadri di osteonecrosi a carico di altri distretti scheletrici, sono stati considerati, quali fattori di rischio, il trattamento radioterapico al capo o al collo, patologie peri-dentali, procedure chirurgiche coinvolgenti il tessuto osseo, traumi locali. In pazienti oncologici, fattori di rischio addizionali, oltre alla malattia di base, sono i trattamenti chemioterapici, i corticosteroidi e le infezioni locali e sistemiche. Negli ultimi anni è stata inoltre osservata una possibile correlazione tra questa patologia e l'uso di bisfosfonati, in particolare nelle formulazioni endovenose utilizzate in pazienti neoplastici. Anche se le segnalazioni relative a questo quadro patologico sono in aumento, la reale dimensione del problema è attualmente difficilmente quantificabile e le stime derivanti dagli studi clinici vanno da un minimo di 3 casi ogni 10.000 pazienti trattati, fino ad un'incidenza dell'ordine del 6-7%.

Il meccanismo attraverso cui i bisfosfonati sarebbero coinvolti nella genesi dell'osteonecrosi non è completamente chiarito anche se sembra prevalentemente rappresentato da un'inibizione della funzione osteoclastica. La specifica localizzazione dell'osteonecrosi a livello mandibolare/mascellare è stata correlata ad alcuni fattori, tra cui l'elevato turnover di questa zona legato ai processi riparativi frequentemente stimolati dalla maggiore esposizione di questo osso all'ambiente esterno attraverso i denti e la conseguente insorgenza di processi infiammatori ed infettivi. In queste circostanze, la riduzione del turnover scheletrico indotta dal trattamento con bisfosfonati e la conseguente difficoltà di risoluzione dei processi flogistici potrebbero favorire la genesi dell'osteonecrosi. Tale ipotesi è supportata dall'evidenza che la maggior parte dei casi di osteonecrosi di mandibola o mascella consegue ad interventi dentari.

Sicuramente su questo argomento dovrà essere fatta chiarezza anche perché i casi segnalati, in costante aumento, riguardano in realtà per la quasi totalità pazienti oncologici che necessitano di trattamenti generalmente complessi comprendenti radioterapia, chemioterapia ed altri farmaci, come i corticosteroidi, che rappresentano di per sé una causa già documentata di osteonecrosi. È noto inoltre che altri fattori di rischio per lo sviluppo di

mendations have been suggested for the patients treated with bisphosphonates: before the treatment a comprehensive oral evaluation has to be performed; In addition, dental invasive surgery has to be avoided during the treatment. The treatment of the cases of ONJ must be prompt and focused on the control of pain and infection, using prolonged and intermittent specific antibiotic regimens, and mini-invasive surgery.

osteonecrosi della mandibola sono frequenti nei pazienti neoplastici, quali ad esempio anemia, infezioni dentali e fistole, procedure dentali invasive con utilizzo di anestetici locali e vasocostrittori. Inoltre, nei casi descritti in letteratura, l'osteonecrosi si associa prevalentemente all'uso protratto di bisfosfonati ad alte dosi somministrati per via endovenosa, quali pamidronato e zoledronato. La gestione di questi pazienti rimane comunque estremamente difficile: la rimozione chirurgica del tessuto necrotico non risulta risolutiva e la terapia con ossigeno iperbarico non è efficace nel limitare la progressione dell'osteonecrosi; tuttavia, nei pazienti che presentano aree limitate di esposizione ossea la terapia conservativa, consistente in irrigazioni antisettiche e terapia antibiotica, permette un buon controllo del processo infettivo. Invece, i pazienti sintomatici con fratture patologiche spesso richiedono la resezione di ampie porzioni di tessuto osseo e la successiva fase di ricostruzione con innesti vascolarizzati risulta difficile e raramente applicabile.

In conclusione, è da segnalare che, sulla base delle evidenze finora raccolte, alcune società nazionali, quali la American Dental Association, hanno recentemente proposto alcune precauzioni da adottare nei pazienti che iniziano il trattamento o che sono già in terapia con bisfosfonati: prima di iniziare il trattamento, procedere ad un accurato esame dentale ed adottare misure preventive di igiene orale domiciliare e professionale; evitare interventi dentali invasivi durante la terapia, preferendo ad essi cure conservative. Il trattamento dei casi conclamati deve essere attuato tempestivamente ed orientato al controllo della sintomatologia dolorosa e dell'infezione ossea, mediante cicli prolungati o intermittenti di terapie antibiotiche specifiche, irrigazioni e periodiche procedure chirurgiche mininvasive (ad esempio, drenaggi).

CLINICAL APPLICATIONS OF BONE DENSITOMETRY

Davide Gatti¹, Carlina V. Albanese²

¹ Università di Verona, Riabilitazione Reumatologica, C.O.C Vallengio sul Mincio (VR)

² Università degli Studi "La Sapienza", Centro Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Policlinico Umberto I di Roma

Osteoporosis is a great public health problem worldwide and its prevalence is increasing.

The public health and clinical importance of osteoporosis lies in the fractures associated with the disease. According to estimates, a 50-year-old Caucasian woman has a remaining lifetime risk of 40% for hip, vertebra or wrist fractures (Melton et al., 1992).

This morbidity burden has considerable medical, social and financial implications. Hip fractures need to hospitalization and raise mortality rate. Many vertebral fractures are occult and asymptomatic but in any case they increase mortality rate (Cauley et al., 2000; Cooper et al., 1993; Center et al., 1999).

Although osteoporotic fractures are an important cause of morbidity, disability and mortality, they are preventable. After reviewing the literature and considering the effect of potential confounders, 4 main risk factors can be identified as predictors of fracture related to osteoporosis: low BMD, prior fragility fracture, age and family history of osteoporosis. Other factors commonly cited (as low body weight or low BMI, high caffeine intake and low calcium intake) were not found to be consistent independent predictors of fracture risk, after taking into consideration age or BMD.

BMD is the best quantifiable predictor of osteoporotic fracture, and low BMD and other major risk factors combine to further increase a person's risk of fracture. Risk factors for osteoporotic fracture should not be considered to be independent of one another; they are additive and must be considered in the context of baseline age and sex-related risk of fracture. Osteoporotic fractures occur most commonly in men and women over 65 years of age, and medical interventions have only been demonstrated to be effective in preventing fractures in populations with an average age of over 65 years. However, most currently approved therapies for osteoporosis prevention or reverse bone loss when initiated at or soon after the age of 50 years. Therefore, it seems prudent to begin the identification of people at high risk for osteoporosis in their 50s.

What criteria should be used to select people for BMD measurements?

It is abundantly clear from epidemiology studies that age is a major risk factor for fracture (Cummings et al., 1990; Cummings et al., 1995; Cadarette et al., 2001). As

APPLICAZIONI CLINICHE DELLA DENSITOMETRIA OSSEA

Davide Gatti¹, Carlina V. Albanese¹

¹ Università degli Studi di Verona, Riabilitazione Reumatologica, C.O.C Vallengio sul Mincio (VR)

² Università degli Studi "La Sapienza", Centro Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Policlinico Umberto I di Roma

L'osteoporosi, la cui incidenza aumenta considerevolmente ogni giorno, rappresenta un grave problema sanitario pubblico di portata mondiale. L'importanza clinica dell'osteoporosi sulla salute pubblica è focalizzata sul problema delle fratture causate da questa malattia. Secondo alcune stime, una donna di razza caucasica, di circa 50 anni, nel resto della sua vita ha un rischio del 40% di frattura dell'anca, vertebrale o del polso (Melton et al., 1992). Questa elevata morbilità ha dunque una considerevole rilevanza medica, sociale e finanziaria. Le fratture dell'anca, oltre a richiedere una degenza ospedaliera, aumentano il tasso di mortalità. Molte fratture vertebrali sono occulte e asintomatiche, ma in ogni caso esse aumentano il tasso di mortalità (Cauley et al., 2000; Cooper et al., 1993; Center et al., 1999).

Le fratture osteoporotiche possono essere prevenute nonostante siano la causa principale di morbilità, invalidità e mortalità. Dall'analisi della letteratura, valutando gli effetti di eventuali elementi confondenti, si identificano quattro principali fattori di rischio predittivi di fratture causate dall'osteoporosi: ridotta BMD, precedenti fratture da fragilità, età e familiarità per osteoporosi. Altri fattori comunemente citati in letteratura (come, ad esempio, ridotto peso corporeo o ridotta BMI, elevata assunzione di caffeina e carenza di calcio) non sono risultati predittori indipendenti del rischio di frattura rispetto all'età o alla BMD.

La BMD è il migliore fattore predittivo quantificabile di fratture osteoporotiche pertanto una bassa BMD, insieme ad altri maggiori fattori di rischio, aumentano la possibilità che una persona abbia delle fratture. I fattori di rischio per fratture osteoporotiche non debbono essere considerati indipendenti l'uno dall'altro; essi sono cumulativi e debbono essere valutati nel contesto del rischio di fratture legato all'età ed al sesso. Le fratture osteoporotiche sono frequenti in uomini e donne oltre i 65 anni di età e gli interventi terapeutici sono risultati efficaci solo nella prevenzione di fratture in una popolazione con età media di oltre 65 anni. Ad ogni modo, le più moderne terapie riescono a prevenire l'osteoporosi e invertire la perdita ossea quando sono iniziate appena superata la soglia dei 50 anni. Pertanto, risulta prudente iniziare ad identificare la popolazione, ad alto rischio di osteoporosi, che abbia raggiunto i 50 anni di età.

Quali criteri devono essere usati per selezionare i soggetti che necessitano della misurazione della BMD?

shown by Kanis and others (2001) the 10-year probability of experiencing a fracture of forearm, humerus, spine or hip increases as much as 8-fold between ages 45 and 85 for women and 5-fold for men.

Because low BMD is also a major risk factor for fracture and BMD decreases with age, there must also be an age at which it is worthwhile to begin using BMD as a screening tool. The main National and International scientific Societies have taken the position that BMD testing is appropriate for all women aged 65 and older because of the high risk of osteoporosis and fracture after that age.

Among people under the age of 65 and in males a BMD measurement is recommended for those with at least one risk factor (Table I).

Table I - Main risk factors that identify people under the age of 65 and males who should be assessed for osteoporosis.

-
- Prior fragility fracture
 - Early menopause (before the age of 45)
 - Family history of osteoporotic fractures (especially maternal hip fracture)
 - Osteopenia apparent on x-ray film
 - Osteoporosis inducing chronic therapy (systemic glucocorticoids, ...)
 - Diseases associated with osteoporosis (Malabsorption; Primary Hyperparathyroidism; Hyperthyroidism, ...)
-

The relationship among bone densities at various sites and the effectiveness of using BMD from one anatomic site or combining the information from several sites to assess the risks of fractures is still debated (Genant et al., 1996). Although effectiveness of combining BMD at various sites has not yet been proved conclusively, it seems that measurement of bone mass at multiple anatomic sites and a combination of the information might be helpful in predicting the risk of hip and spine fractures for individual patients (Davis et al., 1994). However, in the immediately postmenopausal population, measurements at sites with prevalent trabecular bone such as spine and ultradistal radius, predict any osteoporotic fracture equally well (Melton et al., 1993). The choice of site depends, therefore, upon the clinical context in which the prognostic evaluation is made. In the elderly, the hip is likely to be the most favourable site (Cherney et al., 2002). Measurement of total skeleton BMD is not indicated in the elderly affected by arthrosis and in the subjects with metallic prosthesis.

Moreover, the comprehensive view of body composition provided by DXA, makes it an attractive technique for a variety of clinical applications (Albanese et al., 2003) such as the prevention of cardiovascular and metabolic diseases, clinical management of different chronic diseases and monitoring of the impact of treatment regimens on body tissues (Table II).

Gli studi epidemiologici non lasciano ombra di dubbio sul fatto che sia l'età il maggior fattore di rischio di fratture (Cummings et al., 1990; Cummings et al., 1995; Cadarette et al., 2001). Come dimostrato da Kanis et al. (2001), nell'arco di 10 anni in cui vi è la probabilità di riportare una frattura dell'avambraccio, dell'omero, della colonna o dell'anca, il rischio aumenta di 8 volte tra i 45 e gli 85 anni per le donne e di 5 volte per gli uomini.

Poiché la bassa BMD costituisce uno dei maggiori fattori di rischio di fratture e la BMD si riduce con l'età, dovrebbe essere fissata una soglia d'età alla quale è utile iniziare un esame della BMD come strumento di screening.

Le più importanti società scientifiche nazionali e internazionali hanno stabilito che il test di BMD è appropriato per tutte le donne che abbiano raggiunto o superato i 65 anni di età, in considerazione dell'alto rischio di osteoporosi e di fratture dopo tale soglia di età. Tra le persone al di sotto dei 65 anni di età e negli uomini, uno screening che valuti il livello di BMD è raccomandato per coloro che hanno almeno un fattore di rischio (Tabella I).

Tabella I - Principali fattori di rischio che identificano la popolazione al di sotto dei 65 anni a rischio e gli uomini che dovrebbero essere valutati per l'osteoporosi.

-
- Precedente frattura da fragilità
 - Menopausa precoce (prima dei 45 anni di età)
 - Storia familiare di fratture osteoporotiche (in particolare frattura dell'anca nella madre)
 - Osteopenia apparente alla radiografia
 - Osteoporosi indotta da terapie croniche (glucocorticoidi sistemici, ...)
 - Malattie associate all'osteoporosi (malassorbimento, iperparatiroidismo primario, ipertiroidismo, ...)
-

Per quanto concerne il segmento scheletrico ottimale da studiare con la tecnica densitometrica, attualmente è ancora dibattuto se risulta più utile per la valutazione del rischio di fratture misurare la BMD in più segmenti scheletrici o in un singolo segmento, oppure utilizzare la combinazione di informazioni ricavate dalla misurazione di differenti segmenti ossei (Genant et al., 1996). Nonostante non sia stata ancora definitivamente accertata l'efficacia di combinare la BMD di differenti distretti scheletrici, sembra che la misurazione della massa ossea in aree anatomiche multiple e la combinazione di più informazioni risultino utili per prevedere il rischio di fratture dell'anca e vertebrali nel singolo paziente (Davis et al., 1994). In ogni modo, nella popolazione postmenopausale, la misurazione di un segmento ad elevata componente di osso trabecolare come la colonna vertebrale ed il radio ultradistale, risulta ugualmente attendibile (Melton et al., 1993). La scelta dell'area dipende quindi dal contesto clinico in cui viene effettuata la valutazione prognostica e dalle eventuali controindicazioni legate ad alterazioni anatomiche della sede di misurazione (Cherney et al., 2002). Negli anziani l'anca è frequentemente il segmento osseo più in-

Table II - Overview of the main field of clinical applications of whole body DXA in adults.

1. Nutritional disorders
Obesity
Overweight
Anorexia nervosa
2. Gastrointestinal disorders
Crohn's disease
Celiac disease
Gastrectomy
3. Hepatobiliary disorders
Cirrhosis
Gallstones
4. Renal disorders
Chronic renal failure
Hemodialysis
Transplantation
5. Endocrinological disorders
Hypopituitarism
Acromegaly
Cushing's syndrome
6. Bone disorders
Osteoporosis
Paget's disease
Osteopetrosis
7. Pulmonary diseases
COPD
Fibrosis cystic
8. Drugs and substances
Corticosteroids
Hormones
Parenteral nutrition
9. Other disorders
Diabetes
AIDS
Sympathetic dystrophy syndrome
Amiotrophic lateral sclerosis
Tetraplegy
Duchenne muscular dystrophy

Finally, DXA devices are also provided with metal-removal software that allows the evaluation of bone BMD in the proximity of metal implants by the automatic insulation of the implant through digital recognition of extreme density outside the normal range of bone. In orthopaedic applications, compared to the standard radiograph, DXA is more capable of detecting small bone mineral changes with a good degree of accuracy and precision (Trevisan et al., 1993; Albanese et al., 2006) so that it results useful in the assessment of bone reaction to metal implants after total hip or knee arthroplasty and in the assessment of periprosthetic bone remodeling (Santori et al., 2006).

dicato. La misurazione della BMD dello scheletro totale è controindicato nei soggetti anziani affetti da osteoartrosi e nei portatori di protesi metalliche.

La misurazione quantitativa della composizione corporea, fornita dalla *DXA whole body*, ne fa una tecnica molto interessante per una ampia serie di applicazioni cliniche (Albanese et al., 2003), quali la prevenzione delle malattie cardiovascolari e metaboliche, la gestione clinica di varie malattie croniche e il monitoraggio dell'efficacia di trattamenti terapeutici sui tessuti corporei (Tabella II).

Tabella II - Principali indicazioni cliniche della *DXA total body* negli adulti.

1. Disfunzioni nutrizionali
Obesità
Sovrappeso
Anorexia nervosa
2. Malattie gastrointestinali
Sindrome di Crohn
Malattia celiaca
Gastrectomia
3. Malattie epatobiliari
Cirrosi
Calcolosi biliare
4. Malattie renali
Insufficienza renale cronica
Emodialisi
Trapianto
5. Malattie endocrinologiche
Ipopituitarismo
Acromegalia
Sindrome di Cushing
6. Malattie ossee
Osteoporosi
Sindrome di Paget
Osteopetrosi
7. Malattie polmonari
BPCO
Fibrosi cistica
8. Farmaci e sostanze
Corticosteroidi
Ormoni
Nutrizione parenterale
9. Altre malattie
Diabete
AIDS
Sindrome della distrofia simpatica
Sclerosi laterale amiotrofica
Tetraplegia
Distrofia muscolare di Duchenne

Infine, gli apparecchi densitometrici DXA sono provvisti di un software per la sottrazione metallica, che consente la valutazione della BMD ossea intorno alle protesi, mediante il riconoscimento automatico di una densità al di fuori del range dell'osso. Nelle applicazioni di interesse

ortopedico, rispetto alle radiografie standard, la DXA periprotesica riesce a misurare piccole variazioni della BMD con un buon grado di attendibilità e precisione (Trevisan et al., 1993; Albanese et al., 2006), così da risultare utile nella valutazione della reazione ossea all'impianto di uno specifico design protesico di anca o di ginocchio e per misurare il rimodellamento osseo periprotesico (Santori et al., 2006).

References / Bibliografia

1. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective: how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7:1005-10.
2. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KE, Scott JC, Black DM. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11:556-61.
3. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001-5.
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999;353:878-82.
5. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332:767-73.
6. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry. *JAMA.* 2001;286:57-63.
7. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA.* 1990;263:665-8.
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:989-95.
9. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 1227-1233.
10. Cherney DD, Laymon MS, McNitti et al. A study on influence of calcified intervertebral disk and aorta in determining bone mineral density. *J Clin Densitom.* 2002;5:193-198.
11. Albanese CV, Kvasnovà M, Melchionda L, Passariello R. Clinical applications of bone densitometry. *Med Imaging Int.* 1997;7(4):10-14.
12. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Review: Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11:707-730.
13. Davis JW, Ross PD, Wasnich RD. Evidence for both generalized and regional low bone mass among elderly women. *J Bone Miner Res.* 1994;9: 305-309.
14. Albanese CV, Evelyn Diesel, Genant HR. A Review: Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitometry.* 2003;6(2):75-85.
15. Trevisan C, Bigoni M, Cherubini R, et al. Dual X-ray absorptiometry for the evaluation of bone density from the proximal femur after total hip arthroplasty: analysis protocols and reproducibility. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:158-161.
16. Albanese CV, Rendine M, De Palma F, et al. Bone remodelling in THA: A comparative DXA scan study between conventional implants and a new stemless femoral component. A preliminary report. *Hip Int.* 2006;16(1):S9-S15.
17. Santori N, Albanese CV, Learmonth ID, Santori FS. Bone preservation with a conservative methaphyseal loading implant. *Hip Int.* 2006;16(1): S16-S21.

