
ORAL COMMUNICATIONS
AND POSTERS

COMBINED EVALUATION OF PARAFIBROMIN IMMUNOSTAINING AND *HRPT2* GENE ANALYSIS IN PARATHYROID ADENOMAS AND CARCINOMAS

E. Ambrogini, F. Cetani, P. Viacava, E. Pardi, G. Fanelli, A.G. Naccarato, S. Borsari, M. Lemmi, P. Berti, A. Pinchera, C. Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, University of Pisa, Italy

Histological diagnosis of parathyroid cancer, in the absence of local invasion or metastases, can be difficult. *HRPT2* gene mutations are associated with parathyroid carcinomas and loss of parafibromin has been suggested as a diagnostic marker of malignancy. The aim of the present investigation was to extend parafibromin immunoreactivity studies in a series of benign and malignant parathyroid tumors and cross-validate the results with those of *HRPT2* analysis. We performed parafibromin immunostaining and *HRPT2* gene analysis by LOH studies and sequencing in 16 parathyroid cancers specimens (eleven primary tumors, one skin and four lung metastases), 35 parathyroid adenomas, and five parathyroid atypical adenomas. Twelve of 16 carcinomas and one of 35 adenomas showed *HRPT2* mutation. No *HRPT2* abnormalities were found in atypical adenomas. Parathyroid carcinomas and metastases were parafibromin-negative. In contrast, all but one parathyroid adenomas were parafibromin-positive. The adenoma carrying *HRPT2* mutation was negative. Two atypical adenomas were positive and the remaining three negative. Thus, retained parafibromin staining excludes malignancy and, in equivocal cases, the lack of *HRPT2* gene abnormalities increases the likelihood of a benign tumor. Parafibromin immunostaining is a potentially useful tool in the differential diagnosis of parathyroid tumors at initial histopathological evaluation, particularly in those showing suspicious, but not definitive, microscopic features of malignancy. We believe that an early molecular diagnosis of cancer, before local recurrence or metastasis, is of great importance and might also have a positive impact on the course of the disease by advising a more aggressive therapy and follow-up.

VALUTAZIONE ASSOCIATA DELL'IMMUNOISTOCHEMICA PER LA PARAFIBROMINA E DELL'ANALISI GENETICA DELL'*HRPT2* IN UN GRUPPO DI ADENOMI E CARCINOMI PARATIROIIDEI

E. Ambrogini, F. Cetani, P. Viacava, E. Pardi, G. Fanelli, A.G. Naccarato, S. Borsari, M. Lemmi, P. Berti, A. Pinchera, C. Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa

La diagnosi istologica di carcinoma delle paratiroidi, in assenza di invasione locale o metastasi a distanza, può risultare difficoltosa. Le mutazioni del gene *HRPT2* sono state identificate nel carcinoma delle paratiroidi e la perdita di espressione della parafibromina è stata indicata come un possibile marcatore diagnostico di carcinoma. Lo scopo di questo studio è stato quello di eseguire l'analisi immunohistochemica per la parafibromina in un gruppo di adenomi e carcinomi paratiroidi sporadici e di confrontare l'espressione della proteina in questi casi con l'analisi genetica dell'*HRPT2*. Lo studio è stato eseguito su 16 campioni di carcinoma delle paratiroidi (11 tumori primitivi, una metastasi cutanea e quattro metastasi polmonari), 35 adenomi delle paratiroidi e 5 adenomi atipici. Dodici dei 16 campioni di carcinomi paratiroidi e uno dei 35 adenomi presentavano mutazioni del gene *HRPT2*. Nessuna mutazione dell'*HRPT2* veniva evidenziata negli adenomi atipici. L'immunohistochemica per la parafibromina risultava negativa in tutti i carcinomi primitivi e in tutte le metastasi. Al contrario, in tutti gli adenomi, tranne uno, l'immunohistochemica risultava positiva per la parafibromina; l'unico adenoma risultato negativo all'immunohistochemica era quello in cui era stata evidenziata la mutazione del gene *HRPT2*. Per quanto riguarda gli adenomi atipici, 2 risultavano positivi all'immunohistochemica e 3 negativi. I risultati del nostro studio ci permettono di concludere che la positività per la parafibromina all'immunohistochemica consente di escludere la diagnosi di carcinoma e, nei casi equivoci, la mancanza di una mutazione del gene *HRPT2* aumenta la probabilità che si possa trattare di un tumore benigno. Pertanto, l'immunohistochemica per la parafibromina è uno strumento potenzialmente utile nella diagnosi differenziale dei tumori paratiroidi alla valutazione istologica iniziale, soprattutto in quei casi che mostrano caratteristiche microscopiche sospette, ma non definitive, per malignità. La diagnosi precoce di carcinoma paratiroideo, prima della comparsa di recidiva o di metastasi, è di grande importanza e potrebbe avere un impatto favorevole sulla malattia consentendo una terapia e un follow-up più aggressivi.

CAREGIVER BURDEN AND FRACTURES IN DEMENTED ELDERLY SUBJECTS: PRELIMINARY RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL STUDY

S. Andreani, S. Ercolani, E. Mariani, A. Mariani, P. Mecocci, D. Maggio

Section of Gerontology and Geriatrics, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia

There is evidence that elderly demented patients have a higher risk of osteoporotic fractures as compared to cognitively intact elderly subjects. This higher risk may be related to several factors, such as lower bone mineral density, higher prevalence of falls and higher motor disability. In particular, mobility, a crucial component of the demented global health, is often dependent on caregivers, whose role in fracture risk is unknown. The purpose of this study was to investigate whether falls and subsequent fracture in demented elderly subjects are associated with emotional and psychological distress of the caregiver.

Our study population consisted of 106 demented subjects and 106 caregivers. We examined the main clinical and functional characteristics of the demented subjects, including anthropometric measures, cognitive and functional status, comorbidity, pharmacological treatments, history of falls and fractures in the past 24 months, and related them to caregiver's burden, as evaluated by Caregiver Burden Inventory (CBI) and Brief Symptom Inventory for anxiety (BSI-A) in order to detect an association between falls/fracture and levels of caregiver's distress.

A total of 54 demented subjects had a history of falls in the past 24 months, and among these 17 (16.%) had at least one fracture as a consequence of fall. Patients with a positive history of falls were older ($p = 0.001$) and presented a more severe dementia than patients without falls. The mean CBI and BSI-A score of caregivers of patients with falls were significantly higher than that of caregivers of demented subjects without falls. In a linear regression model adjusted for age, gender and severity of dementia, history of falls was moderately associated with the CBI score ($r = 0.543$, $p < 0.001$). Higher CBI and BSI-A scores were also found in caregivers of patients with fracture, compared to caregivers of demented without fracture. An association was found between BSI-A score and fracture history ($r = 0.315$, $p = 0.02$).

In conclusion, among the community dwelling demented subjects, falls are associated with caregiver burden while fractures are associated with caregiver anxiety.

STRESS DEL CAREGIVER E FRATTURE NEL DEMENTE: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO TRASVERSALE

S. Andreani, S. Ercolani, E. Mariani, A. Mariani, P. Mecocci, D. Maggio

Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Perugia

Il soggetto demente va incontro ad un rischio di fratture osteoporotiche nettamente superiore rispetto al soggetto con normali funzioni cognitive. A questo aumentato rischio concorrono una serie di fattori, tra i quali uno stato di accentuata fragilità ossea, una maggiore propensione alle cadute, una minore competenza motoria. La mobilità, in particolare, è un aspetto critico della salute del demente, e spesso dipendente dall'apporto di un caregiver, il cui ruolo nella composizione dell'aumentato rischio di frattura non è chiaro.

Noi abbiamo compiuto uno studio preliminare su un numero di 106 soggetti dementi (65 femmine e 41 maschi) e 106 caregivers, studiando nei primi alcuni parametri tra cui caratteristiche demografiche, stato cognitivo e affettivo, stato funzionale, morbilità prevalenti, trattamenti farmacologici e storia di cadute e fratture negli ultimi 24 mesi. Questi dati sono stati incrociati con i livelli di stress e di ansia del caregiver, rilevati attraverso la CBI (Caregiver Burden Inventory, punteggio da 1 a 96 per livelli crescenti di stress) e la Brief Symptom Inventory-Anxiety (BSI-A, punteggio da 1 a 24 per livelli crescenti di ansia), per scoprire se vi fosse un'associazione tra cadute, fratture e stress emotivo da assistenza. Un totale di 54 soggetti (18 maschi e 36 femmine) riportavano una storia di cadute negli ultimi 24 mesi. Tra questi, 17 soggetti (16%) hanno riportato almeno una frattura come conseguenza delle cadute (1 femore, 4 omero, 2 bacino, 1 vertebrale, 3 rotula, 1 coste, 1 polso, 1 cranio, 3 multiple). Tra i caregivers dei dementi con caduta e quelli dei dementi senza vi era una differenza significativa in termini di stress (punteggio alla CBI pari a 28.9 ± 15.3 nei caregivers dei *fallers* vs 14.5 ± 13.3 nei caregivers dei *non fallers*, $p < 0.001$) e di ansia (punteggio alla BSI-A di 8.8 nei primi vs. 4.4 nei secondi, $p < 0.001$). Una regressione lineare corretta per età, sesso e gravità della demenza ha poi dimostrato che una storia di cadute si associava in maniera indipendente con il punteggio rilevato alla CBI ($r = 0.543$, $p < 0.001$). Anche tra caregivers dei dementi con frattura e quelli dei dementi senza vi era una differenza significativa in termini di stress (punteggio CBI 30.6 ± 13.9 nei primi, di 20.2 ± 15.9 nei secondi, $p < 0.05$). La correlazione tra storia di fratture e punteggio alla CBI non raggiungeva livelli di significatività ($r = 0.387$, $p = 0.11$) mentre vi era un'associazione significativa tra fratture e ansia del caregiver ($r = 0.315$, $p = 0.02$).

In conclusione tra i dementi che vivono in comunità le cadute sono associate con il carico di stress dei loro caregivers mentre gli eventi fratturativi sono associati con un notevole stato d'ansia degli stessi. Occorre uno studio longitudinale per meglio definire i rapporti di causalità tra stress e ansia da un lato, e cadute e fratture dall'altro.

IDENTIFICATION OF WOMEN FOR BONE DENSITOMETRY: ANALYSIS OF A LARGE GROUP OF WOMEN REFERRING FOR DUAL-ENERGY-X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA) BY APPLYING A RISK ESTIMATION QUESTIONNAIRE

M.G. Aragno, L. Gianotti¹, R. Giuliano, F. Tassone¹, C. Fagliano, P. Carignano², A. Toselli², G. Borretta¹, A. Biggi

Division of Nuclear Medicine and ¹ Division of Endocrinologia, A.O. S. Croce Hospital, Cuneo

² General Medicine, ASL 15, Cuneo, Italy

Background: identification of subjects with low bone mineral density (BMD) is an important strategy in reducing the incidence of osteoporotic fractures. However, screening all women older than 65 yrs, as suggested by some scientific societies, is difficult to get in common practice and some simple questionnaires have been proposed for identifying high risk subjects.

Aim: to assess the correlation between the results of a risk factor estimation questionnaire and T-scores in a large population referring for DEXA, the diagnostic accuracy of this test and to determine the extent to which this test could be useful for optimizing the use of densitometry.

Subjects and Methods: we applied a simple questionnaire based on 6 items (age, weight, years from menopause, smoking, fractures, steroid therapy) in 956 consecutive women at least 20 yrs old (age, mean \pm SD: 62.87 \pm 9.8 yrs; range: 27-87 yrs) referred for a BMD measurement following indication by their general practitioners. BMD was measured by DEXA at lumbar spine and hip. The questionnaire scores were divided as follows: < 18 no indication for DEXA; \geq 18 indication for DEXA. Osteoporosis was defined according to WHO classification.

Results: in the whole group, mean score of the questionnaire was 26.1 \pm 11.37 (range 0-57), while mean T score was -2.29 \pm 1.31 SD (range -5.57 - +2.99); 90.1% was older than 50 yrs and 41.2% was older than 65 yrs. Osteoporosis was found in 47.9%, osteopenia in 36.9%, while 15.1% had normal BMD. In univariate analysis, questionnaire score was negatively related with T score (R Spearman = -0.47, $p < 0.001$), while, as expected, T score was negatively related with age (R Spearman = -0.34, $p < 0.0000001$). Dividing the group according to the questionnaire score, the group with score \geq 18 was older (66.2 \pm 8.2 vs 52.4 \pm 6.5 yrs, $p < 0.0000001$) than the group with score < 18 and had also lower T score (-2.52 \pm 1.24 vs -1.56 \pm 1.24 SD, $p < 0.0000001$). Finally, the questionnaire showed a sensitivity of 90.8% and a specificity of 61.3% in identifying women with osteoporosis.

INDIVIDUAZIONE DEI SOGGETTI DA SOTTOPORRE A DENSITOMETRIA: ANALISI DELLA SENSIBILITÀ E UTILITÀ DI UN QUESTIONARIO PER LA STIMA DEL RISCHIO OSTEOPOROTICO IN UN GRUPPO DI DONNE INDIRIZZATO ALL'ESAME

M.G. Aragno, L. Gianotti¹, R. Giuliano, F. Tassone¹, C. Fagliano, P. Carignano², A. Toselli², G. Borretta¹, A. Biggi

Divisione di Medicina Nucleare e ¹ Divisione di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, A.O. S. Croce e Carle, Cuneo

² Medicina Generale dell'ASL 15, Cuneo

Introduzione: l'identificazione dei soggetti con ridotta massa ossea è una strategia importante per la riduzione delle fratture osteoporotiche. D'altra parte, lo screening mediante densitometria (DEXA) a tutte le donne sopra i 65 anni è difficile da realizzare nella pratica clinica. Sono stati pertanto proposti alcuni questionari basati sui principali fattori di rischio per individuare i soggetti a rischio di osteoporosi.

Scopo dello studio: valutare la correlazione tra i risultati di un questionario stimante il rischio osteoporotico e i risultati della DEXA in una popolazione di donne inviate dal medico curante per tale esame, nonché la sensibilità e la specificità del test nell'individuare i soggetti osteoporotici.

Soggetti e metodi: sono state studiate 956 donne di età (media \pm DS) = 62.8 \pm 9.8, range 27-87 anni. Tutte hanno risposto al test che includeva 6 domande: età, peso, anni dalla menopausa, fumo, presenza di fratture, uso prolungato di steroidi. Tutte sono state sottoposte a DEXA su anca o colonna. I risultati del test sono stati considerati come segue: < 18 no indicazione a DEXA; \geq 18 indicazione a DEXA. L'osteoporosi è stata definita secondo i criteri OMS.

Risultati: nell'intero gruppo il punteggio medio del questionario risultava 26.1 \pm 11.3 (range 0-57), mentre il T score medio risultava -2.29 \pm 1.31 DS (range -5.57 - +2.99). Il 90.1% delle donne era > 50 anni e il 41.2% era > 65 anni. L'osteoporosi è stata diagnosticata nel 47.9%, l'osteopenia nel 36.9%, mentre il 15.1% era normale. Con l'analisi univariata, il risultato del questionario è risultato negativamente correlato con il T score (R Spearman = -0.47, $p < 0.001$). Dividendo le donne in base al risultato del questionario, le donne con risultato \geq 18 (indicazione a DEXA) risultavano più anziane (66.2 \pm 8.2 vs 52.4 \pm 6.5 anni, $p < 0.0000001$) rispetto alle donne con risultato < 18 (no indicazione a DEXA) e avevano un T score medio inferiore (-2.52 \pm 1.24 vs -1.56 \pm 1.24 DS, $p < 0.0000001$). Infine, il questionario ha mostrato una sensibilità del 90.8% e una specificità del 61.3% nell'identificare le donne affette da osteoporosi.

Conclusion: in our population, the application of a simple questionnaire including the main risk factors for osteoporosis, showed a good association with DEXA measurements and a good sensitivity in identifying women with osteoporosis. This screening strategy could induce a more rational use of BMD measurement.

Conclusioni: nella nostra popolazione, un semplice questionario basato sulla valutazione dei principali fattori di rischio per l'osteoporosi ha dimostrato avere una buona associazione con la misurazione DEXA e una buona sensibilità nell'individuare le donne osteoporotiche. Questo modello di screening potrebbe rappresentare una corretta strategia per un uso più razionale della DEXA.

RALOXIFENE PREVENTS CANCELLOUS BONE QUALITATIVE DAMAGE DURING MENOPAUSE

P. Astazi

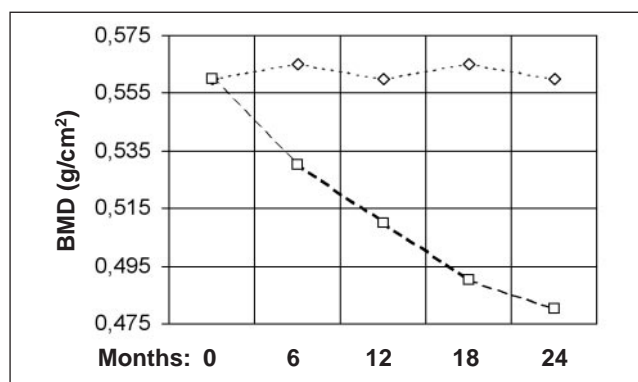
OsteoRESEARCH, Rome, Italy

Ovaric failure activates bone turnover with consequent perforation leading to qualitative deterioration of bone trabecular architecture.