NEW DIRECTION IN THE USE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR THE PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Andrea Riccardo Genazzani

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

The use of HRT for prevention is based on biology, epidemiology, preclinical data, observational studies and randomized clinical trials. HRT reduces bone turnover, preserving bone density and quality, leading to the prevention of osteoporosis related fractures. The reduction of clinical consequences of postmenopausal estrogen deficiency is statistically significant, clinically relevant and biologically plausible. Patients' selection, the personalization of HRT (doses, types, routes of administration and combination) are the keys to optimize the benefits reducing the risks. The safety and the benefit/risk ratios reported for the standard higher doses used in the past, as well as in the Women's Health Initiative (WHI) trial, can not vaguely be referred to different preparations, and particularly to newer HRT schedules with lower dosages. The WHI study clearly confirms overwhelming evidence accumulated in epidemiological, experimental and observational studies, showing that HRT reduces vertebral, hip and other nonvertebral fractures even in postmenopausal women not at risk of fracture. The efficacy of lower dose HRT provides important information for the treatment of the postmenopausal syndrome. Lower dose HRT (as 1 mg/day of 17 β -estradiol) minimizes the side effects and is likely to improve compliance to the treatment. Lower estrogen doses may at least in part reduce the potential risks, maintaining the benefits of conventional HRT. When perimenopausal women use HRT in order to treat climacteric disturbances, they are effectively preventing the onset of osteopenia-osteoporosis. The osteoporosis prevention can be actually considered as a major additional effect of HRT. The use of lower estrogen doses in addition to new progestogens and/or specific estrogen receptor modulators may increase either the cardiovascular benefits and reduce the increased risk of breast cancer in selected subgroups of patients.

STRATEGIE DI PREVENZIONE PER L'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE: UN TEMA CALDO DELLA ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA

Andrea Riccardo Genazzani

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

L'osteoporosi involutiva nella donna trova nella carenza estrogenica il principale fattore patogenetico. I benefici della terapia ormonale sostitutiva (*Hormone Replacement Therapy*, HRT) sono stati ampiamente dimostrati in studi preclinici, epidemiologici, osservazionali, prospettici e retrospettivi, come pure nello studio *Women's Health Initiative* (WHI), documentando una significativa riduzione del rischio di frattura nelle donne trattate. Per la HRT i benefici devono sempre essere valutati in relazione ai possibili rischi ed alla eventuale comparsa di effetti collaterali. La selezione delle donne, il timing di inizio, la durata e il tipo della terapia stessa sono i cardini fondamentali per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio, in un'oculata personalizzazione dell'approccio preventivo-terapeutico. È opportuno impiegare la dose minima efficace e personalizzare il trattamento in base all'individuazione del profilo clinico-anamnestico della paziente. Preparati HRT a basse dosi (estrogeni coniugati 0,3-0,45 mg o estradiolo orale 1 mg) consentono comunque il controllo adeguato della sintomatologia e un'adeguata prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale. La HRT non è una panacea buona per tutte le donne, e coloro che presentano controindicazioni non possono essere trattate. Nelle donne con controindicazioni assolute all'uso degli estrogeni è opportuno utilizzare farmaci anti-risassorbimento a selettiva azione sull'osso, quali il raloxifene ed i bisfosfonati.

OSTEOPOROSIS TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

Sandro Giannini

Policlinico Universitario, Clinica Medica, Padova

Osteoporosis treatment includes both preventive and pharmacological measures.

One of the main objectives of prevention is the slow-down in bone loss in postmenopause and aging course. Main actions to take would be to dispense the right contribution of Calcium and Vitamin D, regular physical activity, exclusion or limitation of risk factors such as smoking, overindulgence in alcohol and caffeine and where possible, the use of drugs that can impact negatively on bones.

In case of clear osteoporosis, it is essential to put into practice a set of strategies aiming to prevent injuries and to reduce their impact using, for example, hip external protections.

Recent studies have shown that besides good maintenance of a fair muscle tone through regular physical activity, Vitamin D holds a very important role for muscles in prevention of injuries with positive effects on physical development, growth, concentration and protein synthesis.

Pharmacological measures provide use of drugs that can be divided into two main categories: antiresorptive drugs and anabolic agents.

Today, the most used are the antiresorptive ones and particularly estrogens, Selective Estrogen-Receptor Modulators (SERM) and bisphosphonates.

The estrogen substitution therapy where started precociously and extended for an adequate number of years, has shown to prevent bone loss and to reduce risk of fractures, allowing to effectively control menopause troubles. Nevertheless some potential risks may occur opposite to these benefits, such as endometrium and breast cancer and also some thromboembolic events. A very attentive evaluation on an individual basis of these potential risks is required before using this type of treatment.

SERM drugs offer the advantage to be indulgent on bone and lipidic metabolism and to have a hostile effect on uterus and breast.

The only available SERM on the market for postmenopausal osteoporosis treatment is RALOXIFENE that has shown good efficacy in reduction of vertebral fractures, while proving significant effects on other types of fractures, including femoral ones. Likewise estrogens, also Raloxifene causes an increase in venous thrombosis, even if the risk is usually low, therefore it is advisable to take some precautions on women at risk.

Nowadays bisphosphonates are considered the most powerful antiresorptive drug, particularly alendronate

IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI NELLA PRATICA CLINICA

Sandro Giannini

Policlinico Universitario, Clinica Medica, Padova

Il trattamento dell'osteoporosi comprende sia misure preventive che di tipo farmacologico. Uno dei principali obiettivi della prevenzione è il rallentamento della perdita di massa ossea che si verifica nella postmenopausa e nel corso dell'invecchiamento. I provvedimenti da attuare riguardano fundamentalmente un adeguato apporto di calcio e vitamina D, un'attività fisica regolare, l'eliminazione o la limitazione di fattori di rischio, quali fumo, eccesso di alcool o caffeina e, laddove possibile, di farmaci osteolesivi.

In caso di osteoporosi conclamata, è necessario mettere in atto anche una serie di strategie mirate alla prevenzione delle cadute e alla riduzione dell'impatto delle cadute stesse mediante l'uso, ad esempio, di protettori esterni dell'anca. Nella prevenzione delle cadute, oltre al mantenimento di un adeguato tono muscolare mediante una moderata attività fisica, recenti studi hanno dimostrato un importante ruolo della vitamina D a livello muscolare, con effetti positivi su sviluppo, crescita, contrazione e sintesi proteica.

Le misure di tipo farmacologico, prevedono l'utilizzo di farmaci che possono essere distinti in due grandi categorie: inibitori del riassorbimento osseo e stimolatori della neoformazione. A tutt'oggi quelli maggiormente utilizzati sono gli antiassorbitivi, ed in particolare gli estrogeni, i modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM) ed i bisfosfonati.

Il trattamento estrogenico sostitutivo, se iniziato precocemente e protrato per un numero sufficiente di anni, ha mostrato di prevenire la perdita di massa ossea e di ridurre il rischio di fratture, consentendo inoltre di controllare efficacemente i disturbi della menopausa. A questi benefici si contrappongono tuttavia dei potenziali rischi, quali cancro dell'endometrio e della mammella ed eventi tromboembolici, che devono essere attentamente valutati su base individuale prima di optare per questo tipo di trattamento.

I SERM presentano il vantaggio di avere un effetto agonista su osso e metabolismo lipidico ed uno antagonista su utero e mammella. L'unico SERM disponibile attualmente in commercio per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è il raloxifene, che ha mostrato una buona efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, mentre non sono stati osservati significativi effetti su altri tipi di fratture, comprese quelle femorali. Similmente agli estrogeni, anche il raloxifene determina un aumento dell'incidenza di trombosi venose; anche se il rischio assoluto è in genere basso, è necessaria cautela quando si somministra il farmaco nelle donne a rischio.

and risedronate being the only agents of this class that have largely demonstrated to effectively reduce risk of fractures. Both drugs are generally well tolerated and have the advantage of the weekly-basis dispense with the consequent improvement in the acceptance of the treatment.

Recently, another bisphosphonate has been made available on the market. Ibandronate, on a monthly basis dispense has shown to reduce vertebral fractures but not much effective on the femoral ones. From the data available in literature, it is not yet possible to establish whether there is advantage in terms of compliance of this dosage form against the weekly basis ones. As recent is the introduction on the market of alendronate 70 mg with colecalciferol 2800 UI, a once-weekly tablet that besides proving efficacy of alendronate, has shown to effectively reduce vitamin D deficiency.

A drug with a peculiar course of action is the Strontium Ranelate: that increases bone formation and decreases bone resorption.

One of the main anabolic drugs is the Parathyroid Hormone (PTH₁₋₃₄) that has shown to reduce vertebral fracture risk but not risk on femoral fractures.

It is important to acknowledge that an integral part of an optimal treatment for osteoporosis consists in an adequate Calcium and Vitamin D intake.

I bisfosfonati rappresentano a tutt'oggi i farmaci antirassorbitivi più potenti, ed in particolare alendronato e risedronato sono gli unici agenti di questa classe che abbiano ampiamente dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Entrambi i farmaci sono generalmente ben tollerati e presentano il vantaggio della monosomministrazione settimanale, con un conseguente significativo miglioramento dell'aderenza al trattamento. Recentemente si è reso disponibile un altro bisfosfonato, l'ibandronato, in monosomministrazione mensile, che ha mostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali, mentre non è stata stabilita l'efficacia su quelle di femore; dai dati disponibili in letteratura, non è ancora possibile stabilire con certezza se esista un reale vantaggio in termini di compliance con questa formulazione vs le monosomministrazioni settimanali. Altrettanto recente è l'immissione in commercio di alendronato 70 mg + colecalciferolo 2.800 UI in un'unica compressa da assumere una volta a settimana che, oltre alla comprovata efficacia di alendronato, ha mostrato di ridurre efficacemente il rischio di insufficienza di vitamina D.

Un farmaco con un peculiare meccanismo d'azione è il ranelato di stronzio: aumenta la formazione di osso e ne diminuisce il riassorbimento.

Tra i principali farmaci anabolici, troviamo il frammento 1-34 del PTH (teriparatide) che ha mostrato di ridurre in modo significativo il rischio di fratture vertebrali, ma non quello delle fratture femorali.

È importante infine ricordare che parte integrante di un trattamento ottimale per l'osteoporosi è una adeguata supplementazione di calcio e vitamina D.

A PREMENOPAUSAL WOMAN WITH LOW BMD: A CLINICAL CASE

Giuseppe Girasole¹, Antonio Del Puente²

¹ *Divisione di Reumatologia, Ospedale "La Colletta", Arenzano, Genova*

² *Divisione di Reumatologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

Current evidence does not support screening for osteoporosis among premenopausal women. Low BMD in premenopausal women is associated with a lower fracture risk than seen in postmenopausal women.

In the absence of fragility fractures, low BMD might reflect low peak bone mass based on genetic predisposition, environment, and lifestyle factors. In any case premenopausal women (and all men) with unexplained bone loss or a history of a fragility fracture should undergo a work-up for secondary osteoporosis.

Secondary osteoporosis occurs as a consequence of various lifestyle factors (eg, eating disorders, smoking, alcoholism), disease processes (eg, endocrinopathies, gastrointestinal tract disease, hepatobiliary disease, cancer), and treatment regimens that comprise corticosteroids or chemotherapeutic agents. Some of the disease entities underlying secondary osteoporosis may be clinically silent and identified only during evaluation for documented osteoporosis that should include a thorough history, physical examination, bone mineral density testing, and laboratory testing. Early recognition and intervention are essential to prevent further loss of bone mass and prevent fragility fractures.

A clinical case of a 44 year old premenopausal woman with low bone mineral density and lumbar pain will be discussed.

CASO CLINICO: DONNA IN ETÀ PREMENOPAUSALE CON BASSA BMD

Giuseppe Girasole¹, Antonio Del Puente²

¹ *Divisione di Reumatologia, Ospedale "La Colletta", Arenzano, Genova*

² *Divisione di Reumatologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

Recenti linee guida suggeriscono che lo screening densitometrico eseguito mediante DXA risulta essere non appropriato nelle donne premenopausali. In generale, a parità di massa ossea, una donna prima della menopausa con bassa BMD ha un rischio minore di frattura da fragilità ossea a 10 anni rispetto a quello presente in un soggetto postmenopausale. In assenza di fratture da fragilità, una bassa densità minerale può dipendere da un basso picco di massa ossea che a sua volta è determinato da una predisposizione genetica, da fattori ambientali o dallo stile di vita. In ogni caso, tutte le donne premenopausali (e tutti gli uomini) con una ridotta densità minerale ossea non giustificata e/o con pregresse fratture da fragilità devono comunque essere indagati per ricercare forme secondarie di osteoporosi. Queste ultime sono la conseguenza di fattori legati allo stile di vita (fumo, alcol, ecc.), di patologie demineralizzanti (endocrinopatie, malattie gastrointestinali, epato-bilari, reumatiche, ecc.) e di regimi terapeutici con farmaci osteolesivi (glucocorticoidi, anticonvulsivanti, chemioterapici, ecc.).

Verrà discusso il caso clinico di una donna di 44 anni, in premenopausa, giunta alla nostra osservazione per dolore al passaggio dorso-lombare, con successivo riscontro di una densità minerale ossea particolarmente ridotta sia a livello vertebrale (T-score di L2-L4: -3,4) che femorale (T-score al femore totale: -3,20).

OSTEOPOROSIS IN MEN

Stefano Gonnelli

Department of Internal Medicine, Endocrine-Metabolic Science and Biochemistry, University of Siena, Italy

Long considered a disease of post-menopausal women osteoporosis is increasingly recognized among the growing population of elderly men. In fact, approximately 20% of clinical vertebral fractures and 30% of hip fractures occur in men. Moreover, the morbidity and mortality from hip fractures is higher in men than in women, probably for higher comorbidities.

However, men fracture less commonly than women. The reasons for this are numerous and not completely known. Men have a lower life expectancy than women, and, unlike women, men have no midlife decrease in sex hormone production with the consequent increase in remodelling rate. Moreover men present a higher peak bone mass and a lower tendency to falls because of a more developed muscle mass.

In men age related bone loss proceeds more slowly than in women and is characterized by trabecular thinning due to reduced bone formation rather than increased resorption with complete loss of trabeculae and impaired connectivity as in women. Moreover men have larger bones than women, in fact the increase in size after closure of the epiphyses seems to be greater in men than in women.

Estrogen is correlated with bone remodelling, BMD, and rate of BMD loss in older men, apparently more strongly than testosterone. However, testosterone is independently related to the indices of bone resorption and formation and may stimulate periosteal bone formation. The relative roles of estrogen and androgen must be better defined. Between a half and two thirds of men with osteoporosis have secondary osteoporosis; the major causes of secondary osteoporosis being alcohol abuse, glucocorticoids, hypogonadism.

One of the most debated points in male osteoporosis has been the "diagnostic threshold for osteoporosis". Now there is a general conviction that using areal BMD, the diagnostic threshold for osteoporosis is no different by sex and that for any given BMD men and women have the same absolute fracture risk. Intervention threshold is not the same as diagnostic threshold and is defined mainly by the 10-year absolute risk of fracture. The decision to start a pharmacological intervention is based also on health-economic consideration.

Adequate calcium and vitamin D intake and appropriate physical activity are crucial for preserving and enhancing bone mass in osteoporotic men. Testosterone replacement therapy is appropriate only for the management of osteoporosis due to hypogonadism, but not for the treatment of primary osteoporosis in men.

OSTEOPOROSI MASCHILE

Stefano Gonnelli

Dipartimento di Medicina Interna Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena

Recenti studi epidemiologici hanno evidenziato come l'osteoporosi stia diventando un problema clinico importante anche nel sesso maschile. Infatti oltre il 20% delle fratture vertebrali sintomatiche e circa il 30% delle fratture di femore si realizzano nei soggetti di sesso maschile. Come nel sesso femminile anche nei maschi le fratture da fragilità comportano un aumento della morbilità e della mortalità. La mortalità dopo frattura di femore è considerevolmente maggiore nel maschio rispetto alla femmina probabilmente per una più elevata comorbidità.

Le fratture osteoporotiche sono meno comuni negli uomini che nelle donne perché gli uomini presentano una minore aspettativa di vita, una minore tendenza alle cadute grazie al maggior sviluppo delle masse muscolari e, soprattutto, una ridotta fragilità ossea. I meccanismi più importanti che possono contribuire a spiegare questa minore fragilità includono il raggiungimento di un picco di massa ossea più elevato, le maggiori dimensioni dei vari segmenti ossei e una perdita ossea quantitativamente minore e qualitativamente diversa. Infatti nel maschio la perdita di osso trabecolare legata all'età è caratterizzata da un assottigliamento delle trabecole ossee con riduzione dei processi di neoformazione ossea piuttosto che da perforazione trabecolare e perdita della connettività, come si verifica invece nel sesso femminile. Anche l'assottigliamento delle corticali ossee è ridotto nell'uomo perché c'è un minore riassorbimento endocorticale e, soprattutto, una maggiore deposizione ossea a livello periostale. Nell'uomo il mantenimento della massa ossea è più legato ai livelli ematici di estradiolo che di testosterone; in particolare il riassorbimento osteoclastico dell'osso è regolato fondamentalmente dai livelli di estradiolo, mentre per la neoformazione ossea sono necessarie adeguate concentrazioni di testosterone. L'osteoporosi maschile è comunemente classificata in osteoporosi involutiva, legata all'età, e in osteoporosi secondaria. La prevalenza delle forme di osteoporosi secondaria è molto variabile tra un paese e l'altro e tra uno studio e l'altro, e oscilla tra il 30% e il 60%. Tra le cause più importanti di osteoporosi secondaria nel maschio ci sono la terapia steroidea, l'ipogonadismo e l'abuso di alcolici.

Uno dei problemi più dibattuti nell'ambito dell'osteoporosi maschile è quello della diagnosi. Gli studi più recenti indicano come il criterio migliore per la definizione di osteoporosi nel maschio sia quello di utilizzare come soglia diagnostica il valore di BMD utilizzato nella donna. Infatti, per un dato valore di BMD il rischio assoluto di frattura è lo stesso nei due sessi. È ancora aperto il di-

Bisphosphonate therapy, (mainly alendronate and risedronate) is effective in men with osteoporosis regardless of age and gonadal function. Now the availability of a potent anabolic agent, the teriparatide, opens new interesting perspectives in the clinical management of male osteoporosis.

battito sul quale sia la soglia di intervento farmacologico nel maschio osteoporotico. Nei pazienti con una pregressa frattura da fragilità l'intervento farmacologico è indicato indipendentemente dall'età. Negli altri casi la soglia di intervento è definito sulla base del rischio assoluto di frattura a 10 anni che implementa i valori di BMD e l'età.