Aim of the study: to evaluate the cancellous bone qualitative damage during menopause, appraising preventive effect of raloxifene (RLX) in comparison to calcium integration.

Materials and methods: 50 women were studied after 12 months from menopause if the BMD T-Score were inclusive ± 0.5 SD from the middle value of peak and 17-beta-E2 were < 30 pg/ml. Group 1 (N = 25) was treated with RLX 60 mg/die and calcium 500 mg/die for 24 months. Control group 2 (N = 25) assumed only calcium 500 mg/die. Bone tissue qualitative deterioration was measured at the calcaneus bone through HOLOGIC Sahara that furnishes *in vivo* qualitative and quantitative informations of trabecular architecture by Speed Of Sound, Broadband Ultrasound Attenuation, Quantitative Ultrasound Index and Bone Mineral Density.

Results: in patients treated with RLX all parameters were unchanged both after 12 months and after 24 months ($p = NS$). In control group ultrasonographic parameters were significantly decreased (see figure: showing significant BMD reduction in calcium group in comparison to RLX) after 12 months: (BUA 72.1 ± 2.0 dB/MHz vs 76.0 ± 2.0 dB/MHz, SOS $-1.3 \pm 0.8\%$, QUI 88.7 ± 0.2 U.I.), and after 24 months (BUA 66.4 ± 2.0 dB/MHz, SOS $-2.5 \pm 0.8\%$, QUI 81.7 ± 0.2 U.I.).



Conclusions: the significant ultrasonographic parameters variations suggest a precocious onset and a rapid progression of cancellous bone qualitative damage in menopause. Quantitative Ultrasound (MOC-QUS) confirms *in vivo* the ability to recognize qualitative trabecular architecture modifications. RLX prevents bone tissue qualitative deterioration while the calcium therapy alone can't prevent post-menopausal osteoporosis.

IL RALOXIFENE PREVIENE IL DANNO QUALITATIVO DELL'OSSO SPUGNOSO IN MENOPAUSA

P. Astazi

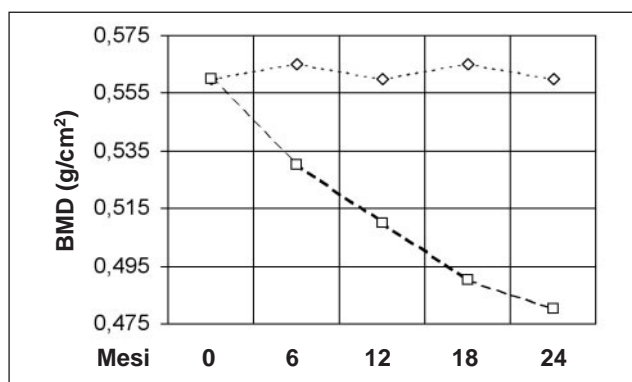
OsteoRESEARCH, Roma

La cessazione dell'attività ovarica attiva il turnover osseo con conseguenti perforazioni che determinano un deterioramento qualitativo dell'architettura dell'osso trabecolare.

Scopo dello studio: valutare il danno qualitativo dell'osso spugnoso in menopausa studiando l'effetto preventivo del raloxifene (RLX) rispetto all'integrazione di calcio.

Materiali e metodi: sono state studiate 50 donne, dopo 12 mesi dalla menopausa, se il BMD T-score fosse ± 0.5 DS dal valore medio di picco e il 17-beta-E2 fosse < 30 pg/ml. Il gruppo 1 (N = 25) è stato trattato con 60 mg/die più 500 mg di calcio/die per 24 mesi. Il gruppo 2 (N = 25), di controllo, assumeva solo 500 mg di calcio. Il deterioramento qualitativo del tessuto osseo è stato valutato in sede calcaneare mediante HOLOGIC Sahara, che fornisce *in vivo* informazioni qualitative e quantitative dell'architettura trabecolare mediante Speed Of Sound (SOS), Broadband Ultrasound Attenuation (BUA), Quantitative Ultrasound Index (QUI) e Bone Mineral Density (BMD).

Risultati: nelle pazienti trattate con RLX tutti i parametri sono rimasti invariati sia dopo 12 sia dopo 24 mesi ($p = N.S.$). Nel gruppo di controllo i parametri ultrasonografici sono risultati significativamente ridotti. La figura mostra la riduzione significativa del BMD nel Gruppo 2, rispetto al RLX, dopo 12 mesi (BUA 72.1 ± 2.0 dB/MHz vs 76.0 ± 2.0 dB/MHz, SOS $-1.3 \pm 0.8\%$, QUI 88.7 ± 0.2 U.I.) e dopo 24 mesi (BUA 66.4 ± 2.0 dB/MHz, SOS $-2.5 \pm 0.8\%$, QUI 81.7 ± 0.2 U.I.).



Conclusioni: le variazioni significative dei parametri ultrasonografici suggeriscono un esordio precoce e una rapida progressione del danno qualitativo dell'osso spugnoso in menopausa. La MOC-QUS conferma *in vivo* la capacità di riconoscere le modificazioni qualitative dell'architettura trabecolare. Il RLX previene il deterioramento qualitativo dell'osso spugnoso mentre la terapia con sali di calcio non previene l'osteoporosi post-menopausale.

EFFECTS OF THE PHYTOESTROGEN GENISTEIN ON BONE METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A 2-YEAR RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY

M. Atteritano¹, S. Mazzaferro¹, M.L. Cannata², A. Bitto³, A. Gaudio¹, R. D'Anna², C. Lubrano⁴, F. Squadrito³, N. Frisina¹

¹ Department of Internal Medicine

² Department of Obstetrical and Gynecological Sciences

³ Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, Section of Pharmacology, University of Messina

⁴ Department of Medical Physiopathology, "La Sapienza" University of Rome, Italy

Phytoestrogens are widely used as alternatives to hormonal therapies in order to reduce the rate of postmenopausal bone loss. However, potential limitations of human trials until conducted were their aspecificity, the duration with respect to the outcome measures and the small number of patients enrolled. To assess the effects of genistein administration (54 mg/die) on bone metabolism in postmenopausal healthy women. A 24-month, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Participants were 389 ambulatory healthy women who were 47-67 years of age with a BMD at the femoral neck $< 0.795 \text{ g/cm}^2$. After a 4-week stabilization on a standard fat-reduced diet, participants of the study were randomly assigned to receive genistein ($n = 198$) or placebo ($n = 191$). We measured the anteroposterior lumbar spine and femoral neck bone mineral density (BMD) and markers of bone formation [bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP)], bone resorption [pyridinoline (PYR) and deoxypyridinoline (DPYR)] and bone growth [insulin growth factor-1 (IGF-1)] at baseline, after a 1-yr and 2-yr treatment. Osteoprotegerin (OPG) and soluble receptor activator of nuclear factor κB ligand (sRANKL), calcium, phosphorus and parathyroid hormone serum concentrations were also analyzed. There was no significant difference in age, menopausal months and body mass index between the two groups at baseline. Urinary excretion of PYR and DPYR was not significantly modified by placebo administration either at 1 year or at 2 years. Genistein administration reduced the excretion of pyridinium cross links at 1 year (PYR = $-10.27 \pm 2.14\%$; DPYR = $-8.15 \pm 2.64\%$; $p < 0.05$) and 2 years (PYR = $-9.28 \pm 2.15\%$; DPYR = $-7.34 \pm 2.08\%$; $p < 0.05$). Placebo administration did not change the serum levels of B-ALP and IGF-1. In contrast, administration of genistein markedly increased serum B-ALP and IGF-1 levels either at 1 year (B-ALP = $36.27 \pm 1.96\%$; IGF-1 = $25.56 \pm 5.33\%$; $p < 0.005$) or at 2 year (B-ALP = $41.09 \pm 2.06\%$; IGF-1 = $23.94 \pm 4.82\%$; $p < 0.005$). Furthermore by comparison with placebo, the

EFFETTI DEL FITOESTROGENO GENISTEINA SUL METABOLISMO OSSEO NELLE DONNE IN POSTMENOPAUSA: STUDIO RANDOMIZZATO, MULTICENTRICO, IN DOPPIO CIECO, PLACEBO-CONTROLLATO

M. Atteritano¹, S. Mazzaferro¹, M.L. Cannata², A. Bitto³, A. Gaudio¹, R. D'Anna², C. Lubrano⁴, F. Squadrito³, N. Frisina¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna

² Dipartimento di Scienze Ginecologiche ed Ostetriche

³ Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologica, Università degli Studi di Messina

⁴ Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

I fitoestrogeni sono utilizzati come alternativa alla terapia ormonale sostitutiva nel ridurre la perdita ossea postmenopausale. Gli studi *in vivo* sull'uomo, fin qui condotti, presentano delle limitazioni che ne caratterizzano i risultati quali la loro aspecificità, la durata dello studio e il numero limitato di pazienti arruolati. Nella presente ricerca ci siamo proposti di valutare gli effetti della somministrazione di genisteina (54 mg/die) sul metabolismo di osso in donne sane in postmenopausa. Studio della durata di 24 mesi randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato. Le partecipanti erano 389 donne sane con età compresa tra 47 e 67 anni, con una BMD al collo femorale $< 0,795 \text{ g/cm}^2$. Dopo una stabilizzazione di 4 settimane con una dieta standard a basso contenuto di grassi, le partecipanti allo studio sono state randomizzate a ricevere genisteina ($n = 198$) o placebo ($n = 191$). Abbiamo misurato la densità minerale ossea (BMD) a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del collo femorale, i marcatori di neoformazione ossea [fosfatasi alcalina ossea (B-ALP)], di riassorbimento osseo [la piridinolina (PYR) e la deossipiridinolina (DPYR)] e il fattore di crescita dell'insulina-1 (IGF-1) al tempo basale, dopo un anno e dopo due anni di trattamento. Inoltre sono state analizzate l'osteoprotegerina (OPG), il sRANKL, la calcemia, la fosforemia, il paratormone sierico e la vitamina D. Tra i due gruppi, al tempo basale non vi erano differenze significative per età, indice di massa corporea e mesi dalla menopausa. L'escrezione urinaria di PYR e DPYR non è stata modificata dalla somministrazione di placebo sia a 1 anno che a 2 anni. La somministrazione di genisteina ha ridotto l'escrezione urinaria della piridinolina a 1 anno (PYR = $-10,27 \pm 2,14\%$; DPYR = $-8,15 \pm 2,64\%$; $p < 0,05$) e a 2 anni (PYR = $-9,28 \pm 2,15\%$; DPYR = $-7,34 \pm 2,08\%$; $p < 0,05$). La somministrazione di placebo non ha modificato i livelli sierici di B-ALP e di IGF-1, mentre la somministrazione di genisteina ha provocato un incremento della B-ALP e di IGF-1 sia a 1 anno (B-ALP = $36,27 \pm 1,96\%$; IGF-1 = $25,56 \pm 5,33\%$; $p < 0,005$) che a 2 anni (B-ALP = $41,09 \pm 2,06\%$; IGF-1 =

soluble RANKL (sRANKL)/OPG ratio was lower in the genistein group. At the end of the experimental period genistein significantly increased BMD in the femur (femoral neck: genistein = $5.32 \pm 0.80\%$; placebo = $-4.82 \pm 0.68\%$ and $p < 0.001$) and lumbar spine (genistein = $5.53 \pm 0.71\%$ placebo = $-4.96 \pm 0.91\%$ and $p < 0.001$). This study suggest for the first time the genistein positive-effects on bone loss in a large size of population are at long-term and indicates that this pytoestrogen reduces bone resorption, increases bone formation and bone growth in postmenopausal women.

$23,94 \pm 4,82\%$; $p < 0,005$). Inoltre, dal paragone col placebo, il rapporto RANKL solubile (sRANKL)/OPG era più basso nel gruppo in trattamento con genisteina. Al termine della sperimentazione la genisteina ha aumentato significativamente la BMD sia nel collo femorale (genisteina = $5,32 \pm 0,80\%$; placebo = $-4,82 \pm 0,68\%$; $p < 0,001$) che a livello del tratto lombare della colonna (genisteina = il $5,53 \pm 0,71\%$; placebo = $-4,96 \pm 0,91\%$; $p < 0,001$). Questo studio suggerisce, per la prima volta in una grande popolazione, i positivi effetti della genisteina a lungo termine sulla perdita ossea riducendo il riassorbimento osseo e aumentando la neoformazione ossea nelle donne in postmenopausa.

EFFICACY AND ROLE OF TERIPARATIDE DURING POST MENOPAUSAL OP TREATMENT IN WOMEN NON RESPONDERS TO COMMON TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES

D. Avila, G. Cusumano, G. Di Giovanni,
C. Sferrazza, G.B. Rini

*Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti,
University of Palermo, Italy*

Aim of this study was to verify the efficacy of teriparatide [rhPTH (1-34)], active fragment of parathyroid hormone, administration by daily subcutaneous injection, at 20 ug/die dosage, in post-menopausal women affected by Osteoporosis (OP), complicated by comparison of 2 or more vertebral fractures and others, resistants or non responders to common bisphosphonate treatment as: Alendronate (AL) 70 mg and Risedronate (RS) 35 mg, weekly.

The study included 66 women, mean age 69 (range 42-83), affected by OP, who, despite past treatments with AL and RS, were found to have further vertebral fractures ($2,9 \pm 0,4$).

The patients, before treatment onset, had a bone mineral density (BMD) evaluated by LUNAR DPX-plus densitometer, a T-score of $-3,8 \pm 0,5$ SD at the spine and $-1,8 \pm 0,5$ SD at the hip.

The treatment was conducted for 18 months.

At check up, after a year, a significant improvement was observed ($p < 0,01$) about BMD values: spine T-score: $-2,8 \pm 0,5$ DS; hip T-score: $-1,5 \pm 0,5$ DS, and decisive decrease of vertebral and hip fracture events.

The subsequent check up, at the end of treatment (18 months), confirmed same results.

Teriparatide represents an useful therapy in treatment of OP complicated by 2 or more fractures, in resistant or non responder patients to a treatment with anti-resorptive drugs.

It also can warrant a bone mass return in situations that could be considerably jeopardize, suggesting an alternative or in alternation in long run treatment in high OP conditions, thanks to good tolerability, best motor and functional faculties return, chronic pain symptom regression and comprehensive life quality improvement.

EFFICACIA E RUOLO DEL TERIPARATIDE NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE IN DONNE NON RESPONDERS AL COMUNE TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI

D. Avila, G. Cusumano, G. Di Giovanni,
C. Sferrazza, G.B. Rini

*Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti,
Università degli Studi di Palermo*

Scopo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia della somministrazione giornaliera del Teriparatide [rhPTH (1-34)], frammento attivo dell'ormone paratiroidico, al dosaggio di 20 microgrammi/die, in donne con Osteoporosi Post-menopausale (OP), complicata dal riscontro di 2 o più fratture vertebrali e non, resistenti o non più responders al comune trattamento con bisfosfonati: alendronato (AL) 70 mg e risedronato (RS) 35 mg, settimanali.

Sono state arruolate 66 donne di età compresa tra 42-83 anni (età media 69 anni), affette da OP, che malgrado i pregressi trattamenti con AL e RS avevano subito ulteriori fratture vertebrali ($2,9 \pm 0,4$). Le pazienti, prima dell'inizio del trattamento, presentavano una densità minerale ossea (BMD), valutata con densitometro LUNAR DPX-plus, a livello vertebrale di T-score uguale a $-3,8 \pm 0,5$ DS e femorale di $-1,8 \pm 0,5$ DS. Il trattamento è stato condotto per 18 mesi.

Al controllo, dopo un anno, si è osservato un miglioramento significativo ($p < 0,01$) dei valori di BMD con T-score vertebrale $-2,8 \pm 0,5$ DS e T-score femorale $-1,5 \pm 0,5$ DS, e netta riduzione degli episodi fratturativi sia vertebrali che femorali. Il successivo controllo alla fine del trattamento (18 mesi) ha confermato gli stessi risultati.

Il teriparatide rappresenta un'utile terapia nel trattamento dell'OP complicata da 2 o più fratture, in pazienti resistenti o non responders al trattamento con i farmaci anti-resorptivi. È in grado di garantire un recupero della massa ossea anche in situazioni che sembrerebbero notevolmente compromesse, proponendosi come alternativa o in alternanza nel trattamento a lungo termine delle forme severe dell'OP, in considerazione della buona tollerabilità, dell'ottimo recupero delle capacità motorie e funzionali, della regressione della cronica sintomatologia algica e del globale miglioramento della qualità della vita.

DIFFERENT FRAMESHIFT MUTATIONS OF *MEN1* GENE IN TWO ITALIAN FAMILIES AFFECTED BY MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1

C. Banti, F. Cetani, M. Lemmi, E. Pardi, E. Ambrogini, A. Pucci, E. Vignali, A. Picone, G. Viccica, S. Borsari, P. Vitti, C. Marcocci

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa

Multiple endocrine neoplasia type I (MEN 1) syndrome predisposes the development of endocrine and non-endocrine tumors with an autosomal dominant pattern of inheritance. In the present study we describe two unrelated Italian kindreds with MEN1.