Per quanto riguarda la terapia, il testosterone rappresenta il trattamento di elezione solo nei pazienti nei quali l'osteoporosi sia la conseguenza di un ipogonadismo. Attualmente i bisfosfonati, ed in particolare alendronato e risedronato, vengono considerati come il trattamento di scelta nell'osteoporosi primaria del maschio e nell'osteoporosi steroidea. La disponibilità del teriparatide, farmaco caratterizzato da una potente attività anabolica sul tessuto osseo, apre nuove prospettive nella terapia dell'osteoporosi maschile.

PITFALLS IN BMD MEASUREMENTS

Giuseppe Guglielmi¹, Edda Vignali²

¹ *Cattedra di Radiologia, Università degli Studi di Foggia, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*

² *Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa*

Densitometric measurement of bone mass plays a central role for the diagnosis of osteoporosis and taking decision about treatment to prevent fracture. Bone mineral density (BMD) measurements are used to establish a diagnosis of postmenopausal osteoporosis, determine fracture risk, identify candidate for treatment, assess changes in bone mass over time in both treated and untreated patients. BMD is expressed in g/cm² or as a T-score, which is the number of standard deviations above or below the mean for a young healthy population. Dual x-ray-absorptiometry (DXA) of the hip and spine is the primary technique for baseline BMD determination and follow-up measurements. Other techniques include quantitative computed tomography (QCT), ultrasonography (QUS), single-energy x-ray absorptiometry (SXA) and radiographic absorptiometry. DXA technique is the gold standard for the diagnosis of osteoporosis and follow-up measurements. DXA scans are commonly used because of their high precision and accuracy, ability to measure bone density at clinically relevant sites, and modest radiation exposure. The DXA technique analyzes the attenuation of x-ray as they pass through an area of the body. The method cannot detect the depth of the bone which is being measured, and thus is actually an areal density in g/cm² rather than a volumetric density in g/cm³.

DXA measures the spine and femur. BMD of the hip can be measured at several regions, including the femoral neck, trochanteric, intertrochanteric and total hip.

Certain conditions can artificially elevate the BMD, obscuring osteoporosis and leading to underestimation of fracture risk. The table summarizes some of these conditions.

Lumbar spine (anteroposterior view)	Osteoarthritis Fracture Hyperlordosis/scoliosis Radio-opaque material Size of region of interest Presence of barium Fat tissue
Lumbar spine (lateral view)	Ribs, pelvis overlying the region of interest Scoliosis Fat tissue
Proximal femur	Size of region of interest Location of region of interest Leg position (rotation, abduction)

In this section we will discuss some of the most frequent conditions leading to pitfall in BMD measurement.

ERRORI DI INTERPRETAZIONE DELLA DENSITOMETRIA OSSEA

Giuseppe Guglielmi¹, Edda Vignali²

¹ *Cattedra di Radiologia, Università degli Studi di Foggia, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*

² *Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa*

La densitometria ossea riveste un ruolo centrale nella diagnosi dell'osteoporosi e nelle decisioni terapeutiche per prevenire le fratture. La misura della densità minerale ossea (BMD) è utilizzata per diagnosticare la osteoporosi post-menopausale, determinare il rischio di frattura, identificare i soggetti che dovranno fare un trattamento, valutare i cambiamenti della massa ossea sia nei pazienti sottoposti a trattamento che non. La BMD è espresso come g/cm² o come T-score, che è il numero di deviazioni standard sopra o sotto la media di BMD calcolato in una popolazione di giovani adulti. Al momento il *gold standard* per la misura della BMD e delle sue variazioni nel tempo è la densitometria a doppio raggio X (*dual-x-ray absorptiometry*, DXA). Altre tecniche includono la tomografia quantitativa computerizzata (*quantitative computed tomography*, QCT), la ultrasonografia, l'assorbimetria a singolo raggio x (*single-energy x-ray absorptiometry*, SXA), l'assorbimetria radiografica. Tra le tecniche di densitometria la DXA è la più diffusa per la sua alta precisione e accuratezza, per la capacità di eseguire l'esame nei siti più rilevanti, e per la modesta dose di raggi a cui il soggetto viene esposto. La tecnica DXA misura l'attenuazione delle radiazioni che attraversano un determinato distretto. Tale attenuazione dipende dallo spessore e dalla composizione dei tessuti. Questo metodo non tiene conto dello spessore dell'osso esaminato: infatti la misura viene espressa in g/cm² piuttosto che in densità volumetrica g/cm³.

I siti misurati più frequentemente sono la colonna lombare e il femore, suddiviso in varie regioni quali il collo femorale, le regioni trocanterica e intertrocanterica e il femore totale. Alcune condizioni possono in modo artificiale elevare il valore di BMD, nascondendo una osteoporosi, e portare a sottostimare un rischio di frattura. La tabella riassume alcune di queste condizioni.

Colonna lombare (proiezione antero-posteriore)	Osteoartrite Fratture Iperlordosi/scoliosi Materiali radio-opachi Dimensione della regione misurata Presenza di bario Tessuto adiposo
Colonna lombare (proiezione laterale)	Coste, pelvi Scoliosi Tessuto adiposo
Femore prossimale	Dimensione della regione misurata Posizione della regione misurata Posizione della gamba (rotazione, abduzione)

In questa sessione discuteremo alcune delle più frequenti situazioni che possono portare ad una erronea interpretazione dei risultati densitometrici.

THE PATIENT WITH TWO OR MORE FRAGILITY FRACTURES: PATIENT EVALUATION, STRATEGIES FOR PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT AND FOLLOW-UP

Giancarlo Isaia

*Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Torino*

Osteoporosis is a multifactorial disease that is diagnosed and treated by different specialists such as rheumatologist, endocrinologist, orthopedist, specialists in internal medicine, geriatrist, etc. Considering the interdisciplinary nature of the management of severe osteoporosis, there is a need for more clinically adequate diagnostic and therapeutic protocols. Patients that sustain a vertebral fracture represent a particularly vulnerable group whose risk of another vertebral fracture within the following year is increased by a factor of 3-5. Moreover, these patients have a lower survival rate and a significantly increased mortality in the year after the fracture

A complete work up of patients with severe osteoporosis is extremely important. The clinical history should evaluate traditional risk factors including age, family history, smoking/drinking habits, dietary calcium intake, physical exercise, number and severity of previous fragility fractures (vertebral and non-vertebral), previous steroid therapy, concomitant disease, and individual risk of falling. Clinical examination should include accurate assessment of the vertebral column to evaluate pain. Height should be measured at every visit since over two-thirds of vertebral fractures do not present clinical symptoms and a reduction in stature may depend on the presence of vertebral fractures. Many mild and moderate fractures are not diagnosed and treated until recently conventional radiographic examination has been considered the best tool to identify the presence of vertebral fractures.

Another aspect of fundamental importance is the timing of follow-up visits in patients with multiple fractures. Generally, the frequency should depend on whether or not the disease is progressing and if symptoms indicative of new fractures are present. Standard radiography of the vertebral column is recommended whenever a vertebral fracture is suspected, independently of the BMD, in order to determine the number and severity of eventual fractures.

The data from the ICARO study shows an inadequate clinical response in almost 10% of patients per year, considering these data, greater attention should be paid to the detection of fractures at the initial and at all follow-up visits.

In general it has been demonstrated that effective therapies can reduce the frequency of fragility fractures of the vertebra, femur, and other sites from 30% to 65%. Understanding the clinical picture and formulating a correct diagnosis is therefore of fundamental importance in severe osteoporosis to define which is the adequate therapy for the patients.

LA PAZIENTE CON DUE O PIU FRATTURE: INQUADRAMENTO, STRATEGIE D'INTERVENTO E FOLLOW UP

Giancarlo Isaia

*Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Torino*

L'osteoporosi è un disordine multifattoriale che viene diagnosticato e trattato da diversi specialisti, come reumatologi, endocrinologi, ortopedici, specialisti in medicina interna, geriatri, ecc. Considerando la natura interdisciplinare della gestione del paziente con osteoporosi severa, emerge la necessità di adeguati protocolli diagnostici e terapeutici. I pazienti che hanno subito una frattura vertebrale rappresentano un gruppo particolarmente vulnerabile, il cui rischio di andare incontro ad una seconda frattura vertebrale nell'anno successivo alla prima è aumentato di circa 3-5 volte. Inoltre questi pazienti hanno una minore sopravvivenza e un significativo aumento della mortalità nell'anno successivo alla frattura. Una valutazione completa dei pazienti con osteoporosi severa è particolarmente importante. L'anamnesi deve includere i fattori di rischio tradizionali come l'età, la familiarità, le abitudini di vita – quali fumo o assunzione di alcolici – l'apporto nutrizionale di calcio e vitamina D, l'attività fisica, il numero e la severità di precedenti fratture da fragilità (vertebrali e non vertebrale), precedenti terapie con steroidi, malattie concomitanti e il rischio individuale di cadute. L'esame obiettivo deve includere un'accurata valutazione del dolore elicetabile alla palpazione della colonna vertebrale. L'altezza deve essere misurata ad ogni visita dal momento che circa due terzi delle fratture vertebrali non presentano sintomi clinici e la riduzione staturale può essere l'unico segno della presenza di fratture vertebrali. Molte fratture lievi o moderate, infatti, non sono state diagnosticate e trattate fino a quando la radiografia non è stata considerata la metodica migliore per l'identificazione della presenza della frattura.

Un altro aspetto fondamentale è la tempistica del follow up nei pazienti con fratture multiple. In generale la frequenza dovrebbe dipendere dal fatto che la patologia sia in progressione o dalla comparsa di nuovi sintomi suggestivi per la comparsa di ulteriori fratture. Pertanto, la radiografia standard è raccomandata quando c'è il sospetto di nuova frattura, indipendentemente dai valori di BMD, al fine di determinare il numero e la severità delle fratture. I dati dello studio ICARO dimostrano che un'inadeguata risposta clinica è presente in circa il 10% dei pazienti all'anno, confermando la necessità di porre maggiore attenzione all'identificazione delle fratture all'inizio della terapia e ai controlli successivi. In generale le terapie per l'osteoporosi riducono il rischio di frattura di circa il 30-65% a livello vertebrale e di altri siti scheletrici come il femore. La comprensione del quadro clinico, la formulazione della diagnosi ed un attento follow up sono di fondamentale importanza nei pazienti con osteoporosi severa al fine di definire la migliore terapia per il paziente.

TARGETING TREATMENT OF OSTEOPOROSIS BY FRACTURE RISK

John A. Kanis

WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK

The development of effective interventions for osteoporosis has had a significant impact on our ability to treat the disorder and decrease vertebral and non-vertebral fracture risk. A major problem that needs to be resolved is who best benefits from intervention, particularly in the absence of widespread screening policies with BMD. The resolution of the problem is to optimise fracture risk prediction which has been a major objective of the WHO Collaborating Centre at Sheffield. Risk factors for fractures have been identified from 12 prospective population-based cohorts comprising 250,000 person-years of observation with 3,500 osteoporotic fractures. Clinical risk factors that contribute to fracture risk independently of BMD include age, previous fragility fractures, a family history of fracture, rheumatoid arthritis, smoking, exercise, alcohol and the use of oral glucocorticoids. Their combined use with (or without) BMD enhances the sensitivity of fracture prediction without sacrificing specificity. The utility of the risk factors has been validated in the independent population-based cohorts of 230,000 individuals followed for 1.2 million person-years.

The ability to assess fracture risk from clinical risk factors permits intervention in men and women that is based not solely on BMD. Therefore, diagnostic thresholds for osteoporosis (based on BMD) differ from intervention thresholds. Because of the many techniques available for fracture risk assessment, the ten year probability of fracture is the desirable parameter to determine intervention thresholds. The setting of intervention thresholds is ultimately dependent on health economic considerations. When BMD is used as a test alone, an intervention threshold of -2.5 SD is cost-effective. In the presence of other independent risk factors less stringent criteria are appropriate so that intervention can be directed to individuals where hip fracture probability ranges from 2% to 10% (depending on age). These thresholds, derived from Sweden or the UK, require modification in different countries to take account of different costs and risks that vary markedly in different regions of the world.

CLINICAL UTILITY OF THE MARKERS OF BONE TURNOVER

Giovanni Luisetto¹, Luigi Moro²

¹ Department of Medical and Surgical Sciences, Division of Endocrinology, University of Padua, Italy

² Department of Biochemistry, Centre for the Study of Metabolic Bone Diseases, University of Trieste, Italy

Bone is continuously being turned over by the remodeling process. In the adult subject, once reached the skeletal maturity (25-30 years of age), there is a substantial equilibrium between bone resorption and formation. Such equilibrium lasts till menopause for women and till 50-60 years of age for men. After these ages there is a progressive prevalence of resorption on formation, with a substantial loss of bone mass. The assessment of markers of bone turnover allows us to monitor the physiological, pathological, and drug-induced changes of bone remodeling.

The assessment of markers of bone turnover is important for at least 3 reasons:

1. to assess the efficacy of a therapy more precociously than the measure of bone mineral density (BMD);
2. to identify patients with a greater fracture risk, independently of BMD;
3. to choose the more appropriate type of therapy for osteoporosis.

In fact, while once the therapy of osteoporosis was almost exclusively based on the inhibitors of bone turnover, currently, stimulators of bone formation are also available. When the rate of bone turnover is high, the inhibitors of bone resorption are the first choice drugs. On the contrary, when bone turnover is low, stimulators of bone formation should be firstly used.

UTILITÀ CLINICA DEI MARCATORI DI TURNOVER OSSEO

Giovanni Luisetto¹, Luigi Moro²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O. di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova

² Dipartimento di Biochimica, Centro per lo Studio delle Malattie Metaboliche dell'Osso, Università degli Studi di Trieste

L'osso è un tessuto in continuo rimodellamento. Nel soggetto adulto, una volta raggiunta la maturità scheletrica (25-30 anni), esiste un sostanziale equilibrio fra i processi di riassorbimento e quelli di osteoformazione. Tale equilibrio si mantiene fino alla menopausa per le donne e fino all'età di 50-60 anni per gli uomini, quando si assiste ad una progressiva prevalenza del riassorbimento sulla neoformazione, tale da determinare una più o meno veloce perdita di massa ossea. La determinazione di markers di riassorbimento e di neoformazione ossea consente di monitorare le variazioni fisiologiche, patologiche ed indotte da farmaci del rimodellamento osseo ed ha assunto negli ultimi anni particolare rilievo per tre motivi. I markers infatti:

1. consentono di monitorare l'efficacia di una terapia molto più precocemente di quanto non lo possa fare la misura della densità minerale ossea (BMD);
2. consentono di identificare, a parità di BMD, gli individui a maggior rischio di frattura. Infatti, la velocità del turnover osseo rappresenta, di per sé, un fattore di rischio, indipendente dalla BMD;
3. consentono di scegliere il tipo di terapia più appropriato per un determinato paziente.

Infatti, mentre un tempo la terapia dell'osteoporosi si basava esclusivamente sui farmaci antiassorbitori, attualmente abbiamo a disposizione anche farmaci in grado di stimolare la neoformazione ossea. Nel caso di turnover elevato, gli antiassorbitori, inibitori del turnover, rappresentano i farmaci di prima scelta, nel caso di basso turnover saranno molto probabilmente più efficaci i farmaci in grado di stimolare la formazione ossea.

DERANGEMENTS OF CALCIUM AND PHOSPHATE METABOLISM AND PREDICTORS OF MORTALITY IN CHRONIC KIDNEY DISEASES

Fabio Malberti

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

Cardiovascular mortality is significantly greater in chronic kidney disease (CKD) patients than in subjects with normal renal function. The cardiovascular risk increases linearly as renal function deteriorates until the glomerular filtration rate decrease approaches 15 ml/min. Thereafter, the cardiovascular death rate is 5-500 times higher than normal. Traditional risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking), frequently present in CKD patients, do not explain the huge risk excess associated with chronic renal failure. Non-traditional risk factors, specific to patients with uremia, such as anemia, hyperhomocysteinemia, inflammation, impaired nitric oxide synthesis due to accumulation of nitric oxide synthase inhibitors, all might contribute to cardiovascular damage. Recently, several clinical and epidemiologic studies have suggested an important role of the derangement of calcium and phosphate metabolism in the development of cardiovascular events. A strong association has been described between hyperphosphatemia, increased calcium x phosphate product and incident cardiovascular events in dialysis patients. Serum phosphate levels > 6.5 mg/dl are associated with an increased risk of death of 20-40% compared to levels of 4.5-5.5 mg/dl. Similarly, calcium x phosphate products > 72 mg/dl² are associated with an increased risk of death of about 40% compared to levels of 42-52 mg/dl². The use of phosphate binders is generally required to control hyperphosphatemia in dialysis patients. Calcium salts (carbonate, acetate) were the preferred phosphate binders in the last decade. However, recent studies have shown that their use is associated with development and worsening of vascular calcifications. On the contrary, the use of sevelamer, a calcium- and aluminum-free phosphate binder, prevents or delays the progression of vascular calcifications in dialysis patients. However, other factors, besides phosphorus and calcium, have been documented to play a role in the development of vascular calcifications in uremic patients, such as the decrease of some inhibitors of the mineralization. Fetuin-A, a circulating glycoprotein able to inhibit calcium phosphate mineral precipitation, is significantly lower in dialysis patients compared to healthy controls. Serum fetuin-A levels are inversely correlated to C-reactive protein levels. Thus, the reduction of serum fetuin-A levels might be one of the mechanisms involved in the pathogenesis of inflammation-induced vascular calcifications.

MODIFICAZIONI DEL METABOLISMO MINERALE E FATTORI PREDITTIVI DI MORTALITÀ NELLE NEFROPATIE CRONICHE

Fabio Malberti

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

I pazienti in trattamento dialitico hanno morbilità e mortalità cardiovascolare molto maggiori rispetto ai controlli con funzione renale normale. Nei pazienti dializzati la mortalità per cause cardiovascolari è maggiore di quanto si potrebbe predire considerando quei fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'ipercolesterolemia, che sono spesso presenti nell'uremico. Le calcificazioni vascolari sono molto più frequenti e compaiono più precocemente nei dializzati rispetto alla popolazione generale sana o con coronaropatia ma con funzione renale normale. I motivi per questa elevata incidenza di calcificazioni vascolari nei dializzati sono molti: oltre ai tradizionali fattori di rischio, il paziente uremico ha fattori di rischio peculiari, quali l'iperomocisteinemia e le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico. Numerosi studi hanno documentato l'associazione tra le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, le calcificazioni dei tessuti molli, le calcificazioni vascolari e la mortalità nei dializzati. È stata infatti dimostrato da studi su grosse casistiche che esiste una correlazione tra livelli di fosforemia e mortalità: i pazienti con fosforemia tra 6,6 e 7,8 mg/dl hanno, a parità di altre condizioni di rischio, un rischio di morte superiore del 18% rispetto ai pazienti con fosforemia di 4,5-5,5 mg/dl; il rischio aumenta al 39% se la fosforemia è > 7,8 mg/dl. Un prodotto CaxP > 72 mg/dl si associa a un rischio di morte del 34% maggiore rispetto a quello di pazienti con prodotto CaxP tra 42 e 52 mg/dl. Nei pazienti con calcificazioni coronariche all'*electron beam computer tomography* sono stati documentati livelli più elevati di fosforemia, di prodotto calciofosforo e uso di dosi più elevate di calcio carbonato rispetto ai pazienti che non avevano calcificazioni coronariche. Altri studi hanno evidenziato l'importanza del carico di calcio, con la dialisi o con l'uso di chelanti del fosforo, più che dei livelli plasmatici di calcemia e fosforemia nello sviluppo di calcificazioni vascolari. Recentemente, è emerso il ruolo di alcuni fattori inibitori della mineralizzazione nella patogenesi delle calcificazioni vascolari. Alcune proteine normalmente presenti a livello osseo, quali la MGP (matrix GLA-protein), il PTH-related peptide, l'osteopontina, l'osteocalcina, sono state riscontrate nelle pareti arteriose calcifiche. La MGP è un potente inibitore della mineralizzazione: i topi che presentano mutazioni del gene che codifica MGP sviluppano estese calcificazioni arteriose. Un altro potente inibitore, in grado di prevenire la deposizione di calcio nei tessuti molli in presenza di un ambiente sovrassaturo, è la fetuina, i cui livelli plasmatici sono risultati ridotti nei pazienti in dialisi con calcificazioni vascolari.

ENDOCRINE OSTEOPOROSI

Claudio Marcocci

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università degli Studi di Pisa, Italy*

The most common endocrine disorders that causes bone loss include primary hyperparathyroidism (PHPT) and hyperthyroidism. Both conditions are more common in elderly women than in young women.

PHPT has been shown to be associated with significant bone loss at cortical sites, such as forearm and hip, but also causes trabecular bone loss in a subset of women with this disease. Excessive production of PTH causes increases bone resorption and turnover in addition to hypercalcemia. An increased risk of fracture has been reported in patients with PHPT. After treatment of hyperparathyroidism, vertebral mass improves significantly.

Graves' disease and other causes of hyperparathyroidism have been associated with fracture and bone loss, especially at sites of cortical bone. The etiology of this bone loss is caused by an increased in bone resorption. Correction of thyroid hyperfunction is followed by an improvement of bone mass. The question of whether thyroid hormone therapy causes bone loss has been the object of several investigations. Available data indicate that in premenopausal women and men thyroxine suppressive therapy has no relevant effects on bone mass; on the other hand this treatment is associated with bone loss in postmenopausal women.

Other endocrine disorders that can cause secondary bone loss are conditions that lead to hypogonadism (such as hyperprolactinemia, female athlete triad, etc.), achromegaly, Cushing syndrome, eating disorders (anorexia and bulimia if associated with low body mass index), and type 1 diabetes. Vitamin D insufficiency and deficiency are common causes of low bone mass, with a reported prevalence of 16-50% in women presenting with low BMD or fractures.

OSTEOPOROSI ENDOCRINE

Claudio Marcocci

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università degli Studi di Pisa*

L'iperparatiroidismo primario e l'ipertiroidismo sono i disordini endocrini più comuni che causano perdita di massa ossea. Ambedue queste condizioni sono più frequenti nelle donne, ed in particolare nell'età postmenopausale.

L'iperparatiroidismo primario causa perdita di massa ossea soprattutto nelle sedi più ricche di osso corticale, quali l'avambraccio ed il femore, ma è stata documentata un effetto anche a livello della colonna lombare, sede ricca di osso trabecolare. Gli aumentati livelli di paratormone circolante causano un aumento del riassorbimento e del turnover osseo ed ipercalcemia. Nei pazienti con iperparatiroidismo primario è stato inoltre dimostrato un aumentato rischio di frattura. L'intervento di paratiroidectomia determina una correzione dello stato di aumentato turnover osseo e si associa ad un progressivo recupero della massa ossea soprattutto a livello lombare.

Il morbo di Basedow e le altre condizioni causa di ipertiroidismo determinano una perdita di massa ossea, prevalentemente a carico dell'osso trabecolare, e sono associate ad aumentato rischio di frattura. La perdita di massa ossea è prevalentemente dovuta ad un aumento dei fenomeni di riassorbimento. La normalizzazione della funzione tiroidea determina un recupero di massa ossea. Il problema del possibile effetto osteopenizzante della terapia con ormoni tiroidei è stato oggetto di molti studi. I dati disponibili indicano che nelle donne in età premenopausale e negli uomini la terapia con tiroxina in dosi soppressive non ha rilevanti effetti sulla massa ossea; al contrario questo trattamento è associato ad una perdita di massa ossea nelle donne in età postmenopausale.

Altre patologie endocrine che causano osteoporosi sono quelle che determinano ipogonadismo (iperprolattinemia, eccessivo esercizio fisico nella donna, ecc.), acromegalia, sindrome di Cushing, disordini della condotta alimentare (anoressia e bulimia, se associata con basso indice di massa corporea) ed il diabete di tipo 1. L'insufficienza e la deficienza di vitamina D sono comuni cause di ridotta massa ossea, con una prevalenza stimata variabile dal 16 al 50% delle donne che hanno una bassa massa ossea o fratture.

MOLECULAR DIAGNOSIS OF THE METABOLIC BONE DISEASES

Laura Masi, Silvia Migliaccio

Department of Internal Medicine, University of Florence, Italy

Bone, a specialized and mineralized connective tissue, makes up, with cartilage, the skeletal system, which serves three main functions: A mechanical function as support and site of muscle attachment for locomotion; a protective function for vital organs and bone marrow; and finally a metabolic function as a reserve of calcium and phosphate used for the maintenance of serum homeostasis, which is essential to life. Two types of bones are found in the skeleton: Cortical and trabecular bone which are made up of the same cells and the same matrix elements, but there are structural and functional differences. The genetic factors play a pivotal role in bone modeling and remodeling and several metabolic bone diseases have a genetic origin. The most common metabolic bone disease is represented by the osteoporosis a multifactorial disorder of reduced bone mass. The disorder in its most common form is generalized, affecting the elderly, both sexes, and all racial groups. Multiple environmental factors are involved in the pathogenesis. Genes also play a major role as reflected by heritability of many components of bone strength. The common form of osteoporosis is generally considered to be a polygenic disorder arising from the interaction of common polymorphic alleles at quantitative trait loci, with multiple environmental factors. Identification of susceptibility genes for osteoporosis is one of several important approaches toward the long-term goal of understanding the molecular biology of the normal variation in bone strength and how it may be modified to prevent osteoporosis. Osteogenesis imperfecta (OI), also known as Brittle Bone Disease, is a heritable disorder of connective tissue. Its hallmark feature is bone fragility, with a tendency to fracture from minimal trauma or from the work of bearing weight against gravity. In the more severe forms of the disorder, the bones are deformed as well as fragile. Affected persons also exhibit an array of associated features, including short stature, macrocephaly, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, hearing loss and neurological and pulmonary complications. There is no preferential distribution of osteogenesis imperfecta by gender, race, or ethnic group. The majority of people with OI have a mutation in one of the two genes (COL1A1 or COL1A2) encoding type I collagen. Diagnosis is primarily based on clinical evidence and negative molecular or biochemical tests do not exclude the disease. A positive test does, however, indicate a strong likelihood that child who has OI. Rickets is a disorder characterized by weakness, bone pain, bone defor-

DIAGNOSTICA MOLECOLARE DELLE MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO

Laura Masi, Silvia Migliaccio

*Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Firenze*

L'osso è un tessuto costituito da una componente connettivale mineralizzata che, insieme con il tessuto cartilagineo, costituisce lo scheletro importante per tre funzioni principali: una funzione meccanica di supporto e d'attacco dei muscoli, una funzione di protezione per gli organi ed il midollo ed infine una funzione metabolica di riserva di calcio e fosfato. Due tipi di tessuto osseo sono presenti nel nostro organismo: tessuto trabecolare e corticale. Essi sono formati dalle stesse cellule e matrice ma differiscono nella loro struttura e funzione. I fattori genetici giocano un ruolo importante nei processi di modellamento e rimodellamento osseo e numerose malattie metaboliche dello scheletro hanno un'origine genetica.

Il disordine metabolico più frequente è rappresentato dall'osteoporosi, caratterizzata da una riduzione della massa ossea. Tale disordine interessa per lo più i soggetti anziani di entrambi i sessi e di tutte le razze. Numerosi fattori ambientali sono coinvolti nella patogenesi di tale malattia. Anche i fattori genetici giocano un ruolo importante nella determinazione della massa ossea e della sua forza. L'osteoporosi tuttavia è considerata una malattia poligenetica risultante dall'interazione di geni polimorfi e fattori ambientali.

L'*Osteogenesis Imperfecta* (OI), anche conosciuta come malattia delle ossa fragili, è un disordine ereditario del tessuto connettivo. È caratterizzata da fragilità ossea con tendenza alle fratture per traumi minimi. Nelle forme più severe le ossa sono deformate e fragili. Altri segni associati all'OI sono la macrocefalia, le sclere blu, la *dentinogenesis imperfecta*, la riduzione dell'udito e le complicanze neurologiche e polmonari. La maggior parte dei soggetti affetti da OI hanno mutazioni di geni codificanti le catene del collagene di tipo I (COL1A1 o COL1A2). La diagnosi di malattia è prevalentemente clinica e l'assenza di mutazioni o d'alterazioni biochimiche non la esclude. Tuttavia, un test genetico positivo indica una forte possibilità di malattia.

Un'altra patologia metabolica dell'osso è rappresentata dal rachitismo. È caratterizzato da stanchezza, dolore osseo, deformità scheletriche e fratture. Le ossa più coinvolte sono quelle a crescita più rapida. Alcune forme di rachitismo sono di origine genetica. I bambini affetti da tali forme appaiono normali alla nascita poiché i livelli di calcio e fosforo sono mantenuti nella norma dal trasporto placentare. In tali pazienti i segni di malattia insorgono intorno ai due anni di età. Fra queste forme dobbiamo ricordare il rachitismo da deficit di vitamina D

mity and fracture. The most rapidly growing bones show the most striking abnormalities. Some of the rickets are due to genetic disorders. Children with hereditary disorders of vitamin D action will appear normal at birth as calcium and phosphorous levels in fetal plasma are sustained by placental transport from maternal plasma that is not regulated by the fetal vitamin D system. These children usually develop the characteristic features of rickets within the first 2 years of life. Pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) is caused by loss-of function mutations in *CYP1 α* gene encoding the 1α hydroxylase and it is an autosomal recessive disease. Rickets caused by inactivating mutations of the gene encoding the vitamin D receptor (VDR) lead to resistance to the biologic effects of calcitriol (vitamin D-resistant rickets) an autosomal recessive disorder. The mutated VDR may be unable to bind calcitriol because decreased receptor number or affinity for ligand. The X-linked hypophosphatemic rickets (XHR) is an X-linked dominant disorder that is expressed in both affected hemizygous males and heterozygous females. XHR has been linked to loss-of-function mutation in *PHEX*, a gene encoding a phosphatonin together with Autosomal Dominant Hypophosphatemic Ricket (ADHR), which is due to a mutation of the gene encoding the phosphatonin *FGF23*. In addition, inactivating mutations in *CLCN5* encoding a voltage-gated renal chloride channel lead to an other form of X-linked recessive hypophosphatemic ricket. All these rickets are characterized by hypophosphoremia and hyperphosphaturia and have inappropriately normal serum concentrations of calcitriol. Increase bone density may be the consequence of disorders leading to decrease in bone resorption (osteopetrosis). Patients with osteopetrosis have short stature, recurrent fractures, variable compromise or cranial nerve function and dental development and anemia. The genetic defects have been identified in the genes encoding the carbonic anhydrase II that leads to an autosomal recessive disease and the gene *TCIRG1* encoding a protein that is a subunit of the osteoclast's vacuolar proton pump.

In conclusion, drawing on the fruits of the human genome project, it is likely that in the next decade the genetic mutations responsible for most of the inborn errors of mineral and skeletal homeostasis will be identified. It is hoped that these data will enable the design of therapeutic agents. The genetic markers could be used to help target preventative therapies to those individuals who are at risk of fracture. Finally, another use of genetic profiling would be to distinguish treatment responders from non-responders and to identify patients who might be at risk of developing unwanted side effects.

(*Pseudovitamin D-Deficiency Rickets*, PDDR), causato dalla mancata funzionalità dell'enzima 1α -idrossilasi conseguente a mutazioni del gene *CYP1 α* . Tale malattia è trasmessa con carattere autosomico recessivo. Le mutazioni del gene codificante il recettore per la vitamina D (VDR) sono responsabili di una forma di rachitismo vitamina D resistente. In tali casi infatti, la ridotta affinità recettoriale o il ridotto numero di recettori VDR rende il soggetto resistente all'azione del calcitriolo. Ci sono forme di rachitismo legate a mutazioni di molecole indicate come fosfatonine. Fra questi il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (*X-linked hypophosphatemic rickets*, XHR), conseguente a mutazioni del gene codificante *PHEX*, e il rachitismo autosomico ipofosfatemico dominante (*Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets*, ADHR), dovuto a mutazioni del gene codificante il fattore *FGF23*. Inoltre, mutazioni del gene codificante una proteina del canale al cloro (*CLCN5*) determina lo stesso quadro. Tutte queste forme di rachitismo sono caratterizzate da ipofosforemia, iperfosfaturia e inappropriati livelli serici di calcitriolo.

Ci sono poi patologie caratterizzate da un'elevata massa ossea conseguente ad una ridotta attività delle cellule osteoclastiche (osteopetrosi). Pazienti con osteopetrosi sono caratterizzati da bassa statura, fratture ricorrenti, compromissione dei nervi faciali, alterazione dello sviluppo dentale e anemia. Il difetto genetico causa di tale malattia è rappresentato da mutazioni che possono interessare il gene codificante l'anidrasi carbonica II o il gene *TCIRG1*, codificante una proteina subunità della pompa protonica osteoclastica.

In conclusione, è verosimile che negli anni futuri saranno evidenziati i geni responsabili della maggior parte dei disordini metabolici dello scheletro. Tali progressi saranno utili per nuovi approcci terapeutici e per rendere la terapia più individuale possibile.

EXTRAOSSEOUS MINERALIZATION IN UREMIA

Sandro Mazzaferro

University "La Sapienza" of Rome

Ectopic calcifications are frequently observed in chronic renal failure, as a result of calcium containing crystal deposition. According to composition, crystals can be amorphous (found in visceral sites and composed of Ca, P and Mg) or of hydroxyapatite (in soft tissues, lung, heart, kidney and composed of pure Ca and P). Once considered an unavoidable, trivial, side effect of chronic renal insufficiency favoured by the derangements of divalent ions typical of uremia, they are now a renowned factor of increased morbidity and mortality in these patients. In particular the negative clinical impact of vascular calcifications has been highlighted by the introduction of sophisticated techniques for the assessment of Ca content in coronary vessels. Accordingly research efforts are now directed toward understanding the pathogenetic mechanisms of this disease in order to implement preventive or curative treatments. Calcium in vessels can be unravelled as intimal or medial deposits, the former mainly linked to atherosclerosis, the latter, also known as Monckeberg sclerosis and recognized as a degenerative process typical of ageing, diabetes or uremia. A vascular calcification process described only in uremia is calciphylaxis, characterized by the association with necrotic skin lesions and significant morbidity and mortality.

Atheromas plaque calcification is subendotelial and follows lipid deposition. Typically focal, is especially favoured by dyslipidemia, diabetes and also ageing, but local inflammation represents a relevant progressive factor. Chronic renal failure is a condition of accelerated atherosclerosis with increased rate of calcification.

Monckeberg sclerosis is a pathologic process of the tunica media, involving, with a diffuse pattern, middle and small vessels. Once thought to be a passive process resulting from critically increased values of CaxP product it is now recognized as a true ossification-like phenomenon. In fact hyperphosphatemia is capable of inducing an "osteogenic" genetic program in vascular smooth muscle cells. Following this differentiation, these cells transform into osteoblast-like cells secreting proteins typical of bone. Besides calcium and phosphate, also local or systemic concentrations of special proteins with calcification inhibition properties are accepted to be relevant for the final calcification to occur. Among the several advocated inhibitory substances, the most frequently certified are fetuin, osteoprotegerin, matrix gla protein and pyrophosphates. Serum levels of Fetuin, for example, have been reported to be significantly reduced and associated with calcification and mortality in uremic patients.

MINERALIZZAZIONE EXTRAOSSEA NEL PAZIENTE UREMICO

Sandro Mazzaferro

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma

Le calcificazioni ectopiche che si osservano con elevata frequenza nei soggetti nefropatici sono il risultato della deposizione tissutale di Ca e P. Possono essere suddivise in viscerali (tessuti molli, polmone, cuore, rene), costituite da cristalli amorfi di Ca, P e Mg, ed extraviscerali (vascolari, valvolari, articolari, oculari), costituite da cristalli di idrossiapatite. La presenza di queste calcificazioni è stata ritenuta per molti anni quasi un inevitabile effetto collaterale della insufficienza renale cronica, favorito dalla presenza costante o intermittente di ipercalcemia e/o iperfosforemia, associate o meno all'uso di vitamina D e/o ad altre alterazioni metaboliche favorevoli. Negli ultimi anni la valutazione clinica delle calcificazioni è cambiata soprattutto per la evidenza della loro associazione con aumentata morbilità e mortalità. Le calcificazioni più frequenti e clinicamente più rilevanti sono quelle vascolari che possono essere suddivise in tre diverse categorie: le calcificazioni della placca aterosclerotica, le calcificazioni della tunica media (tipo Monckeberg) e la calcifilassi. Le prime due condizioni sono frequenti anche nella popolazione generale e sono per lo più legate all'invecchiamento, alla dislipidemia ed al diabete; l'ultima è esclusiva della uremia.

La calcificazione della placca aterosclerotica avviene a livello della tunica intima vascolare, in sede subendoteliale, in corrispondenza della deposizione lipidica. Tipicamente "focale", è favorita da diverse condizioni patologiche (dislipidemia, diabete, ecc.) e dall'invecchiamento. Si tratta non di una semplice "insudazione" lipidica subintimale, ma di un complesso processo infiammatorio locale, favorito dalle condizioni di cronica microinfiammazione (quali insufficienza renale e diabete). La insufficienza renale è considerata una condizione clinica di accelerata aterosclerosi, con più frequente calcificazione delle lesioni. La calcificazione della tunica media, tipica dell'invecchiamento, del diabete e della insufficienza renale, interessa vasi di medio e piccolo calibro, è diffusa ed è responsabile di aumento della pressione di pulsazione e di stenosi vasale. Anch'essa non è il risultato della semplice deposizione tissutale di soluti (principalmente Ca e P) presenti in eccesso nel sangue circolante e quindi nell'interstizio, ma l'effetto di un processo metabolico in tutto simile a quello che normalmente avviene a livello osseo. Infatti, a livello dei vasi calcificati è stata dimostrata la presenza di numerose proteine tipiche del tessuto osseo (osteocalcina, fosfatasi alcalina, osteopontina, *matrix Gla protein*, osteonectina, ecc.). Inoltre è stato dimostrato che queste proteine sono prodotte da elementi cellulari derivati dalla sdifferenziazione in situ

Calciophylaxis is a unique skin lesion characterized by diffuse obstruction of calcified arterioles with secondary skin necrosis and ulceration, associated with significant mortality.