Kindred A: the proband, a 52-year-old woman, was referred to our Department in April 2004 for primary hyperparathyroidism (PHPT), recurrent after superior left parathyroidectomy. The clinical history was remarkable since at the age of 20 had multiple cutaneous lymphomas treated by surgery; at the age of 33 (1987), had a bronchial carcinoid tumor, treated by surgery, and at the age of 42 had a primary hyperparathyroidism. Further investigations revealed non-functional endocrine pancreatic tumors, localized in head, body and tail of pancreas, gastric and duodenal endocrine tumors and left non-functional adrenal tumor. No additional MEN1 related manifestations were diagnosed and the patient underwent total pancreatectomy in November 2004. Two additional family members, the female proband's children, were investigated and no biochemical alteration was found.

Kindred B: the proband, a 24-year-old woman, was referred to our Department in September 2004 for PHPT, persistent after subtotal parathyroidectomy. The clinical history was notable for the presence of multiple cutaneous and visceral lipomas, treated by several surgical treatments since she was 8. She underwent subtotal parathyroidectomy and total thyroidectomy (for a thyroid cancer), at the age of 18. Further investigation revealed non-functional endocrine pancreatic and gastric endocrine tumors. No additional MEN1 related manifestations were diagnosed and the patient underwent inferior left parathyroidectomy in October 2004. Three additional family members, the proband's mother, father and brother, were investigated and biochemical alteration was found in the father, who was affected by PHPT.

Clinical screening tests included: ionized calcium, intact parathyroid hormone, GH, insulin, prolactin, pancreatic polypeptides, glucagon, vasoactive intestinal peptide, chromogranin A, cortisol and ACTH. These tests were accomplished in the probands and in the family members.

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leuco-

DUE DIVERSE MUTAZIONI DEL GENE *MEN1* IN DUE FAMIGLIE ITALIANE AFFETTE DA SINDROME DELLE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DI TIPO 1

C. Banti, F. Cetani, M. Lemmi, E. Pardi, E. Ambrogini, A. Pucci, E. Vignali, A. Picone, G. Viccica, S. Borsari, P. Vitti, C. Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa

La sindrome delle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN 1) predispone allo sviluppo di neoplasie endocrine e non, ed è caratterizzata da una ereditarietà di tipo autosomico dominante. In questo studio descriviamo due famiglie italiane affette da MEN1 con una modalità di presentazione della malattia non classica.

Famiglia A: la probanda, una donna di 52 anni, era giunta presso il nostro Dipartimento nell'aprile del 2004 per iperparatiroidismo primario (PHPT), recidivato dopo un intervento di paratiroidectomia superiore sinistra. La sua storia clinica era iniziata all'età di 20 anni per la comparsa di multipli lipomi cutanei trattati chirurgicamente; all'età di 33 anni (1987) era stata fatta diagnosi di carcinoma bronchiale, trattato con exeresi chirurgica; all'età di 42 anni comparsa di iperparatiroidismo primario (1996). Ulteriori indagini avevano mostrato la presenza di multiple lesioni neuroendocrine pancreatiche non funzionanti localizzate a livello della testa, del corpo e della coda, tumori endocrini a livello gastrico e duodenale e una lesione surrenalica sinistra non secernete. Non era stata identificata nessuna altra manifestazione correlata alla MEN1. La paziente nel novembre del 2005 era stata quindi sottoposta ad intervento di pancreatectomia totale. Due membri della famiglia, i figli della probanda, erano stati analizzati e nessuna alterazione biochimica era stata riscontrata.

Famiglia B: la probanda, una donna di 24 anni, era giunta presso il nostro Dipartimento nel settembre del 2004 per iperparatiroidismo primitivo (PHPT), persistente dopo un intervento di paratiroidectomia sub-totale. La sua storia clinica era iniziata all'età di 8 anni con la comparsa di multipli lipomi sia cutanei che viscerali per i quali era stata sottoposta a numerosi interventi chirurgici. Inoltre all'età di 18 anni era stata sottoposta ad intervento di paratiroidectomia sub-totale e tiroidectomia totale per un carcinoma tiroideo a cellule di Hürthle. Ulteriori indagini avevano identificato la presenza di un tumore endocrino pancreatico non funzionante di 2,5 cm e di un tumore endocrino a livello gastrico. Nessuna altra manifestazione correlata alla MEN1 era stata identificata. La paziente nell'ottobre del 2005 era stata sottoposta ad intervento di paratiroidectomia inferiore sinistra. Tre membri della famiglia, la madre, il fratello e il padre della probanda, erano stati analizzati, e nel padre era stata posta diagnosi di iperparatiroidismo primitivo.

cytes of the proband and family members. The coding sequence of MEN1 gene and 16 splice sites were PCR amplified and subjected to direct sequencing.

In the proband of kindred A a heterozygous insertion of 1 bp was found in exon 10, leading to a frameshift (1758insA). This mutation was absent in the other family members.

In the proband of kindred B direct sequencing revealed a heterozygous insertion of 1 bp at codon 1650 of exon 10 (1650insC). This mutation was present in the father and absent in the mother and in the brother.

We describe two unrelated MEN 1 families with a feature of MEN1 syndrome in the clinical picture. The two families had a different frameshift mutation of MEN1 gene both in exon 10, leading to premature stop codons.

Le indagini cliniche di screening comprendevano: calcio ionizzato, PTH intatto, GH, insulina, polipeptide pancreatico, glucagone, peptide intestinale vasoattivo, cromogranina A, cortisolo e ACTH. Tutte queste indagini furono effettuate nelle probande e nei loro familiari. Il DNA genomico era stato isolato dai leucociti del sangue periferico della probanda e dei familiari. La sequenza codificante del gene *MEN1* e i 16 siti di splicing alternativo erano stati amplificati tramite PCR e sottoposti a sequenziamento diretto.

Nella probanda della famiglia A è stata identificata l'inserzione di 1 bp nell'esone 10 che provocava un frameshift (1758insA). Questa mutazione è assente negli altri membri della famiglia. Nella probanda della famiglia B è stata identificata una inserzione eterozigote di 1 bp al codone 1650 nell'esone 10 (1650insC). Questa mutazione è presente nel padre, ma assente nel fratello e nella madre.

In conclusione, descriviamo due famiglie italiane affette da MEN1 con una particolare modalità di presentazione della malattia. Queste due famiglie presentano due mutazioni diverse del gene *MEN1*, entrambe a livello dell'esone 10, che determinano un codone di stop prematuro nella proteina.

EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF OSTEOPOROSIS IN A GENETIC ISOLATE OF OGLIASTRA AS A PREREQUISITE FOR IDENTIFICATION OF PREDISPOSING RISK FACTORS

G. Biino^{1,2}, L. Casula², F. de Terlizzi³, M. Adamo¹, D. Serra¹, M. Cosso¹, G. Mancosu¹, M. Francavilla², G. Tuligi², F. Piras², A. Angius^{1,2}, M. Pirastu^{1,2}

¹ *Shardna Life Sciences, Cagliari, Italy*

² *Istituto di Genetica delle Popolazioni, CNR, Alghero, Italy*

³ *Igea, Laboratorio di Biofisica Clinica, Carpi (MO), Italy*

As part of the Ogliastra project, which focuses on the study of the genealogy, genetics and clinical features of isolated populations in this area of Sardinia, we conducted a transversal epidemiological study to estimate the prevalence, the environmental determinants and hereditability of osteoporosis in Baunei (n = 3800). This village has historically been geographically isolated, and this is seen by its limited number of founders, high rate of endogamous marriages (82.04%), and low number of immigrants (3.97% before 1950). Beyond this, the population is generally attached to the traditional ways, retaining many old features of lifestyle, eating habits and behaviour. This genetic and environmental homogeneity facilitates the study of complex diseases.

Participation study was voluntary: 917 women, ranging in age from 33 to 98 years old and previously informed that the study was conformed with international ethical guidelines, furnished a blood sample used for hematological and serological parameters, anthropometrical measurements, bioimpedance, Quantitative Ultrasonography (QUS) using a DBM Sonic Bone Profiler (IGEA Srl) and the structured interview to collect socio-economic, lifestyle, medical and pharmacological history and family history of osteoporosis.

The main determinants of bone mass were modelled using General Linear Models. The T-score threshold for AD-SoS (Amplitude Dependent Speed of Sound) of -3.2 SD, was used to estimate the osteoporosis prevalence. The prevalence estimate was age adjusted using the general Italian population for 2005 (ISTAT). The 10 years probability of clinical vertebral fractures was calculated according to guidelines reported for diagnosis, prevention and therapy of osteoporosis (EDIMES – Pavia, 2005). Using the genealogical data referred to the last 400 years and PedNavigator, a useful software able to reconstruct multigenerational pedigrees, we created 6 big families including all participants to the study; heritability estimate of QUS parameters was obtained by the variance component method implemented in the SOLAR software.