Understanding the complex pathogenetic mechanisms of vascular calcification and recognising the potential diagnostic role of circulating proteins is the ongoing challenge for clinicians.

delle normali cellule muscolari lisce presenti nella tunica media. Le cellule così trasformate produrrebbero un interstizio vasale favorevole alla calcificazione. L'esatto meccanismo della calcificazione ancora non è chiarito, ma la clonazione di animali che producono o meno alcune delle proteine ossee coinvolte hanno confermato il ruolo patogenetico fondamentale della produzione in loco di tali proteine. Dal punto di vista fisiopatologico alcune di queste proteine della matrice ossea hanno un effetto favorente, mentre altre hanno un effetto inibitorio sulla calcificazione; è pertanto ipotizzabile che questa si realizzi quando si produce uno sbilanciamento in favore dei fattori pro-calcificanti. In proposito il fosforo sembra svolgere un ruolo assai importante poiché l'iperfosforemia è risultata capace di stimolare la trasformazione in senso osteoblastico delle cellule muscolari lisce della tunica media e di favorire la produzione di proteine osteogeniche. Oltre alla fosforemia, altre sostanze che sembrano particolarmente coinvolte sono l'osteoprotegerina, la fetuina, la *matrix GLA protein* ed i pirofosfati.

La calcifilassi è una lesione esclusiva della insufficienza renale nella quale è possibile distinguere una lesione primaria a lenta evoluzione, caratterizzata dalla calcificazione della tunica media vascolare, ispessimento dello strato e restringimento luminale ed una lesione secondaria ad esordio acuto, con necrosi cutanea e del sottocute. Questo ultimo processo può avere vari fattori scatenanti (compressione, ipotensione, ecc.). Il quadro clinico eclatante, necrotico, della calcifilassi potrebbe, secondo alcuni autori, essere preceduto dalla formazione sottocutanea di calcificazioni in assenza di ulcere. Questa fase precoce potrebbe essere più sensibile alla terapia. La dimostrazione della presenza di proteine ossee anche a livello delle lesioni della calcifilassi suggerisce un meccanismo analogo alle altre calcificazioni vascolari.

È ipotizzabile che le numerose sostanze coinvolte nel processo di calcificazione possano presto diventare potenziali markers di uso clinico, utili ad individuare i soggetti a maggiore rischio di sviluppo di queste complicanze temibili dell'uremia.

PREVENTION OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN YOUNG PEOPLE

Giovanni Minisola¹, Luigi Di Matteo²

¹ Rheumatology Unit, "San Camillo" High Specialization Hospital, Rome

² Rheumatology Unit, "Spirito Santo" Hospital, Pescara

Summary

The adverse effects of glucocorticoids on bone are well-known and well-documented also in young subjects, in adolescents and children. Prevention is based on general measures, mainly referring to lifestyle and behavioral measures, as well as on pharmacological treatment. Both alendronate and risedronate are recommended for prevention of bone loss, although considering the fact that controlled clinical studies on young subjects and data regarding their use in pregnant women are lacking. The establishment of guidelines on the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in young people is advisable.

KEY WORDS: prevention, osteoporosis, glucocorticoids, bisphosphonates.

Introduction

Bone formation and resorption occur naturally throughout a lifetime as continuous processes; during adolescence, though, bone formation prevails over resorption, causing a higher bone mass accretion than in all the other periods of life.

Glucocorticoids (GC) strongly influence bone metabolism, and its negative effects manifest in young people and children also, jeopardizing the bone mass normally accrued in a period of great physical activity.

Some of the effects of GC are the following: osteoblast and osteocyte apoptosis, sex hormone level decrease and increase in bone resorption. The effects of GC on bone are devastating, the more the further away from optimal levels be the peak bone mass accrued during puberty (1).

General measures

The first choice for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is timely and appropriate treatment of the underlying disease.

The diet regimen and behavioral measures for this kind of secondary osteoporosis remain the same as those used for the prevention of primary osteoporosis; a calcium-rich diet (1.2-1.5 g/die), reduction of periods of immobilization and physical activity compatible with the disease.

Other general measures are: informing patients about

PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI NEL GIOVANE

Giovanni Minisola¹, Luigi Di Matteo²

¹ Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma

² Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Presidio Ospedaliero "Spirito Santo", Pescara

Riassunto

Gli effetti avversi dei glucocorticoidi sull'osso sono ben noti e documentati anche nei soggetti giovani, negli adolescenti e nei bambini. La prevenzione fonda su misure generali, con particolare riferimento allo stile di vita, e sul trattamento farmacologico. L'alendronato e il risedronato rappresentano i possibili farmaci di riferimento, sia pure con le riserve che nascono dalla mancanza di studi clinici controllati nei soggetti giovani e dalla scarsità di dati sul loro impiego in gravidanza. È auspicabile l'emanazione di linee guida sulla prevenzione dell'osteoporosi steroidea nei giovani.

PAROLE CHIAVE: prevenzione, osteoporosi, glucocorticoidi, bisfosfonati.

Introduzione

La formazione e il riassorbimento ossei sono processi che si svolgono continuamente nel corso della vita ma che, durante l'età adolescenziale, vedono una prevalenza del momento formativo rispetto a quello riassorbitivo, con il risultato di un accrescimento della massa ossea maggiore rispetto agli altri momenti della vita.

I glucocorticoidi (GC) influenzano pesantemente il metabolismo osseo e gli effetti deleteri si manifestano anche nella popolazione infantile e giovanile, compromettendo il regolare accrescimento della massa ossea in un momento di particolare attività.

Tra le azioni svolte dai GC figurano l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti, la diminuzione dei livelli di ormoni sessuali e l'aumento del riassorbimento osseo. Gli effetti sull'osso indotti dai GC risultano tanto più devastanti quanto più distante dai livelli ottimali è il picco di massa ossea raggiunto durante la pubertà (1).

Provvedimenti generali

Il primo approccio alla prevenzione dell'osteoporosi indotta da steroidi (GIO) consiste nel trattamento tempestivo e appropriato della malattia di base.

In questa forma di osteoporosi secondaria mantengono invariata la loro validità, rispetto alla prevenzione dell'osteoporosi primaria, le misure di ordine alimentare e comportamentale; tra le prime una dieta ricca di calcio (1.2-1.5 g/die), tra le seconde la contrazione dei periodi di

osteoporosis and making them aware of complications that are possible; eventual dosage level of vitamin D; monitoring blood calcium levels and calciuria; correcting lack of sex hormones and low BMI ($< 19 \text{ kg/m}^2$); reducing daily sodium intake ($\leq 2 \text{ g/die}$); abstaining from smoke and alcohol; and limiting the use of other drugs that affect bone health (2).

For what concerns the prevention of GIO in young people, there are very few studies on the matter, and they mainly regard general rules on drug treatment, as the minimum efficacious dose, preferably taken once a day in the morning, administered for relatively short periods of time, as well as alternative ways of taking these drugs (by topical, intra-articular, intravenous bolus injections). It seems that taking these drugs every other day doesn't particularly help bone protection.

Pharmacological options

Pharmacological options for prevention of GIO include calcium and vitamin D supplementation, hormone replacement therapy, calcitonin and bisphosphonates (BPS) (3).

There aren't many reports on the efficaciousness and safety of traditional pharmacological agents on younger subjects.

An open-label, multicenter, observational study has evaluated safety and effectiveness of alendronate in adolescents affected by rheumatic diseases receiving chronic steroid therapy; this study has demonstrated how this drug, given daily at a dose of 5 to 10 mg, depending on body weight, is capable of substantially increasing bone mass (4).

A report regarding an eighteen-year-old treated with high doses of GC for a long period of time, showed how calcium and vitamin D were insufficient for prevention and treatment purposes, while the use of BPS revealed to be effective (5).

Alendronate has been successfully used in a group of 42 adolescents affected by Duchenne muscular dystrophy exposed to steroids for an average period of 2.6 years (6).

Risedronate was demonstrated to be effective when used to treat osteoporosis associated with anorexia nervosa in a group of 10 women (average age of group being 28.6 years) (7).

A recent publication on an epidemiologic survey concerning the 1996-2001 period has analyzed the attitude of patients regarding prevention of GIO; this analysis was carried out on 3,125 Americans, treated with $\geq 7.5 \text{ mg}$ prednisone daily, for a period of over six months, also including individuals (30%) who were under the age of 49 years (3). This analysis demonstrated how subjects of both sexes in the age range of 18 to 49 years undergo bone mass measurement, on an average, less frequently than older subjects (6 vs. 14.5%). In regards

immobilizzazione e la promozione di un'attività fisica compatibile con la malattia di base.

Tra le misure di ordine generale figurano anche la sensibilizzazione dei pazienti nei confronti dell'osteoporosi e delle sue complicanze, l'eventuale dosaggio della vitamina D e il controllo della calcemia e della calciuria, la correzione di deficit ormonali sessuali e di un basso BMI ($< 19 \text{ kg/m}^2$), la riduzione dell'apporto giornaliero di sodio ($\leq 2 \text{ g/die}$), l'astensione dal fumo e dall'alcol e la limitazione dell'impiego di altri farmaci osteopenizzanti (2).

Circa la prevenzione della GIO nei giovani, la letteratura disponibile è scarsa e fa comunque riferimento a norme di somministrazione generali, quali l'impiego della dose minima efficace, preferibilmente in unica somministrazione mattutina, trattamenti non prolungati, vie di somministrazione alternative (topica, intra-articolare, in boli endovenosi). Quanto alla somministrazione a giorni alterni, non sembra che tale modalità risulti particolarmente vantaggiosa per la protezione dell'osso.

Opzioni farmacologiche

Le opzioni farmacologiche per prevenire la GIO prevedono la supplementazione di calcio e vitamina D, la terapia ormonale sostitutiva, la calcitonina e i bisfosfonati (BPS) (3).

Non sono molte le segnalazioni circa l'efficacia e la sicurezza degli agenti farmacologici tradizionali nei soggetti più giovani.

In uno studio aperto, multicentrico, osservazionale è stata valutata la sicurezza e l'efficacia di alendronato in adolescenti affetti da malattie reumatiche in trattamento cronico steroideo; lo studio ha dimostrato che il farmaco, somministrato a dosi giornaliere variabili tra 5 e 10 mg a seconda del peso corporeo, è in grado di determinare sostanziali aumenti della massa ossea (4).

In una segnalazione relativa a un giovane di 18 anni trattato a lungo con dosi elevate di GC, la prevenzione con calcio e vitamina D si è rivelata insoddisfacente, risultando invece efficace l'impiego di BPS (5).

L'alendronato è stato impiegato con successo in un gruppo di 42 adolescenti con distrofia muscolare di Duchenne esposti a steroidi per un periodo medio di 2.6 anni (6).

Il risedronato si è rivelato efficace quando impiegato per il trattamento dell'osteoporosi associata ad anoressia nervosa in un gruppo di 10 donne con età media di 28.6 anni (7).

Una recente pubblicazione su una rilevazione epidemiologica relativa al periodo 1996-2001 ha verificato l'atteggiamento dei pazienti nei confronti della prevenzione della GIO in una popolazione di 3.125 soggetti statunitensi trattati per più di sei mesi con dosi giornaliere di prednisone $\geq 7.5 \text{ mg}$, comprendente anche individui (30%) di età inferiore a 49 anni (3). Questo studio ha dimostrato che i soggetti di ambo i sessi di età compresa

to the use of anti-osteoporosis drugs, this was more frequent (50%) in women over 50 years of age, compared to younger women and men. The type of anti-osteoporosis drugs used differed depending on age and sex: women in the age range of 18 to 49 mostly used replacement therapy, while men in the same age range used BPS.

Hormone replacement therapy can also be used in young people undergoing long-term steroid therapy; apart from the available guidelines, this results also from trials in premenopausal women affected by systemic lupus erythematosus and treated with estroprogestin as well as from trials in men affected by various pathologies treated with testosterone (8, 9). Hormone replacement therapy requires severe supervision regarding safety; patients given this kind of treatment must undergo a careful preliminary examination to evaluate and consider eventual risks and benefits.

Even though vitamin D is certainly less effective than BPS in the treatment of GIO, its use must always be considered, given as a sole treatment or associated with calcium or antiresorptive agents. It has been demonstrated that calcitriol, an active metabolite of vitamin D, associated with calcium, increases BMD in premenopausal women affected by systemic lupus erythematosus (10). On the other hand, it seems that vitamin D has more favorable effects on BMD than on reducing fracture risks.

Traditionally BPS are used for prevention of GIO in adults; according to the Italian law, the use of two of these BPS, alendronate and risedronate, is allowed in both primary and secondary prevention, although some limitations are set.

The reason why BPS are used regards their capability of interfering with key pathologic events of GIO, thus favoring osteoclast apoptosis and preventing osteoblast and osteocyte apoptosis.

Nonetheless, there aren't any large scale controlled studies on young subjects, and the analysis conducted on subgroups of younger subjects, which are part of larger trials, doesn't allow for any definitive evaluation.

Strategies for the prevention of GIO in young subjects are still far from being definite, and so is the role played by the duration of steroid treatment as well as the one played by the cumulative and maximum doses to be given. Moreover, the interval between the different densitometric measurements has not been defined yet, nor has the duration of the eventual BPS treatment.

In regards to the use of BPS in young and fertile women, it must be recalled that there aren't any adequate data regarding its use during pregnancy, even though tests carried out on animals haven't shown any direct harmful effects with respect to pregnancy, embryo-fetal and postnatal development. Moreover, it's important to keep the long skeletal half-life of BPS into account, as well as the fact that, according to tests on rats, some of them pass through the placenta and reach the fetus.

tra 18 e 49 anni ricorrono mediamente alla misurazione della massa ossea meno frequentemente di quanto non facciano i soggetti più anziani (6 vs 14.5%). Per quanto attiene all'impiego di farmaci antiosteoporotici, questo era più frequente (50%) nelle donne ultracinquantenni rispetto a quelle di età inferiore e agli uomini. Il tipo di farmaco antiosteoporotico era differente a seconda dell'età e del sesso: nelle donne di età compresa tra 18 e 49 anni prevaleva il ricorso alla terapia sostitutiva, mentre gli uomini della stessa fascia di età impiegavano BPS.

La terapia ormonale sostitutiva può trovare impiego anche nella popolazione giovanile sottoposta a terapia steroidea protratta; depongono in tal senso non solo le linee guida disponibili ma anche esperienze in donne in età premenopausale affette da lupus eritematoso sistemico trattate con estroprogestinici e in uomini affetti da patologie di vario tipo trattati con testosterone (8, 9). Il ricorso alla terapia ormonale sostitutiva obbliga a una severa sorveglianza in rapporto al profilo di sicurezza connesso a questa forma di trattamento i cui candidati devono essere sottoposti a un attento esame preliminare finalizzato a valutare e bilanciare rischi e benefici.

Anche se l'efficacia della vitamina D è sicuramente inferiore a quella dei BPS nel trattamento della GIO, il suo impiego deve essere sempre considerato, sia isolatamente sia in associazione al calcio o ad agenti antiriasorbitivi. Il calcitriolo, metabolita attivo della vitamina D, associato a calcio ha dimostrato di incrementare la BMD in donne in premenopausa affette da lupus eritematoso sistemico (10). Sembra, tuttavia, che l'effetto favorevole della vitamina D si eserciti più sulla BMD che sulla riduzione del rischio di frattura.

Classicamente, la prevenzione della GIO nella popolazione adulta viene effettuata con i BPS, due dei quali, alendronato e risedronato, secondo la legislazione italiana vigente sono ammessi in prevenzione primaria e secondaria, sia pure con alcune limitazioni. Il razionale per l'impiego dei BPS risiede nella loro capacità di interferire con eventi patogenetici cruciali della GIO, favorendo l'apoptosi degli osteoclasti e prevenendo quella degli osteoblasti e degli osteociti. Tuttavia, non esistono studi controllati su larga scala in soggetti giovani e l'analisi dei sottogruppi di età più giovane facenti parte di trial di grosse dimensioni non permette valutazioni conclusive.

Le strategie per la prevenzione della GIO nei soggetti giovani sono ben lungi dall'essere definite e non è ancora chiaro quale è il ruolo relativo della durata del trattamento steroideo, della dose cumulativa e della dose massima. Inoltre, non è definito l'intervallo tra le varie misurazioni densitometriche né la durata dell'eventuale trattamento con BPS.

Quando questi ultimi vengano impiegati nella popolazione femminile giovane e fertile, occorre ricordare che non vi sono dati adeguati circa il loro uso durante il periodo gravidico, anche se gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embryo-fetale e su quello postnatale. Peraltro, occorre tene-

These are the key concepts at the basis of the guidelines recommending caution in the use of BPS in women at risk of pregnancy or in women who intend to breast-feed, since in these cases a careful case-by-case evaluation of the risk-benefit ratio must be carried out.

The results of an observational drug control study on alendronate, carried out in the UK on 11,916 patients, concerning the period going from October 1995 to January 1997, seem encouraging; according to the published data, two women treated with alendronate have gone through pregnancy without showing any negative effects for themselves or their babies (11).

On the other hand, it must be recalled that, according to a recent report, the BPS therapy, provided in a timely manner, turned out to be effective in eleven cases of pregnancy and lactation-associated osteoporosis, a rare condition characterized by fracture appearance during the final months of pregnancy and the puerperium period (12).

Conclusions

The complex conditions related to the particular situation concerning the development of children and adolescents, to the hormonal condition of young subjects and to the concrete possibility of pregnancy and breast-feeding in premenopausal women, require the identification of specific guidelines for the prevention of GIO, with regard to these age brackets and conditions.

A recent proposal based on the few available trials and on clinical experience seems to move in this direction (13).

At present, interventions for prevention of GIO in younger subjects must be carried out by customizing this intervention on the basis of the anamnestic data, risk factors, clinical situations and disease prospects as well as by involving both patients and their families in the responsible, general and informed management of the single cases.

The results of a fact-finding survey conducted in the US may also apply for young patients; this survey showed how most patients undergoing steroid treatment don't receive adequate information about their therapy and about prevention of GIO, thus pointing out the lack of effective educational strategies (14).

References / Bibliografia

1. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:144-9.
2. Di Munno O, Delle Sedie A. Osteoporosi da glucocorticoidi e malattie reumatiche. *Patogenesi, prevenzione e trattamento. Reumatismo.* 2006;58:111-21.
3. Saag KA, Gehlbach SH, Curtis JR, Youket TE, Worley K, Lange JL. *J Rheumatol.* 2006;33:1651-7.
4. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, Galbiati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P,

re presente che i BPS hanno una lunga emivita scheletrica e che alcuni di essi nel ratto attraversano la placenta e si accumulano nel feto. Sono queste le basi concettuali secondo le quali tutte le linee guida raccomandano prudenza nell'impiego dei BPS nelle donne a rischio di gravidanza o in quelle che intendono allattare, situazioni nelle quali deve essere effettuata una attenta valutazione, caso per caso, del rapporto rischio-beneficio. Segnali incoraggianti vengono dai risultati di uno studio osservazionale di farmacovigilanza dell'alendronato condotto in Inghilterra su 11.916 pazienti, relativo al periodo ottobre 1995-gennaio 1997; secondo i dati pubblicati, due donne trattate con alendronato hanno portato a termine la gravidanza senza effetti sfavorevoli per loro stesse e per i neonati (11). Va per contro segnalato che, secondo un recente rapporto, la terapia con BPS, intrapresa tempestivamente, è risultata efficace in undici casi di osteoporosi associati a gravidanza e allattamento, condizione poco comune caratterizzata dalla comparsa di fratture durante l'ultimo periodo della gravidanza e il puerperio (12).

Conclusioni

Le complessità poste dalla particolare situazione evolutiva dei bambini e degli adolescenti, dalla condizione ormonale dei soggetti giovani e dalle concrete possibilità di gravidanza e di allattamento delle donne in premenopausa richiedono la definizione di linee guida per la prevenzione della GIO specifiche per queste fasce di età e per queste condizioni. In questo senso sembra andare una recente proposta basata sulle scarse evidenze disponibili e sull'esperienza clinica (13).

Allo stato attuale gli interventi di prevenzione della GIO nei soggetti più giovani devono essere attuati personalizzando l'intervento sulla base dei dati anamnestici, dei fattori di rischio, della situazione clinica e delle prospettive di malattia, coinvolgendo il paziente e i suoi famigliari nella gestione responsabile, complessiva e informata del singolo caso.

Anche alla categoria dei pazienti giovani possono infatti essere riferiti i risultati di una rilevazione conoscitiva condotta negli Stati Uniti secondo la quale la maggior parte dei soggetti in trattamento con steroidi non riceve una adeguata informazione circa la terapia attuata e la prevenzione della GIO, evidenziando la mancanza di efficaci strategie educazionali (14).

- Brandi ML, Falcini F. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum.* 2000;43: 1960-6.
5. Geusens P, Mentem J, Vosse D, Vanhoof J, van der Linden S. Recovery from severe glucocorticoid-induced osteoporosis in an adolescent boy. *J Clin Densitom.* 2001; 4:389-94.
 6. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Phys Med Rehabil.* 2005;86:284-8.
 7. Miller KK, Grieco KA, Mulder J, Grinspoon S, Mickley D, Yehezkel R, Herzog DB, Klibanski A. Effects of risedronate on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3903-6.
 8. Kung AW, Chan TM, Lau CS, Wong RW, Yeung SS. Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38:1239-44.
 9. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3167-76.
 10. Lambrinoudaki I, Chan DT, Lau CS, Wong RW, Yeung SS, Kung AW. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2000;27:1759-63.
 11. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int.* 2003;14: 507-14.
 12. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17:1008-12.
 13. Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:553-7.
 14. Blalock SJ, Norton LL, Patel RA, Dooley MA. Patient knowledge, beliefs, and behavior concerning the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:732-9.

PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERCALCEMIA ASSOCIATED WITH MALIGNANCY

Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

The finding of increased serum calcium levels in patients with neoplastic diseases should be considered a serious complication, implying a severe prognosis.

Hypercalcemia may *firstly* be ascribed to metastatic local bone destruction; this typically occurs in the course of breast cancer or haematological malignancies, such as, for example, multiple myeloma.

The *second* pathogenetic mechanism is related to the production of PTHrP by squamous cancer cells (typically, cancers of lung, head, neck, etc.). Both from a biochemical and histological point of view, patients with this type of cancer share similarities with patients with primary hyperparathyroidism. This is mainly due to the fact that PTHrP is able to replicate some of parathyroid hormone effects. However, two major differences are observed between hyperparathyroid and cancer patients: different circulating levels of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (owing to a different parathyroid function) and divergent osteoblastic activity. At the moment, it is not entirely clear why cancer patients should have a reduced osteoblastic activity coupled with an increased skeletal resorption.

Thirdly, hypercalcemia may be secondary to increased $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ production by neoplastic cells; this is mainly observed in lymphoma patients.

Finally the possibility exists, even though very rare, that the tumour secretes parathyroid hormone (so-called, ectopic hyperparathyroidism).

Understanding pathophysiological mechanisms underlying hypercalcemia associated with malignancy, is the basis for a rationale and comprehensive therapy.

FISIOPATOLOGIA DELL'IPERCALCEMIA NEOPLASTICA

Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Il riscontro di ipercalcemia in corso di neoplasia rappresenta una seria complicanza della malattia di base, che implica peraltro una prognosi molto severa; l'ipercalcemia può essere ricondotta a quattro principali meccanismi fisiopatologici.

Il *primo* è legato alla distruzione metastatica del tessuto scheletrico, quale rilevabile, per esempio, in corso di neoplasia mammaria o di neoplasie ematologiche, la più nota tra queste ultime essendo il mieloma multiplo. Per ciò che concerne la neoplasia mammaria è ormai ampiamente dimostrato che cellule neoplastiche di questo tumore hanno uno spiccato tropismo per il tessuto scheletrico; qui migrate, possono produrre PTHrP (PTH-related protein), la cui liberazione viene ulteriormente stimolata dalle citochine stanziali nell'osso, quale il TGF- β . Viene pertanto a crearsi un circolo vizioso che tende a perpetuare indefinitamente la patogenesi della ipercalcemia.

Il *secondo* meccanismo patogenetico è da ricondurre alla produzione di PTHrP da parte di neoplasie in genere di tipo squamoso (del polmone, del collo e della testa, ecc.). Sia da un punto di vista biochimico che istologico i pazienti affetti da tali neoplasie hanno numerose similitudini con i pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo; ciò è riconducibile al fatto che il PTHrP riproduce gran parte degli effetti dell'ormone paratiroideo. Tuttavia, a parte la differenza nei livelli circolanti di ormone paratiroideo (soppressi nei pazienti con ipercalcemia neoplastica, aumentati o non soppressi nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo), due sono le differenze che contraddistinguono questi due gruppi di malati: 1) i differenti valori di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, da ricondurre al diverso stato funzionale delle paratiroidi e 2) la differente attività osteoblastica, che risulta ridotta nei pazienti neoplastici ed in genere aumentata nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo. Non del tutto chiariti sono i meccanismi che sottendono tale riduzione dell'attività osteoformativa nei pazienti neoplastici a fronte di un aumentata distruzione scheletrica.

In un *terzo* gruppo di pazienti, l'ipercalcemia è sostenuta da una aumentata produzione di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ da parte delle cellule neoplastiche; tale forma di ipercalcemia neoplastica è rilevabile pressoché esclusivamente in corso di linfoma ed in alcuni casi di disgerminoma ovarico.

Infine, sebbene rara (non più di dieci casi descritti in letteratura fino ad oggi), occorre ricordare la possibilità da parte della neoplasia di produrre essa stessa paratormone, configurando in tal modo il quadro dell'iperparatiroidismo ectopico.

In conclusione, la comprensione dei diversi meccanismi fisiopatologici responsabili della ipercalcemia neoplastica rappresenta la base per un migliore atteggiamento terapeutico e, nel prossimo futuro, per lo sviluppo di nuovi farmaci.

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

There has been growing interest concerning the role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. This mainly reflects the high prevalence of the disease in the population and the low cost of vitamin D supplementation.

Vitamin D is a secosteroid that is made in the skin by the action of sun light. In a large part of the world, supplementation with vitamin D is necessary, especially in the winter time. Indeed, in this period of the year, sunshine does not contain the ultraviolet B light (UVB, 285-300 nm) necessary to produce vitamin D in unprotected skin. When the level of calcidiol is persistently below 25 nmol/L, rickets or osteomalacia is manifested on histological grounds (1). Normal values are now generally set at near or above 75 nmol/L. People with values in between, are characterized by various degrees of vitamin D insufficiency; from a biochemical point of view they have reduced intestinal calcium absorption, secondary hyperparathyroidism and increased bone turnover.

A number of studies have shown the efficacy of vitamin D in the primary prevention of osteoporosis (2). Considering these studies, one of the most important factors to be taken into consideration is the reduction (although not statistically significant if we consider the studies individually) of fracture incidence even within the first year of treatment, when bone mineral density was not increased by enough to account for the fewer fractures. This should be probably be ascribed to the fact that vitamin D₃ increases muscle strength and balance, thus reducing the probability of falling (3).

Some other studies do not show a significant effect of vitamin D supplementation. However, a number of issues should be considered in this context, for example, the basal calcidiol levels, the values reached following supplementation and the adherence to treatment. All these factors might limit the efficacy of treatment.

Finally, it should be remembered that a number of studies have shown a major bioavailability of cholecalciferol in respect to ergocalciferol.

References / Bibliografia

1. Parfitt AM. The evolution of vitamin D-related bone disease: the importance of an early stage of increased bone turnover without impaired mineralization. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, editors. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. New York: Academic Press, 2004:197-208.
2. Avanel A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:CD000227.pub2.
3. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA* 2005;293:2257-2264.

L'IMPORTANZA DEL RUOLO DELLA VITAMINA D NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Recentemente vi è stato un notevole interesse per ciò che concerne il ruolo della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento della osteoporosi. Ciò dipende da molti fattori; sicuramente tra questi occorre annoverare la prevalenza dell'osteoporosi nella popolazione mondiale, ed anche italiana, unitamente al ridotto costo della supplementazione vitaminica.

La vitamina D è uno steroide prodotto a livello cutaneo grazie all'effetto della luce solare. Poiché una moltitudine di persone nel mondo vive in regioni dove, per la maggior parte dell'anno, non sono presenti nella luce solare i raggi ultravioletti necessari per produrre la vitamina D, ne deriva che in tali soggetti è necessaria la supplementazione vitaminica.

Parfitt (1) molto tempo fa ha documentato le modificazioni istologiche conseguenti a vari gradi di carenza vitaminica. Livelli duraturi di calcidiolo inferiori a 25 nmol/L determinano il rachitismo e l'osteomalacia. I soggetti normali sono in genere caratterizzati da valori al di sopra di 75 nmol/l. I soggetti con valori intermedi hanno vari gradi di insufficienza vitaminica, cui consegue un ridotto assorbimento intestinale del calcio, iperparatiroidismo secondario ed aumento del turnover scheletrico.

Vi sono numerosi studi che dimostrano la efficacia in prevenzione primaria del trattamento con vitamina D (2). Uno degli aspetti più importanti da sottolineare è la osservazione di una riduzione della incidenza delle fratture già entro il primo anno di trattamento (sebbene non in maniera statisticamente significativa qualora vengano considerati gli studi singolarmente). Ciò è probabilmente da addebitare al fatto che la vitamina D₃ migliora la forza muscolare e l'equilibrio, riducendo in tale maniera la probabilità di cadere.

Vi sono anche studi che non dimostrano una efficacia della supplementazione vitaminica; tuttavia in questo contesto fattori importanti da tenere in debita considerazione sono i livelli basali di calcidiolo, i livelli ottenuti dopo la somministrazione e la aderenza al trattamento. Tali parametri possono infatti limitare la efficacia del trattamento (3). Infine, va ricordato come numerosi studi hanno oramai dimostrato una maggiore efficacia del colecalciferolo, rispetto all'ergocalciferolo, nell'aumentare i livelli sierici di calcidiolo.

ADVANCES IN UNDERSTANDING THE PATHOGENESIS OF RENAL OSTEODYSTROPHY

Luigi Francesco Morrone

Department of Medical Sciences, Division of Nephrology and Dialysis, "Gaetano Rummo" Hospital, Benevento, Italy

Renal osteodystrophy (ROD) includes a wide group of disorders ranging from states of high to states of low bone turnover. A new emerging concept is that chronic kidney disease (CKD) directly impairs skeletal anabolism and induces low bone turnover, also in this way contributing to the onset and worsening of hyperphosphatemia and arterial wall calcification. Subsequently, the well known metabolic abnormalities of vitamin D and the derangement of the calcium-phosphate balance lead to the increase of PTH release, as an adaptive mechanism in the attempt to maintain appropriate remodeling rates. However, hyperparathyroidism represents a maladaptive process because PTH is not an osteoblast differentiation factor. Thus the process evolves towards a condition of marrow fibrosis and high turnover bone disease. The unremitting parathyroid stimulation, mainly due to the persistent hyperphosphatemia, induces a progressive enhancement of parathyroid proliferation up to the cellular monoclonal transformation and eventually to the development of a glandular adenoma.

Of note, although renal hyperparathyroidism is associated with serious clinical consequences including arterial wall ossification, the PTH-suppressive treatment is not free of risks, especially in those conditions associated with an increased calcium intake. It should be recognized that the maintenance of a balance between parathyroid function and bone turnover over time represents a hard therapeutic task and that the thoughtless treatment of maladaptive hyperparathyroidism could easily bring back to the original dangerous state of low bone turnover. In fact, CKD directly impairs bone anabolism and the therapeutic suppression of PTH release simply uncovers this action.

The exact mechanism that underlies the impairment of bone metabolism by renal failure is still unclear, but the loss of an anabolic hormone such as the bone morphogenic protein-7 (BMP-7) could play an important role. Moreover, the accumulation of uremic toxins such as indoxyl sulfate (IS), able to induce osteoblastic functional impairment, or osteoprotegerin (OPG), that inhibits bone resorption, could be involved likewise. BMP-7 is a member of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily which strongly stimulates the development of osteoblastic cells, thus acting as a skeletal anabolic factor. The renal expression of BMP-7 is reduced in several models of renal failure and this seems to be involved in the progression of renal damage. Furthermore, in a

NUOVE ACQUISIZIONI PATOGENETICHE NELLA OSTEODISTROFIA RENALE

Luigi Francesco Morrone

Dipartimento di Scienze Mediche, Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "Gaetano Rummo", Benevento, Italia

La osteodistrofia renale (ODR) comprende un vasto ambito di anomalie scheletriche che vanno da stati metabolici caratterizzati da alto turnover a stati caratterizzati da basso turnover osseo. Negli ultimi anni si sta affermando un nuovo principio patogenetico secondo cui le nefropatie croniche (NC) sarebbero in grado di produrre primariamente ostacolo diretto ai processi anabolici ossei, inducendo basso turnover metabolico e contribuendo alla iperfosforemia ed alla insorgenza di calcificazioni delle pareti arteriose. Solo in una fase successiva i ben noti meccanismi che fanno fulcro sul deficit di attivazione renale della vitamina D e sull'alterato metabolismo calciofosforico conducono all'innalzamento dei livelli circolanti di paratormone (PTH), processo che ha un significato adattativo finalizzato al tentativo di ripristinare un adeguato rimodellamento osseo. Tuttavia tale iperparatiroidismo si rivela presto essere un processo maladattativo, in quanto il solo PTH non è in grado di agire come un fattore di differenziazione osteoblastica. Per queste ragioni si va incontro ad una condizione di fibrosi midollare con elevato turnover metabolico dell'osso. Il continuo stimolo alla iperfunzione paratiroidea, in larga parte sostenuta dalla persistente iperfosforemia, induce nel tempo un progressivo aggravamento della patologia paratiroidea sino a quadri di proliferazione monoclonale e di trasformazione adenomatosa ghiandolare. Occorre però avere ben presente che, quantunque l'iperparatiroidismo conseguente a NC possa essere associato a temibili complicanze ed a processi attivi di ossificazione delle pareti arteriose, gli interventi terapeutici di soppressione della secrezione paratiroidea sono tutt'altro che esenti da rischi, soprattutto se condotti in condizioni di bilancio calcico positivo. Nondimeno il mantenimento di un equilibrio durevole tra funzione paratiroidea e rimodellamento osseo è un obiettivo terapeutico molto difficile da conseguire nelle NC ed il trattamento di un iperparatiroidismo maladattativo rischia facilmente di ricondurre verso una rischiosa condizione di basso turnover osseo. Infatti, le NC deprimono l'anabolismo osseo ed ogni terapia che inibisca la secrezione di PTH semplicemente rischia di slantizzare questa condizione originaria che è cosmeticamente coperta da una condizione di iperparatiroidismo maladattativo. I meccanismi che sottendono alla depressione del turnover osseo da parte della insufficienza renale sono ancora in larga parte da chiarire. Potrebbero avere un rilevante ruolo patogenetico la perdita di sostanze in grado di stimolare il rimodellamento os-

murine model of CKD with impaired bone remodeling, the administration of BMP-7 was able to restore normal rates of bone formation and to prevent the vascular calcification process. Taken together, these observations suggest that BMP-7 might play a pivotal role in the pathophysiology of low bone turnover state induced by the uremic milieu and that novel evidences emerging in the field of pathogenesis of ROD could open alluring therapeutic perspectives.

seo, come la bone morphogenic protein-7 (BMP-7). Parimenti potrebbe intervenire anche la ritenzione uremica di sostanze in grado di deprimere il metabolismo osseo, come l'indoxil sulfato (IS), che inibisce la funzione osteoblastica, o come la osteoprotegerina (OPG), che invece inibisce il riassorbimento osseo. La BMP-7 appartiene alla superfamiglia del Transforming Growth Factor- β (TGF- β) ed è in grado di esercitare un potente stimolo osteoblastico agendo come fattore anabolizzante scheletrico. L'espressione di BMP-7 a livello renale è ridotta in diversi modelli animali di insufficienza renale e sembra essere coinvolta nei meccanismi di progressione del danno renale. Inoltre, la somministrazione di BMP-7 in un modello murino di NC associata a ridotto rimodellamento osseo è stata in grado di ripristinare un normale grado di neoformazione ossea e di prevenire la formazione di calcificazioni vascolari. Tali osservazioni sembrano suggerire che la BMP-7 giochi un ruolo chiave nella induzione del basso turnover osseo da parte del milieu uremico e che tali nuove acquisizioni patogenetiche nel campo della ODR possano aprire allettanti prospettive terapeutiche.

SEVERE OSTEOPOROSIS: EPIDEMIOLOGY AND LIMITS OF WHO DEFINITION

Ranucio Nuti

Department of Internal Medicine, Endocrine Metabolic Sciences and Biochemistry, University of Siena, Siena, Italy

WHO criteria defined osteoporosis as a systemic and multifactorial disorder due to a pathological decrease of bone mineral density (BMD) and microarchitectural modifications of bone structure, which becomes fragile and shows an increased risk of fracture.

In 1995 the WHO study Group defined osteoporosis according to BMD, using the T-score that indicates the number of SD below and above the median values of BMD with respect to a reference population of young women. Severe osteoporosis was defined for T-score values below -2.5 SD associated with one or more vertebral fractures. A possible limitation of such definition is the lack of a correct distinction between osteoporosis as all and the severe one. Indeed, the presence of a single fragility fracture is a key factor to determine the severity of the disease. Several studies showed that both the number and the severity of previous vertebral fractures represent an important predictive factor for a new fragility fracture (either vertebral or no-vertebral fractures). Moreover, it is well known that at least 50% of the fractures occur in subjects with normal or low BMD values, but higher than -2.5 SD (osteopenia). A new possible definition of severe osteoporosis should consider the combination of BMD T-Score ≤ -2.5 and the presence of fragility fracture, or the presence of only two or more fragility fractures independently of BMD T-Score. Important epidemiological studies such as EVOS, EPOS and MEDOS, where both the incidence and the prevalence of vertebral and femoral fractures were considered, underlined a higher prevalence of severe osteoporosis. In addition, these studies also indicated that the presence of multiple fractures negatively affect the life quality of patients. These epidemiological data must stimulate a more careful and early identification of this condition as well as the fulfillment of a more effective therapeutic approach.