The ultrasonic parameters AD-SoS and Ultrasound Bone Profile Index (UBPI) are strictly related to age and

EPIDEMIOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI IN UN ISOLATO GENETICO DELL'OGLIASTRA COME PREREQUISITO PER L'IDENTIFICAZIONE DI FATTORI DI RISCHIO PREDISPONENTI

G. Biino^{1,2}, L. Casula², F. de Terlizzi³, M. Adamo¹, D. Serra¹, M. Cosso¹, G. Mancosu¹, M. Francavilla², G. Tuligi², F. Piras², A. Angius^{1,2}, M. Pirastu^{1,2}

¹ *Shardna Life Sciences, Cagliari*

² *Istituto di Genetica delle Popolazioni, CNR, Alghero*

³ *Igea, Laboratorio di Biofisica Clinica, Carpi (MO)*

Nell'ambito del progetto Ogliastra, che prevede lo studio genealogico, genetico e clinico delle popolazioni isolate di quest'area della Sardegna, è stata condotta un'indagine epidemiologica trasversale per stimare prevalenza, determinanti ambientali e ereditabilità dell'osteoporosi a Baunei (n = 3.800). Questo paese è caratterizzato da uno storico isolamento geografico riscontrabile in un esiguo numero di fondatori, un'alta percentuale di matrimoni endogamici (82,04%) e scarsa immigrazione (3,97% prima del 1950). Inoltre, essendo gli abitanti molto legati alle tradizioni, conservano stili di vita, abitudini alimentari e comportamentali comuni. Tale omogeneità genetica e ambientale facilita lo studio delle malattie complesse.

L'arruolamento è avvenuto su base volontaria: 917 donne di età compresa fra 33 e 98 anni, informate sulla conformità del progetto alle linee guida etiche internazionali, si sono sottoposte ad un prelievo di sangue per il dosaggio dei parametri ematochimici, misurazioni antropometriche, bioimpedenzometria, ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) tramite DBM Sonic Bone Profiler (IGEA Srl) e alla somministrazione di un questionario atto a rilevare variabili socioeconomiche, abitudini di vita, anamnesi fisiologica, farmacologia e patologica, e familiarità per osteoporosi.

I principali determinanti della massa ossea sono stati modellizzati utilizzando il Modello Lineare Generale. Mediante la soglia di T-score dell'AD-SoS (Amplitude Dependent Speed of Sound) di -3,2 DS è stata calcolata la prevalenza di osteoporosi nella nostra popolazione; la stima della prevalenza è stata aggiustata per età usando come riferimento i residenti in Italia al 2005 (ISTAT). È stata calcolata la probabilità di frattura vertebrale clinica a 10 anni secondo quanto riportato nelle linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi (EDIMES – Pavia, 2005). Grazie alla disponibilità dei dati genealogici relativi agli ultimi 400 anni e di un software (PedNavigator) capace di creare grandi pedigree multigenerazionali, sono state ricostruite 6 grandi famiglie comprendenti tutte le donne partecipanti allo studio; la stima dell'ereditabilità dei parametri QUS è stata ottenuta con il metodo delle componenti di varianza implementato nel software SOLAR.

months since menopause. Multiple regression analysis detected significant association with height and alkaline phosphatase. UBPI resulted to be significantly correlated with weight, fat mass and menarche. Besides, AD-SoS and UBPI corrected for age and months since menopause, were found to be significantly associated with: hormone replacement therapy, sport activity (only AD-SoS), current or past diet (only AD-SoS), chronic use of steroid drugs, present or past chemotherapy, endocrine and gastrointestinal disorders. The prevalence of osteoporosis in baunei was 19.4%. (95% CI: 17.0%-21.7%). The percentage of subjects with high 10 years risk of vertebrate fracture (> 4%) was 4.1%. Using PedNavigator, we observed that individuals with reduced mineral bone density clustered in big families, showing that familiarity is an important risk factor for this disease. Heritability estimates of AD-SoS and UBPI, after adjusting for the associated covariates explaining more than 60% of the variability of trait variability, were found to be 30% and 64% respectively. ($p < 0.00001$).

In comparison with the other studies reported in the literature, our studied population of Baunei is similar to the general Italian population with respect to the prevalence of osteoporosis and the association of the QUS parameters and the principal risk factors for this disorder. Now that this is established, and given the special characteristics of the genetic isolate, it should be the ideal population to permit the identification of the genetic factors that mediate the predisposition to this pathology.

I parametri ultrasonografici AD-SoS e UBPI (Ultrasound Bone Profile Index) sono strettamente correlati a età e mesi di menopausa. L'analisi di regressione multipla ha evidenziato significative associazioni anche con altezza e fosfatasi alcalina. UBPI è risultato anche significativamente correlato a peso, massa grassa e età del menarca. Inoltre AD-SoS e UBPI, corretti per età e mesi di menopausa, sono risultati significativamente associati a: terapia ormonale sostitutiva, attività sportiva (solo AD-SoS), regime di dieta attuale o passato (solo AD-SoS), utilizzo cronico di farmaci steroidei, utilizzo presente o passato di farmaci chemioterapici, patologie endocrine e gastrointestinali croniche. La prevalenza di osteoporosi a Baunei è del 19.4% (IC 95%: 17,0%-21,7%). La percentuale di soggetti con elevata probabilità (superiore al 4%) di frattura vertebrale clinica a 10 anni è risultata pari al 4,1%. Tramite PedNavigator sono state create famiglie che mostrano un'alta clusterizzazione di soggetti con una riduzione della densità minerale ossea. Questo individua nella familiarità un'importante fattore di rischio della malattia. Le stime di ereditabilità di AD-SoS e UBPI, dopo aver aggiustato per le covariate associate che spiegano più del 60% della variabilità dei parametri QUS, sono risultate del 30% e del 64% rispettivamente ($p < 0,00001$).

Dal confronto con altri studi pubblicati in letteratura, risulta che la popolazione oggetto d'indagine è rappresentativa della popolazione Italiana per quanto riguarda la prevalenza di osteoporosi e l'associazione dei parametri QUS con i principali fattori di rischio per osteoporosi. Questo fatto, unito alla peculiare caratteristica di isolato genetico, la rende una popolazione ideale per poter risalire a quelli che sono i fattori genetici predisponenti per la patologia in esame.

THE SIOMMMS 10 YR RISK ALGORITHM SCORE IN THE CLINICAL SETTING

A. Bonazza, R. Mameli

Nuclear Medicine, Department of Osteoporosis, Diagnostic Unit, "SS. Giovanni e Paolo" General Hospital, Venezia, Italy

Ten year risk for fracture is currently considered as a useful tool to assess osteoporosis severity. A new algorithm to determine the 10 yr risk score for femoral and vertebral fracture risk has been recently introduced by several Scientific Boards including the Italian Society for Osteoporosis, Skeletal and Mineral Metabolism Diseases (SIOMMMS). This new algorithm should help to identify patients at high risk score, and allow them to be reimbursed for antifracture drugs by NHS. While other algorithms are based only on age and bone mineral density (BMD), the SIOMMMS algorithm includes BMI and some additional risk factors, each with a specific fractional contribution to the global risk score (namely presence of: smoke addiction, familial history of femur and/or vertebral fracture, rheumatoid arthritis, wrist fracture over 40 yr of age, early menopause). Moreover, the SIOMMMS risk can also yield negative values of risk score.

Aim of the study: to evaluate the distribution of 10 yr. fracture risk score calculated by the SIOMMMS algorithm in 1000 consecutive patients studied with DXA in our Department.

Materials and methods: risk scores (with and without the contribution of adjunctive risk factors) were calculated by a dedicated subroutine of the home-built software routinely used to produce DXA responses.

Results: patients characteristics: mean age 63.9 (41-83), weight 65.2 (34-125), height 161.7 (139-183), BMI 24.9 (14.7-44.6). The proportion of women in physiological menopause was 68.8%, in surgical menopause 23.7%, not in menopause 5.2%; 2.3% were males who were excluded from the calculation. Risk factors, single or multiple, were detectable in about half of the women, mainly early menopause (229 occurrences). Using the OMS classification in the 3 conventional categories, the results were: normals 20.4%, osteopenic 43.2%, osteoporotic 36.4%. The occurrence of a "basal" (i.e. without risk factors contribution) negative score was 95%, 53% and 19% in the 3 categories, respectively. After the adjustment for risk factors, these figures changed to 90%, 49% and 16%, respectively. Three women out of 977 had a 10 yr. basic femoral fracture risk score higher than 15%. Adding the risk factors contribution resulted in 25 patients with a risk score higher than 15% and 12 out of these with a risk higher than 20%. None out of the 977 women had a basic vertebral fracture risk higher than 15% while, after adjustment for risk factors, 7 women had a risk value higher than 15%.

L'ALGORITMO SIOMMMS PER IL RISCHIO A 10 ANNI NEL CONTESTO CLINICO

A. Bonazza, R. Mameli

Servizio di Medicina Nucleare, Unità Diagnostica per l'Osteoporosi, Ospedale "SS. Giovanni e Paolo", Venezia

Il rischio di frattura a 10 anni è attualmente considerato uno strumento valido per stabilire la gravità dell'osteoporosi. Un nuovo algoritmo per determinare il rischio a 10 anni di frattura femorale e vertebrale è stato introdotto di recente da varie Società Scientifiche tra cui la Società Italiana per l'Osteoporosi e le Malattie Scheletriche e del Metabolismo Minerale (SIOMMMS). Questo nuovo algoritmo dovrebbe aiutare ad identificare i pazienti ad alto rischio e consentire loro il rimborso di farmaci antifratturativi da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Mentre altri algoritmi sono basati solo su età e densità minerale ossea (BMD), l'algoritmo SIOMMMS considera il BMI e alcuni fattori di rischio aggiuntivi, ciascuno con uno specifico contributo percentuale al rischio globale (segnatamente presenza di: abitudine al fumo, storia familiare di frattura di femore e/o di vertebra, artrite reumatoide, frattura di polso dopo i 40 anni, menopausa precoce). Inoltre, l'algoritmo SIOMMMS può dare anche valori negativi.

Scopo dello studio: valutare la distribuzione del valore del rischio a 10 anni, calcolato con l'algoritmo SIOMMMS, in 1.000 pazienti consecutivi studiati con la DXA nel nostro Servizio.

Materiali e metodi: i valori di rischio (con e senza il contributo di fattori aggiuntivi di rischio) sono stati calcolati con una *subroutine* dedicata nell'ambito di un software autocostruito per la creazione dei referti DXA.

Risultati: caratteristiche dei pazienti: età media 63,9 (41-83), peso 65,2 (34-125), altezza 161,7 (139-183), BMI 24,9 (14,7-44,6). La percentuale di donne in menopausa fisiologica era 68,8%, in menopausa chirurgica 23,7%, non in menopausa 5,2%; 2,3% erano maschi, che sono stati esclusi dal calcolo. I fattori di rischio, singoli o multipli, erano rilevabili in circa la metà delle donne, principalmente menopausa precoce (229 casi). In base alla classificazione OMS nelle 3 categorie tradizionali, i risultati erano: normali 20,4%, osteopenici 43,2%, osteoporotici 36,4%. L'evenienza di uno score "basale" (cioè senza il contributo dei fattori di rischio) negativo era del 95%, 53% e 19% nelle 3 categorie, rispettivamente. Dopo la correzione per i fattori di rischio, questi dati variarono a 90%, 49% e 16%, rispettivamente. Tre donne su 977 avevano un rischio a 10 anni basale maggiore di 15%. L'aggiunta dei fattori di rischio risultò in 25 donne con un valore di rischio maggiore di 15% e 12 di queste con un rischio maggiore di 20%. Nessuna delle 977 donne aveva un rischio di frattura vertebrale basale maggiore di 15% mentre, dopo l'aggiustamento per i fat-

Discussion: We tested the SIOMMMS algorithm in a clinical setting. We conclude that: 1. the BMD based “normalcy”, according to the OMS definition, is clearly related to a negative risk score value. 2. Depending on the chosen threshold, the SIOMMMS algorithm states that from 1.5 to 2.5% of the women referred for a routine DXA examination can potentially be allowed for antifracturative drugs NHS reimbursement to prevent a femoral fracture.

tori di rischio, 7 donne avevano un valore di rischio maggiore di 15%.

Discussione: abbiamo esaminato l'algoritmo SIOMMMS in un contesto clinico. Abbiamo verificato che: 1. la normalità basata sulla BMD, così come definita dall'OMS, è chiaramente correlata ad uno score di rischio negativo; 2. in accordo con il valore soglia scelto, l'algoritmo SIOMMMS conferma che dall'1,5 al 2,5% delle donne sottoposte a DXA di routine possono essere potenzialmente ammesse al rimborso da parte del SSN dei farmaci antifratturativi per prevenire una frattura di femore.

GENETIC ANALYSIS OF *MEN1* GENE IN AN ITALIAN KINDRED WITH FAMILIAL ISOLATED HYPERPARATHYROIDISM

S. Borsari, F. Cetani, M. Lemmi, E. Pardi,
E. Ambrogini, M. Sculli, E. Vignali, A. Picone,
C. Banti, G. Viccica, A. Pinchera, C. Marcocci

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

Familial isolated primary hyperparathyroidism (FIHP) can result either from incomplete expression of a syndromic form of familial primary hyperparathyroidism [multiple endocrine neoplasia types 1 and 2A (MEN 1 and MEN 2A), hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT), or familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH)] or still unrecognized genetic abnormalities. We investigated the involvement of *MEN1* gene by direct sequencing in an Italian kindred with FIHP, with negative clinical features for MEN 1 and 2, HPT-JT and FHH. Genomic DNA was isolated from peripheral blood leucocytes and from parathyroid tissue in the subject who underwent parathyroidectomy. The coding exons and splices junctions of the *MEN1* gene from constitutional DNA was amplified by the polymerase chain reaction (PCR) and sequenced. A heterozygous mutation R452W in exon 10 was identified in the proband and her mother but not in her unaffected sister. *MEN1* genotyping therefore appears worthwhile in FIHP families, since the finding of mutation(s) may predict multiglandular involvement and therefore have practical surgical implications, and prompt further investigation in the family, with the possibility of identifying previously undiagnosed endocrinopathies.

ANALISI GENETICA DEL GENE *MEN1* IN UNA FAMIGLIA ITALIANA AFFETTA DA IPERPARATIROIDISMO FAMILIARE ISOLATO

S. Borsari, F. Cetani, M. Lemmi, E. Pardi,
E. Ambrogini, M. Sculli, E. Vignali, A. Picone,
C. Banti, G. Viccica, A. Pinchera, C. Marcocci

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

L'iperparatiroidismo familiare isolato (FIHP) può rappresentare una forma incompleta di sindromi ereditarie quali MEN1 e MEN2A, l'iperparatiroidismo associato a tumori della mandibola (HPT-JT) o l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), oppure una sindrome a sè dovuta a cause genetiche non note. In questo lavoro abbiamo studiato il possibile coinvolgimento del gene *MEN1* in una famiglia italiana affetta da FIHP, con caratteristiche cliniche negative per MEN1 e 2A, HPT-JT e FHH. I membri della famiglia che abbiamo studiato erano la probanda, una donna di 23 anni, la madre di 55 anni e la sorella di 26 anni della probanda. Il DNA genomico era estratto dai leucociti periferici della probanda e dei familiari e dal tessuto paratiroideo della probanda sottoposta a paratiroidectomia. La regione codificante e le regioni di *splicing* del gene *MEN1* erano amplificate con la reazione polimerasica a catena (PCR) e direttamente sequenziati. Nella probanda e nella madre ma non nella sorella è stata identificata una mutazione eterozigote a livello dell'esone 10 che determinava la sostituzione di una arginina con un triptofano. Questi risultati, unitamente a nostri risultati precedenti, suggeriscono che l'analisi genetica del gene *MEN1* è indicata nelle famiglie FIHP. L'identificazione di una mutazione a carico di questo gene può predire il coinvolgimento multighiandolare e pertanto avere delle implicazioni chirurgiche pratiche, e indicare un ulteriore studio dei familiari, con la possibilità di identificare altre endocrinopatie non diagnosticate in precedenza.

ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN THE PATHOGENESIS OF THALASSEMIA INDUCED OSTEOPOROSIS

S. Bucchieri¹, F. De Nicola¹, N. Napoli¹, F. Giordano¹, F. Castello¹, G. Di Lorenzo¹, P. Mansueto¹, G. Di Fede², G.B. Rini¹

¹ Department of Clinical Medicine and Emerging Pathologies, O.U. Internal Medicine and Metabolic Diseases, University of Palermo, Italy

² Department of Oncology, University of Palermo, Italy

Background: osteoporosis is a common feature in thalassemic patients and is due to several haematological, endocrine, and iatrogenic alterations such as bone marrow expansion, increased iron stores, hormonal deficiency, vitamin D deficiency, desferoxamine toxicity. This feature is related to unbalanced bone turnover. Recently osteoprotegerin (OPG), an osteoblast-derived cytokine member of the TNF receptor superfamily, has been involved in osteoclasts proliferation and activation in postmenopausal osteoporosis.

Aim of this study is to evaluate the role of OPG in thalassemia-induced osteoporosis.