OSTEOPOROSI SEVERA: LIMITI NELLA DEFINIZIONE OMS ED EPIDEMIOLOGIA

Ranuccio Nuti

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

L'osteoporosi è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una malattia sistemica ad eziopatogenesi multifattoriale, causata da una patologica riduzione della massa ossea e da alterazioni microarchitetture del tessuto osseo, che diventa fragile e maggiormente esposto al rischio di frattura

Nel 1995 l'OMS Study Group definì l'osteoporosi in base al BMD, utilizzando il T-score che esprime il numero di DS sopra o sotto la media dei valori densitometrici di una popolazione di giovani donne sane. L'osteoporosi severa in particolare fu identificata quando il T-score era al di sotto di -2.5 DS unitamente a una o più fratture vertebrali. Una possibile limitazione di questa definizione è la mancanza di una precisa separazione tra osteoporosi come tale e osteoporosi severa. E d'altra parte la presenza di una singola frattura da fragilità è di per sé il principale fattore determinante della severità della malattia. Numerosi studi a questo proposito hanno indicato che sia il numero che la gravità di precedenti fratture vertebrali rappresentano un importante fattore predittivo di nuove fratture da fragilità (sia vertebrali che non vertebrali). Ed ancora è noto che almeno il 50% delle fratture si realizza in soggetti con normali o bassi (osteopenia) valori di BMD. Una nuova possibile definizione di osteoporosi severa potrebbe tener conto sia della combinazione di un BMD T-score ≤ -2.5 con la presenza di una frattura da fragilità, oppure della presenza soltanto di due o più fratture da fragilità indipendentemente dal BMD T-score.

Importanti studi, quali EVOS, EPOS e MEDOS, che hanno preso in considerazione l'incidenza e la prevalenza di fratture vertebrali e femorali, hanno accuratamente sottolineato l'elevata diffusione dell'osteoporosi severa e come la presenza di fratture multiple incida negativamente sulla qualità di vita di questi pazienti. Questi dati epidemiologici devono stimolare una più accurata e precoce identificazione di questa condizione e un più efficace approccio terapeutico.

BONE TURNOVER IN PATIENTS WITH POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: SUPPRESS OR REBALANCE

Ranuccio Nuti

Department of Internal Medicine, Endocrine Metabolic Sciences and Biochemistry, University of Siena, Italy

Osteoporosis is defined from WHO as a systemic multifactorial disorder, due to a pathological reduction of bone mass and microarchitectural modification of bone tissue, thus become fragile and shows an increased risk of fractures. Bone changes are substantially quantitative, while the composition of mineral matrix remains substantially unchanged.

The bone loss leading to osteoporosis can be the results of a reduction in bone formation or an increase in bone resorption, or both these processes. In human life we can recognize three different phases of bone metabolism. The first phase is characterized by bone accrual and it is different in male and female. This phase usually ends within the third decade of life, when peak bone mass (the highest bone mass value in each individual) is achieved. After this period follows a plateau phase lasting a number of years, and then the third phase characterized by progressive bone loss, that is accelerated in women during the menopause.

The ethiopathogenesis of osteoporosis is complex and not completely understood. However, some important points have been now defined, allowing a rational and effective therapeutical approach. In women, the disease mainly occurs as a consequence of estrogen deficiency after menopause and results from an imbalance between bone resorption by osteoclasts and bone formation by osteoblasts, leading to a net bone loss with each remodeling cycle. The increase in bone resorption may be related to increased osteoclast activity or enhanced osteoclast recruitment at bone resorption sites. It has been demonstrated that estrogen, by acting on osteoclast and bone marrow stromal cells, regulate the production of bone resorbing cytokines from osteoblasts and bone marrow stromal cells such as interleukin 1 and 6, prostaglandin E₂, tumoral necrosis factor α (TNF- α), osteoprotegerin and different growth factors such as IGF-1, IGF-2, GM-MCSF and M-CSF. In particular, the decrease in estrogen levels following menopause determines an increased production of interleukin 6, interleukin 1 and TNF- α from osteoblastic cells, bone marrow stromal cells and cells from the macrophage-monocyte line. These factors promote and support proliferation and differentiation of preosteoclastic cells into active osteoclastic cells. Different additional factors in association with menopause may induce increased bone loss and thus the occurrence of fractures. Indeed, two major components are associated with osteoporosis risk

IL TURNOVER OSSEO NELLE PAZIENTI CON OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE: DEPRIMERE O RIEQUILIBRARE

Ranuccio Nuti

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena

L'osteoporosi è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una malattia sistemica ad eziopatogenesi multifattoriale, causata da una patologica riduzione della massa ossea e da alterazioni microarchitetture del tessuto osseo, che diventa fragile e maggiormente esposto al rischio di frattura. Si tratta quindi di una alterazione ossea essenzialmente di tipo quantitativo, nella quale la composizione minerale del tessuto osseo rimane però normale.

La perdita di massa ossea che porta allo sviluppo dell'osteoporosi può essere il risultato di una ridotta formazione di tessuto osseo, di un eccessivo riassorbimento oppure di entrambe le condizioni contemporaneamente. Nel corso della vita umana si possono distinguere, dal punto di vista del metabolismo osseo, tre principali fasi. La prima fase corrisponde ad un progressivo accrescimento osseo e varia, per durata, nei due sessi. Essa, comunque, non supera la terza decade di vita, epoca in cui si raggiunge il *picco di massa ossea*, cioè la massima quantità d'osso relativa a ciascun individuo. A suddetta fase accrescitiva segue un plateau di alcuni anni e quindi una terza fase costituita da un lento ma inesorabile depauperamento età-correlato del patrimonio osseo, che subisce una brusca accelerazione, nella donna, nei primi anni dalla menopause.

Il meccanismo patogenetico responsabile dell'osteopatia è complesso e per alcuni aspetti non del tutto chiaro. Alcuni importanti punti nella patogenesi della malattia sono tuttavia attualmente ben definiti e la loro conoscenza ha reso possibile un razionale approccio terapeutico. La caduta degli estrogeni nel periodo post-menopausale rappresenta senza dubbio l'evento patogenetico fondamentale, causa di quell'aumento dei processi di riassorbimento osseo da cui deriva la riduzione della massa ossea tipica dell'osteoporosi. L'iperattività osteoclastica può essere dovuta sia ad aumentata attività delle singole cellule che ad un aumentato reclutamento degli osteoclasti nella sede di riassorbimento. È stato dimostrato che gli estrogeni, agendo su tali cellule e soprattutto sulle cellule stromali del midollo osseo, sono capaci di controllare la produzione e le concentrazioni di fattori locali, quali ad esempio le interleuchine 1 e 6, la prostaglandina E₂, il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), l'osteoprotegerina ed alcuni fattori di crescita come l'IGF-I, l'IGF-II, il GM-MCSF ed il M-CSF. In particolare, il deficit estrogenico conseguente all'insorgere della menopause sarebbe direttamente responsabile di una maggiore pro-

during life. The first one is represented by bone accrual during childhood and adolescence leading to the achievement of optimal peak bone mass. The second one is characterized by the increase in bone resorption following menopause. Importantly, both the duration and the degree of postmenopausal bone loss may be relevant for the occurrence of osteoporosis. Thus, it is fundamental from a therapeutical point of view to decrease osteoclasts activity and to rebalance bone resorption with no formation. Besides now we have the opportunity to use compounds that are able to directly stimulate bone formation and thus to build new bone.

duzione e liberazione di interleuchina 6, interleuchina 1 e TNF- α da parte delle cellule osteoblastiche, delle cellule stromali del midollo osseo e delle cellule della linea monocito-macrofagica. Queste sostanze, a loro volta, promuoverebbero la differenziazione e la proliferazione delle cellule preosteoclastiche in cellule osteoclastiche mature.

Molti sono i fattori che concorrono, unitamente all'insorgere della menopausa, a determinare una accelerata perdita di tessuto osseo e quindi alla realizzazione dell'evento "frattura". Peraltro due sono i periodi, nel corso della vita, che rivestono una importanza particolare nel determinismo dell'osteoporosi: l'uno è rappresentato dal periodo dell'infanzia e dell'adolescenza, durante il quale si devono realizzare le basi fisiologiche per il raggiungimento alla maturità di un ottimale picco di massa ossea, l'altro dalla menopausa, nel corso della quale si assiste ad una accelerazione dei processi di riassorbimento osseo. In particolare velocità e durata di perdita di massa ossea al momento della menopausa possono pesantemente condizionare la comparsa di una osteoporosi. Sotto il profilo terapeutico è essenziale avere la possibilità di bloccare i processi di riassorbimento osseo che, non più in equilibrio con la neoformazione, conducono alla demineralizzazione dell'osso; dall'altro è comunque importante avere a disposizione farmaci, ed oggi ciò è possibile, in grado di stimolare la neoformazione e quindi di costruire nuovo osso.

NUTRITION AND BONE GROWTH

René Rizzoli

Division of Bone Diseases [WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention], Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

At a given age, bone mass, hence skeletal fragility, is determined by the amount of bone accumulated at the end of skeletal growth, the so called peak bone mass, and by the amount of bone lost subsequently. Thus, peak bone mass is a significant determinant of fracture risk later in life. There is no difference in areal BMD, which is a surrogate evaluation of bone mass, or in volumetric bone density at birth between male and female before puberty. During puberty, bone mass more than doubles. A gender difference begins to be expressed as a consequence of a more prolonged growth period in males, possibly to the delay in pubertal maturation and to a peak of bone growth velocity slightly, but not significantly higher. Thus, males are accumulating more bone, mostly by greater bone size development, without significant changes in volumetric bone density. Peak bone mass is achieved for most parts of the skeleton by the end of the second decade. The factors contributing to the large variance in bone mass are genetics, race, gender, dietary intakes, endocrine factors, mechanical forces, or the exposure to deleterious influences. Genetics appears to be the most important one, accounting for more than 70% of the variance. This genetic influence is detectable well before puberty with bone growth following a track throughout puberty. Nutritional intakes are able to modulate this genetic potential, with effects starting as early as in utero. A lower femoral neck BMD has been recorded in prepubertal former preterm girls. Mother conditions during pregnancy seem to impact BMD in offsprings far later in life. Prepubertal girls seem to express benefits in bone mass long after the cessation of vitamin D supplements during the first year of life. Calcium supplementation favorably influences bone mineral mass accumulation, particularly in the peripheral skeleton. Calcium supplements in prepubertal girls appear to hasten the occurrence of menarche. When BMD was measured more than 7 years after cessation of calcium supplementation, a persistent effect of the latter was detectable in those girls with an earlier menarche. Protein intakes in children and adolescents are susceptible to influencing bone growth and bone mass accumulation. In prepubertal boys, the favorable effects of calcium supplements are mostly detectable in those with a lower protein intake. Environmental factors seem to affect bone accumulation at specific times during infancy and adolescence, possibly with a skeletal site specificity. Thus, optimization of peak bone mass through a favorable conjunction of environmental factors, including particular nutrition, could be considered as an efficient long-term prevention of osteoporosis in the elderly.

RARE SKELETAL DISORDERS

Maurizio Rossini¹, Donatella Trippi²

¹ Department of Rheumatology, University of Verona, Italy

² Department of Radiology, University of Pisa, Italy

Some rare skeletal disorders are simply radiologic curiosities; others are challenging clinical problems. Some cause focal bony abnormalities; others result in generalized disturbances of skeletal growth, modeling, or remodeling and cause osteosclerosis, hyperostosis, or osteoporosis. A few of these conditions are associated with overt derangements in mineral homeostasis. Several are important because they are heritable and therefore offer clues concerning factors and mechanisms that regulate skeletal metabolism and mineral homeostasis. Sclerosing bone disorders are caused by many rare, often hereditary, dysplastic conditions, as well as by a variety of dietary, metabolic, endocrine, hematologic, infectious, and neoplastic problems. Osteosclerosis and hyperostosis refer to trabecular and cortical bone thickening, respectively. Generalized symmetric increase in bone mass is the principal radiographic finding in osteopetrosis (marble bone disease). Albers-Schonberg disease, the adult form of osteopetrosis, manifests with progressive osteosclerosis beginning in childhood, with selective thickening of the base of the skull together with typical vertebral end-plate accentuation.

Fibrous dysplasia is a congenital, non-hereditary skeletal disorder that occurs with equal frequency in males and females. It is a developmental anomaly of bone formation in which the marrow is replaced by fibrous tissue. Monostotic disease is more common than polyostotic disease. When polyostotic, all the lesions tend to occur on one side of the body. The bones most frequently involved are the long bones: femur (most common), skull, and the ribs. Polyostotic disease can be associated with abnormal skin pigmentation (ipsilateral to the osseous lesions) and endocrinopathies. The constellation of polyostotic fibrous dysplasia, skin pigmentation and precocious puberty has the eponym McCune Albright Syndrome. The radiographic findings of fibrous dysplasia can be distinctive. Individual lesions can appear as a lucent area with a sclerotic rim.

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a heritable disease of connective tissue caused by heterologous mutations in the genes encoding for type I collagen and characterized by increased bone fragility. Seven types are commonly distinguished based on clinical and genetic features, although overlap forms are often observed. In its mildest form (type I), fractures tend to occur mostly before puberty and again after menopause. Type II OI leads to perinatal death. Several therapies have been proposed for the treatment of OI, including fluoride, calcitonin, growth hormone, and bone marrow transplanta-

OSTEOPATIE RARE

Maurizio Rossini¹, Donatella Trippi²

¹ Dipartimento Reumatologia, Università degli Studi di Verona

² Dipartimento Radiologia, Università degli Studi di Pisa

Alcune rare osteopatie sono semplici curiosità radiografiche; altre sono gravi difficoltà cliniche. Alcune causano anomalie scheletriche focali; altre comportano alterazioni diffuse nell'accrescimento, nel modellamento e nel rimodellamento dello scheletro e causano osteosclerosi, iperostosi od osteoporosi. Alcune di queste si associano ad alterazioni dell'omeostasi minerale. Alcune sono importanti perché a trasmissione ereditaria e perché suggeriscono indicazioni sui fattori e sui meccanismi che regolano il metabolismo scheletrico e l'omeostasi minerale.

Le osteopatie sclerosanti sono causate da rare, spesso ereditarie, displasie o da una varietà di condizioni alimentari, metaboliche, endocrine, ematologiche, infettive o neoplastiche. I termini osteosclerosi e iperostosi si riferiscono rispettivamente all'ispessimento dell'osso trabecolare e corticale. Un aumento generalizzato della massa ossea è la principale caratteristica radiografica dell'osteopetrosi (malattia delle ossa "di marmo"). La malattia di Albers-Schonberg, la forma adulta di osteopetrosi, si manifesta dall'infanzia con una progressiva osteosclerosi, con un selettivo ispessimento della base del cranio associato ad una tipica accentuazione dei piatti vertebrali.

La fibrodisplasia è una patologia congenita, non ereditaria, che si verifica con uguale frequenza nei due sessi. Trattasi di un'alterazione nella formazione di osso nella quale il midollo è sostituito da tessuto fibroso. La forma monostotica è più comune di quella poliostotica. Se poliostotica, tutte le lesioni tendono a presentarsi nello stesso lato del corpo. Le ossa più frequentemente interessate sono le ossa lunghe: femore (il più comune), cranio e costole. La forma poliostotica può essere associata ad anomalie della pigmentazione cutanea (dallo stesso lato delle lesioni scheletriche) ed a endocrinopatie. L'associazione di fibrodisplasia poliostotica, pigmentazione cutanea e pubertà precoce è detta sindrome di McCune-Albright. I segni radiografici della fibrodisplasia possono essere caratteristici. Le lesioni singole possono apparire come un'area translucida con un orletto sclerotico.

L'osteogenesis imperfecta (OI) è una patologia ereditaria del tessuto connettivo caratterizzata da diverse mutazioni del gene codificante per il collagene di tipo I ed è caratterizzata da grande fragilità ossea. Sulla base delle caratteristiche genetiche e cliniche se ne distinguono attualmente sette forme, sebbene si osservi spesso una loro sovrapposizione. Nella sua forma più lieve (tipo I) le fratture tendono a manifestarsi prevalentemente prima

tion. To date, bisphosphonates seems to be the most promising therapy. This treatment resulted in significant increases in bone mineral density (BMD) by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at any investigated skeletal site, leading to a partial catch-up toward normal values. These BMD changes were reported with increased physical activity and lower fracture risk.

Osteochondrodysplasias are characterized by abnormal growth or development of cartilage and/or bone. Metaphyseal displasias may be confused, from their radiographic appearance, with forms of rickets, but biochemical parameters of bone and mineral metabolism are typically normal, and the skeleton is generally well mineralized.

The mucopolysaccharidoses are a group of inborn errors of metabolism that result from diminished activity of the lysosomal enzymes that degrade glycosaminoglycans. Accumulation of these complex carbohydrates within marrow cells leads to skeletal change that is generally referred to as dysostosis multiplex.

della pubertà e dopo la menopausa. L'OI di tipo II conduce a morte perinatale. Diverse terapie sono state proposte per il trattamento dell'OI, tra cui i fluoruri, la calcitonina, l'ormone della crescita ed il trapianto di midollo osseo. Attualmente i bisfosfonati sembrano rappresentare la terapia più promettente. Questo trattamento determina un significativo aumento della densità minerale ossea valutata con DXA in qualsiasi sito scheletrico monitorato, tendendo a riportare i valori alla norma. Queste variazioni della BMD si sono associate ad un miglioramento dell'attività fisica ed a una riduzione del rischio di frattura.

Le osteocondrodisplasie sono caratterizzate da un'alterazione nell'accrescimento della cartilagine e/o dell'osso. Le displasie metafisarie possono essere confuse, come aspetti radiografici, con forme di rachitismo, ma i parametri bioumorali del metabolismo osseo e minerale sono tipicamente normali e lo scheletro è generalmente ben mineralizzato.

Le mucopolisaccaridosi sono un gruppo di difetti congeniti del metabolismo derivanti dalla ridotta attività di enzimi lisosomiali che dovrebbero degradare i glicosaminoglicani. L'accumulo di questi carboidrati complessi nelle cellule del midollo porta ad un'alterazione scheletrica generalmente definita come disostosi multipla.

ROLE OF PTH RECEPTOR IN BONE REMODELING

Ernestina Schipani

Endocrine Unit-MGH-Harvard Medical School

The parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor (PTHrP1) mediates both the endocrine actions of parathyroid hormone (PTH) and the auto/paracrine actions of parathyroid hormone-related protein (PTHrP). This places the PTHrP1 as a central regulator of both mineral ion homeostasis and bone development. Jansen's metaphyseal chondrodysplasia, a rare autosomal dominant disorder characterized by short-limbed dwarfism and hypercalcemia, is caused by mutant, constitutively active PTHrP1s. Consistent with the observation in patients, a transgenic model in which a mutant Jansen PTHrP1 was targeted to the growth plate (H223R-Col II) showed delayed mineralization and decelerated chondrocyte maturation in skeletal segments that are formed by endochondral bone development. This finding indicates that PTHrP1 is the main mediator of PTHrP action in the developing endochondral bone. Targeted overexpression of the same mutant Jansen receptor in vivo in cells of the osteoblast lineage (H223R-Col I) demonstrated that stimulation of PTHrP1 in osteoblasts is responsible for both the bone forming and the bone resorbing actions of PTH. Further analysis of H223R-Col I transgenic model also revealed that activation of PTHrP1 has differential effects on cortical and trabecular bone, and that collagenase activity could be involved in the differential effects of this receptor on discrete bone compartments. Clonogenic marrow stromal cells were isolated from normal and mutant mice, expanded in culture, and transplanted subcutaneously into immunocompromised mice. Normal stromal cells generated a complete ossicle (bone and marrow). In contrast, no marrow was detectable at 4-8 weeks post-transplantation of mutant stromal cells. Interestingly, however, H223R-Col I transgenic had increased hematopoietic stem cell numbers. The hematopoietic stem cell effect was mediated by stroma from these animals, and it could be recapitulated by exogenous application of PTH to wild type stroma containing hematopoietic stem cell cultures. Taken together, these findings strongly suggest that the PTH/PTHrP receptor not only modulates bone growth, but has also a complex action on the hematopoietic compartment.

BROADENING THE EVIDENCE IN OSTEOPOROSIS: THE ROLE OF “REAL WORLD DATA”

Stuart L. Silverman MD FACP FACR

Clinical Professor of Medicine and Rheumatology, Cedars-Sinai/UCLA

Randomized controlled trials (RCT) are the gold standard for determining drug efficacy and safety (1). RCT are designed to minimize internal bias and to maximize treatment effect. However, RCT trial design creates shortfalls with regards to external validity of the outcomes. Many patients with osteoporosis, however, can not be included in standard RCTs because of co-morbidities and prior therapies, e.g., bone-active agents, steroids, etc. (2). Atypical settings and tightly controlled protocols may produce outcomes more favorable than in actual clinical practice (3). Furthermore, RCT are not always predictive for adverse event profile since the number of patients maybe too low to detect low frequency events; enrollment criteria maybe too strict and exclude high risk population; detailed patient instructions by dedicated personal may minimize the risk of wrong intake and there is limited follow-up.

The role of observational studies is to complement RCT by expanding the clinical evidence. Observational studies can complement RCT data of efficacy by demonstrating effectiveness across a range of patients and health care practices by showing that a drug indeed achieves its clinical effect in the real world.

Healthcare database studies can help address many questions such as insights into the disease; safety in actual clinical practice; treatment patterns; resource utilization and real world effectiveness - treatment comparisons. Examples include use of the General Practitioners Research Database in the UK to study risk of fracture after glucocorticoid use, comparative statin safety assessment, and use of databases to study underdiagnosis and treatment following fracture.

Over the past decade, large claims databases have become very common in North America and Europe and are used to conduct ‘effectiveness studies’ 1. As in-market data experience accumulates over time, outcomes studies can be conducted to complement the efficacy data generated by RCTs with real world effectiveness data. RCTs and observational studies have consistent results in most cases; e.g. reduction in all cause mortality following statin use. However, there are limitations in the use of healthcare databases: Chart review may not be available to validate codes or identify coding errors; we cannot demonstrate causation of the event to the disease; we cannot assess use of non-prescription products. Selection bias is possible since not all medical information is known and extraneous variables are not controlled.

Both risedronate and alendronate therapies have been shown to reduce the incidence of nonvertebral fractures in randomized, placebo-controlled clinical trials. Further analyses of these data suggested that risedronate may reduce fractures temporally earlier than alendronate. To compare the onset of fracture reduction between therapies, we conducted a retrospective cohort study to assess the 6-month and 12-month incidence of nonvertebral fractures and hip fractures in cohorts of female patients (over 65 years) newly treated with risedronate and alendronate.

Patients, identified within 2 pooled datasets of health services utilization, were new users of once-a-week dosing of risedronate (n = 12,215) or of alendronate (n = 21,615). Two fracture outcomes were identified: patients with nonvertebral fractures (hip, wrist, humerus, clavicle, pelvis, leg) of nonvertebral fractures (n = 376 and 507 through 6 and 12 months, respectively) (n = 73 and 109 through 6 and 12 months, respectively). Cox proportional hazard modeling was used to compare the incidence of fractures between cohorts.

A greater percentage of the risedronate cohort had baseline risk factors for fracture than the alendronate cohort. After statistical adjustment for these differences, the risedronate cohort had a lower incidence of nonvertebral fractures [19% (p-value = 0.05) at 6 months and 18% (p-value = 0.03) at 12 months] and of hip fractures [46% (p-value = 0.02) at 6 months and 43% (p-value = 0.01) at 12 months] than did the alendronate cohort.

As with all cohort studies, the interpretation of results may be limited by the non-randomized nature of the study design. However, these results do not appear to be from baseline differences in fracture risk between cohorts and are consistent with the results of analyses of clinical trials. Hence, these results suggest that patients on risedronate have an earlier onset of risk reduction for nonvertebral and hip fractures than do patients on alendronate.

This study received funding from: Alliance for Better Bone Health.

References

1. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomized and non-randomised studies. *BMJ*. 1999;319:312-315.
2. Dowd R, Recker RR, Heaney RP. Study subjects and ordinary patients. *Osteopor Int*. 2000;11:533-6.
3. Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for outcomes research: rationale, challenges and strategies. *Clin Ther*. 1997;19(2):346-663.
4. Vandembroucke JP. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ*. 2006;174:645-646.
5. Delmas PD, Silverman SL, Watts NB, Lange JL, Lindsay R. Risedronate and Alendronate for the Early Reduction of Nonvertebral Fractures, a Retrospective Cohort Study. *J Bone Mineral Res*. 2006; abs SA349.

TREATMENT EVOLUTION WITH BIPHOSPHONATES: OFFERING NEW OPTIONS TO PATIENTS

Luigi Sinigaglia, Massimo Varenna

Department and Chair of Rheumatology, "Gaetano Pini" Institute, University of Milan, Italy

Bisphosphonates are the treatment of choice for postmenopausal Osteoporosis and all medications within the bisphosphonate class are actually recommended for the treatment of Osteoporosis.

Several evidences suggest that the bisphosphonate class has consistently demonstrated good efficacy and tolerability in reducing fracture risk, in increasing bone mineral density and in reducing biochemical markers of bone turnover.

The history of bisphosphonates is characterized by a progression to less frequent dosing regimens. The rationale of intermittent administrations of these agents is based on several considerations. First of all, bisphosphonates induce cellular effects on the skeleton which in ultimate way lead to osteoclast apoptosis via enzymatic inhibition. Secondly, new agents became available with increasing potency in inhibiting bone resorption. More importantly, the serial measurement of markers of bone turnover indicates that withdrawal of bisphosphonates is associated with a persistency of action lasting from 1 to 5 years.

This property, which differs in intensity among different agents, depends on binding affinities for bone mineral and is stronger for high affinity bisphosphonates such as Ibandronate, Alendronate and Zoledronate. Furthermore, recent animal studies performed with Ibandronate demonstrated that the biological response is determined by total administered dose within a given time period rather than dosing frequency and that bone volume in ovariectomized rats is increased by Ibandronate independently of dosing schedule. In summary, the duration of action of bisphosphonates is most likely determined by total dose, dosing frequency, degree of binding to bone and underlying bone turnover.

Finally, it has been shown that intermittent dosing ameliorates esophageal tolerability and that compliance and adherence to treatment can be improved when intermittent dosing is introduced.

Recent studies performed with Ibandronate have explored on large samples of patients the feasibility of intermittent dosing in postmenopausal Osteoporosis lead-

EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI: VERSO LA TERAPIA INTERMITTENTE

Luigi Sinigaglia, Massimo Varenna

Dipartimento e Cattedra di Reumatologia, Istituto "Gaetano Pini", Università degli Studi di Milano

I bisfosfonati rappresentano il trattamento di scelta nell'osteoporosi postmenopausale e tutti i farmaci appartenenti a questa classe trovano indicazione nel trattamento dell'osteoporosi.

Esistono ad oggi numerose evidenze che dimostrano che questi agenti farmacologici sono efficaci non solo nell'incrementare la densità minerale ossea e nel ridurre i marker di turnover scheletrico, ma anche nel ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali ed extra-vertebrali. La storia dei bisfosfonati è caratterizzata dalla evoluzione degli schemi di trattamento che sono passati da una somministrazione ciclica o quotidiana a schemi di somministrazione intermittente con progressivo aumento degli intervalli liberi tra le somministrazioni.

Il razionale della somministrazione intermittente poggia su una serie di considerazioni di ordine farmacocinetico e clinico. In primo luogo i bisfosfonati sono dotati oltre che di effetti fisico-chimici sullo scheletro anche di effetti cellulari che in ultima analisi, per meccanismo di inibizione enzimatica, si traducono in una inibizione della funzione dell'osteoclasta di cui questi agenti favoriscono l'apoptosi. In secondo luogo sono attualmente disponibili tra gli aminobisfosfonati composti con sempre più elevata potenza antiassorbitiva che in generale appare essere parallela alla potenza di inibizione del target enzimatico. Va poi sottolineato che la misurazione protratta dei markers di turnover scheletrico documenta come l'effetto degli aminobisfosfonati possa perdurare a lungo, anche dopo la sospensione del trattamento.

Questo effetto, che varia in funzione del composto considerato, dipende essenzialmente dalla diversa affinità del singolo bisfosfonato nei confronti dell'idrossiapatite ed appare essere più marcato per i composti ad elevata affinità come l'ibandronato, l'alendronato e lo zoledronato. Inoltre alcuni studi condotti sull'animale con l'ibandronato hanno dimostrato che la risposta biologica è determinata dalla dose cumulativa assunta in un determinato periodo di tempo piuttosto che dalla frequenza delle somministrazioni e che, a parità di dose cumulativa, l'ibandronato è in grado di preservare la massa ossea nel ratto ovariectomizzato indipendentemente dallo schema di dosaggio.

Riassumendo, la durata di azione dei bisfosfonati sembra essere determinata dalla dose totale, dalla frequenza di dosaggio, dal grado di affinità del composto per lo scheletro e dall'entità del turnover. Infine è stato dimostrato sia nell'animale sia nell'uomo che la somministra-

ing to the conclusion that intermittent administration (20 mg every other day for 12 doses every 3 months) is as effective as daily treatment in reducing the risk of new vertebral fractures over 3 years.

zione intermittente per os è in grado di migliorare la tollerabilità esofagea e che in questo modo migliorano sia la compliance sia l'aderenza del paziente al trattamento con evidenti ripercussioni sulla efficacia ultima della terapia.

I più recenti studi condotti con ibandronato hanno esplorato i risultati del trattamento intermittente su ampie casistiche di pazienti e sono giunti alla conclusione che la terapia intermittente (20 mg a giorni alterni per 12 dosi ogni tre mesi) è efficace come la terapia quotidiana nel ridurre significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali nell'arco di tre anni di trattamento.

MOLECULAR MECHANISMS OF BONE METASTASIS

Anna Maria Teti

Department of Experimental Medicine, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

The osteomedullary environment is a fertile soil for the development of metastases, which represent a severe complication of many frequent tumours, including breast, prostate and lung carcinomas. While colonisation of visceral organs is more likely to be fatal, patients with only bone metastases can survive over 10 years, albeit with a poor quality of life and severe complications, including hypercalcaemia, intractable pain and pathologic fractures. The mechanisms favouring osteomedullary colonisation by metastases is unclear, however they are likely to be associated with the physiologic remodelling of the bone tissue that occurs throughout life. Bone and bone marrow are anatomically and functionally associated, with bone marrow being the source of the bone cell lineages, and bone cells involved in the regulation of the haematopoietic stem cell population. Many cellular events in the osteomedullary environment are regulated by cytokines and growth factors of which the tissue is remarkably enriched. Bone remodelling depends on the bone forming activity of osteoblasts and the resorbing activity of osteoclasts, two processes physiologically balanced by the concerted action of the two cell types. Tumor cells are believed to interfere with the remodelling process, fuelling a negative vicious cycle which stimulates osteoblasts to overproduce pro-osteoclastogenesis factors. These induce osteoclast formation and bone resorption leading to severe osteolysis. During the process of bone resorption tumor-seeking factors previously embedded in the bone matrix are released and in turn stimulate tumor cells to growth, thus expanding the metastatic lesion. Many cytokines and growth factors are involved in the vicious cycle, de facto reducing the possibility to efficiently eradicate the metastatic tissue by pharmacologic therapy. Recent knowledge has identified common mechanisms shared by tumor cells and bone cells, leading to the emerging concept of osteomimicry, which may open a new avenue for the identification of more specific and efficacious targets for therapy. Also, global gene expression profiling by microarray analysis has revealed that bone metastases have a specific gene signature that distinguishes the tissue from any other type of metastases expanding in visceral organs. These recent advances promise future developments for innovative approaches to combat such a frequent and severe disease of bone.

MECCANISMI MOLECOLARI DELLE METASTASI OSSEE

Anna Maria Teti

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi de L'Aquila

L'ambiente osteomidollare è un terreno fertile per lo sviluppo di metastasi, le quali rappresentano una grave complicazione di molti tumori, compresi i carcinomi della mammella, della prostata e del polmone. Mentre la colonizzazione degli organi viscerali è in genere fatale, pazienti affetti solo da metastasi ossee possono sopravvivere per oltre 10 anni, sia pure con una bassa qualità di vita e gravi complicazioni, comprese ipercalcemia, dolore non trattabile farmacologicamente e fratture patologiche. I meccanismi che favoriscono la colonizzazione del midollo osseo da parte delle metastasi sono poco chiari, tuttavia essi sembrano essere associati con il rimodellamento fisiologico del tessuto osseo che si verifica nel corso della vita. L'osso ed il midollo osseo sono associati dal punto di vista anatomico e funzionale, con il midollo osseo che rappresenta la fonte delle cellule ossee, e le cellule ossee coinvolte nella regolazione della popolazione delle cellule staminali emopoietiche. Numerosi eventi cellulari nell'ambiente osteomidollare sono regolati da citochine e fattori di crescita di cui il tessuto è considerevolmente ricco. Il rimodellamento osseo dipende dall'attività di formazione dell'osso da parte degli osteoblasti e dall'attività di riassorbimento da parte degli osteoclasti, due processi fisiologicamente bilanciati dall'azione coordinata dei due tipi cellulari. Si ritiene che le cellule tumorali interferiscano con il processo di rimodellamento, alimentando un circolo vizioso che stimola gli osteoblasti a produrre fattori pro-osteoclastogenici. Questi inducono la formazione di osteoclasti ed il riassorbimento osseo, con conseguente osteolisi. Durante il processo di riassorbimento osseo, fattori precedentemente intrappolati nella matrice sono rilasciati e stimolano la crescita delle cellule tumorali, facendo così peggiorare la lesione metastatica. Numerose citochine e fattori di crescita sono coinvolti nel circolo vizioso, riducendo di fatto la possibilità di estirpare efficacemente il tessuto metastatico mediante terapia farmacologica. Scoperte recenti hanno identificato meccanismi condivisi da cellule tumorali e cellule ossee che hanno fatto emergere il concetto di osteomimesi, il quale potrebbe aprire una nuova strada per l'identificazione di target terapeutici più specifici ed efficaci. Inoltre, profili di espressione genica globale mediante analisi di *microarray* hanno rivelato che le metastasi ossee hanno una "gene signature" specifica che distingue questo tessuto da qualsiasi altro tipo di metastasi viscerale. Queste recenti scoperte sono promettenti per sviluppi futuri atti ad identificare approcci innovativi per combattere tale grave e diffusa malattia ossea.

ALGODYSTROPHY

Massimo Varenna, Luigi Sinigaglia

Department and Chair of Rheumatology, "Gaetano Pini" Institute, University of Milan, Italy

Algodystrophy is a regional syndrome characterized by pain, dystrophic skin changes, swelling and vascular instability. Trauma is the commonest event acting as predisposing factor and Colles' fracture is the most frequent type of trauma precipitating Algodystrophy. Algodystrophy has been reported after many other clinical situations such as myocardial ischemia and hemiplegia. At present, a regional inflammatory response able to trigger and maintain microvascular disturbances is the most widely accepted pathogenetic hypothesis, as demonstrated by a number of studies about vasomotor changes in algodystrophy. Consistently, histopathological reports showed medullary necrosis with bone edema. The trabeculae of the cancellous bone showed death of osteocytes, a normal trabecular bone volume with a reduced content of hydroxyapatite. There are few signs of osteoclastic hyperactivation. Besides the usual clinical stages recognized in the "complete" forms, no such clinical picture was found in some patients, without clinical signs and symptoms in a predictable pattern ("incomplete" or "cold" forms). Because laboratory investigations show no characteristic biochemical abnormalities, imaging of Algodystrophy is often needed to ensure the diagnosis. Plain X-rays show in many cases typical radiographic changes ("patchy" osteoporosis), but these features usually appear only after several weeks. Radionuclide scintigraphy can be considered the most useful diagnostic tool showing a very early increased uptake before any radiographic changes. In the same way, MRI may show early signal abnormalities related to bone marrow edema. Treatment options are currently addressed to high-dosage Bisphosphonates intravenous administration. The high local concentrations reached by these molecules allow a prompt pain relief and an anti-inflammatory effect, stopping an anaerobic metabolism, the low ambient pH, and the release of proinflammatory mediators.

ALGODISTROFIA RIFLESSA

Massimo Varenna, Luigi Sinigaglia

Dipartimento e Cattedra di Reumatologia, Istituto "Gaetano Pini", Università degli Studi di Milano

L'algodistrofia è una sindrome regionale clinicamente caratterizzata da dolore, alterazioni del trofismo cutaneo, edema ed alterazioni circolatorie. Nell'evenienza più frequente (50% dei casi) riconosce quale fattore predisponente un evento traumatico e in tale ambito la frattura di Colles rappresenta la tipologia di trauma che più frequentemente si complica con una sindrome algodistrofica (SA). Altre situazioni cliniche che possono rappresentare eventi predisponenti sono, ad esempio, l'infarto miocardico e le sindromi emiplegiche. Da un punto di vista patogenetico, il processo flogistico locale in grado di innescare e mantenere un disturbo del microcircolo è attualmente l'ipotesi più condivisa e trova riscontro in diversi studi fisiopatologici. Coerentemente, gli studi istologici mostrano una necrosi midollare ossea accompagnata da segni di edema. Il tessuto osseo mostra segni di necrosi osteocitica con un volume trabecolare mantenuto ed un'importante riduzione di idrossiapatite, con modesti segni di iperattivazione osteoclastica. Accanto alle forme "complete", nelle quali la malattia presenta le classiche manifestazioni cliniche che tendono ad evolvere in stadi successivi, la visione più attuale sottolinea l'incidenza di quadri che non presentano il tipico corteo clinico e sintomatologico e, soprattutto, senza i classici segni osservabili nelle fasi iniziali di malattia (forme "incomplete" o a esordio "freddo"). In assenza di un laboratorio indicativo, le indagini strumentali rappresentano quindi un elemento di fondamentale importanza ai fini diagnostici. L'indagine radiologica, molto spesso evocativa ("osteoporosi maculata"), richiede una latenza di alcune settimane rispetto all'esordio clinico. La scintigrafia ossea costituisce a tutt'oggi la metodica diagnostica in grado di offrire con maggior precocità informazioni utili alla diagnosi, così come la RMN consente spesso di evidenziare nelle fasi iniziali alterazioni di segnale attribuibili ad un edema midollare osseo. Dal punto di vista terapeutico la classe farmacologica che al momento sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia e rappresentata dai bisfosfonati somministrati per via venosa a dosaggi elevati. Tali molecole raggiungono localmente concentrazioni elevate e ciò probabilmente consente di esercitare un effetto analgesico ed antiflogistico, interrompendo il metabolismo anaerobio, e quindi l'acidosi locale, e contrastando la produzione di mediatori flogistici.