Materials and methods: we enrolled 47 thalassemic patients mean age $29,9 \pm 10$ years (26 with thalassemia major [TM] and 21 with thalassemia intermedia [TI]) and 38 healthy control subjects mean age $26,1 \pm 3,2$ years. Bone mineral density (BMD) was assessed at the femoral and lumbar site by DEXA (Hologic 4500) and fasting blood samples were taken to assess seric concentration of bone alkaline phosphatase (BALP), C-telopeptide of type 1 collagen (CTX) and osteoprotegerin (OPG). Biochemical analyses were made by ELISA (Biomedica Gruppe). The statistical analysis was performed by multifactor analysis of variance (ANCOVA) using body mass index (BMI), age and sex as covariates. All the analysis was performed by Statgraphic Plus 5.0 software (Manugistic, Inc., Rockville, MD, USA).

Results: densitometric analysis confirmed, as we previously reported, a significant reduction of femoral and lumbar BMD in thalassemic patients compared to healthy controls ($p < 0.001$). The ANCOVA analysis of variance of CTX showed higher seric concentration in patients with TM compared with healthy subject ($p = 0.01$), and compared with patients with TI ($p = 0.04$); while not significant differences were found between normal controls compared to patients with TI. As we have previously reported in our study BALP concentration were higher in patients affected with TM and TI compared to control subjects ($p < 0.01$). OPG seric concentrations was not significantly lower in patients with TM, while there were no differences between healthy subject and patients with TI.

RUOLO DELL'OSTEOPROTEGERINA NELLA PATOGENESI DELL'OSTEOPOROSI SECONDARIA A TALASSEMIA

S. Bucchieri¹, F. De Nicola¹, N. Napoli¹, F. Giordano¹, F. Castello¹, G. Di Lorenzo¹, P. Mansueto¹, G. Di Fede², G.B. Rini¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, U.O. di Medicina Interna e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Palermo

² Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Palermo

Introduzione: l'osteoporosi nei pazienti affetti da talassemia ha una patogenesi multifattoriale legata ad alterazioni di ordine ematologico, endocrino e iatrogeno quali espansione midollare, emosiderosi, deficit ormonali, ipovitaminosi D e tossicità da deferoxamina. È mediata dall'alterazione del turnover osseo a favore della fase di riassorbimento osteoclastico. Recentemente è stato dimostrato che l'osteoprotegerina (OPG), una citochina di derivazione osteoblastica appartenente alla superfamiglia dei recettori del TNF, è coinvolta nella regolazione della proliferazione e attivazione degli osteoclasti.

Scopo dello studio: valutare il ruolo di questa molecola nella patogenesi dell'osteoporosi in pazienti talassemici.

Materiali e metodi: abbiamo arruolato 47 pazienti talassemici di età media di $29,9 \pm 10$ anni (26 affetti da talassemia major [TM] e 21 da talassemia intermedia [TI]) e 38 soggetti sani di controllo di età media di $26,1 \pm 3,2$ anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a densitometria ossea femorale e lombare con metodica DEXA (Hologic 4500) e a prelievo di sangue per la determinazione delle concentrazioni sieriche di fosfatasi alcalina ossea (BALP), C-telopeptide del collagene di tipo 1 (CTX) e osteoprotegerina (OPG). I dosaggi sono stati eseguiti con metodica ELISA (Biomedica Gruppe). L'analisi statistica dei dati ottenuti è stata eseguita mediante analisi computerizzata della varianza (ANCOVA), utilizzando sesso, età e indice di massa corporea (BMI) come covariate, con software Statgraphic Plus 5.0 (Manugistic Inc., Rockville, MD, USA).

Risultati: l'analisi statistica della densità minerale ossea (BMD) ha confermato, come precedentemente mostrato dai nostri studi, una riduzione significativa sia a livello femorale sia a livello lombare nei pazienti affetti da talassemia rispetto ai soggetti sani ($p > 0,001$). I pazienti affetti da TM mostravano inoltre più elevati valori di CTX sia rispetto ai soggetti sani ($p = 0,01$) sia rispetto ai pazienti affetti da TI ($p = 0,04$); di contro non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra pazienti affetti da TI e soggetti sani. Come già riportato in precedenti studi i pazienti affetti da TM e TI hanno mostrato concentrazioni sieriche di BALP aumentate rispetto ai soggetti sani ($p < 0,01$). Le concentrazioni sieriche di OPG sono risultate più basse, anche se in ma-

Conclusions: OPG is a soluble ligand of RANK that inhibits osteoclast activation and proliferation, our data, according to literature knowledge, show that OPG is involved in the pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis.

niera non significativa, nei pazienti affetti da TM mentre non sono state riscontrate differenze significative tra pazienti affetti da TI e controlli sani.

Conclusioni: l'OPG è un ligando solubile di RANK e inibisce l'attivazione e la proliferazione osteoclastica; i nostri dati, in accordo con la letteratura scientifica precedente, mostrano che OPG è coinvolta nella patogenesi dell'osteoporosi nei pazienti talassemici.

THE USEFULNESS OF QUANTITATIVE ULTRASOUND IN MONITORING THE EFFECT OF TERIPARATIDE IN OSTEOPOROTIC WOMEN: A 2-YEAR STUDY

C. Caffarelli, A. Cadirni, K. Del Santo, S. Simoncioli, S. Salvadori, G. Martini, S. Gonnelli, R. Nuti

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

There is a growing conviction that BMD by DXA is not able to register all the positive changes induced in bone by teriparatide [hPTH (1-34)], in particular the measurement of BMD by DXA seems to underestimate the amount of new bone made by teriparatide until secondary mineralization is concluded. In the last decade, there has been a growing interest in the assessment of bone status using quantitative ultrasound (QUS) techniques, which may offer an attractive possible alternative to the central DXA assessment, because they are radiation-free, relatively cheap and easily transportable. This study aimed to evaluate whether teriparatide influences Quantitative Ultrasound (QUS) parameters and to compare the changes of QUS with that of BMD. Sixty postmenopausal women (aged 71.1 ± 6.8 yrs) with established osteoporosis and under treatment with antiresorptive drugs for at least 12 months were studied. The patients, after a run-in phase during which they received only calcium (1000 mg) and vitamin D (400 IU), were randomly assigned to a 18-month treatment with either once daily 20 μ g teriparatide ($n = 30$) or to continue the previous antiresorptive treatment ($n = 30$). At the end of the 18 month study period all the patients received bisphosphonates.

At baseline and at 2-6 months intervals we measured QUS at calcaneus, by Achilles-GE, Lunar (speed of sound: SoS, broadband ultrasound attenuation: BUA and Stiffness: S) and at phalanges, by Bone Profiler-IGEA (amplitude dependent speed of sound: AD-SoS, bone transmission time: BTT, fast wave amplitude: FWA). BMD at right hand (BMD-H), at lumbar spine and at femur was also assessed. (Prodigy, GE-Lunar).

In the teriparatide group AD-SoS decreased at month 6 (-1.7%, $p < 0.05$) and thereafter it tended to increase (0.7% and 0.8% at month 12 and 18, respectively). BTT decreased significantly ($p < 0.01$) at all time points, whereas FWA significantly ($p < 0.01$) increased by 13.1%, 15.7% and 13.6% at month 6, 12, and 18 respectively. In the teriparatide group S showed only mild changes (0.1% and 0.2% at month 12 and 18, respectively). No significant changes in QUS parameters were observed in patients treated with antiresorptive drugs.

Teriparatide significantly ($p < 0.01$) reduced BMD-H (-3.6%, -2.7% and -3.0% at month 6, 12 and 18, respectively). In teriparatide patients lumbar spine BMD signifi-

L'ULTRASONOGRAFIA OSSEA NEL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON TERIPARATIDE: STUDIO A 2 ANNI

C. Caffarelli, A. Cadirni, K. Del Santo, S. Simoncioli, S. Salvadori, G. Martini, S. Gonnelli, R. Nuti

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

È noto come la densitometria ossea (BMD) con metodica DXA non sia in grado di monitorare in maniera soddisfacente gli effetti del teriparatide [hPTH (1-34)] sull'osso in quanto questa metodica sembra sottostimare la quantità di matrice ossea neofornata fino al termine del processo di mineralizzazione. Nell'ultima decade c'è stato un interesse crescente per l'impiego dell'ultrasonografia ossea, metodica in grado di dare informazioni non solo sulla densità ossea ma anche su alcuni aspetti qualitativi dell'osso. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti del teriparatide sui parametri ultrasonografici e la presenza di correlazioni tra le variazioni densitometriche e quelle ultrasonografiche.

Sessanta donne affette da osteoporosi stabilizzata ($71,1 \pm 6,8$ anni) in terapia da oltre un anno con farmaci anticatabolici, dopo un periodo di wash-out di circa 2 mesi durante il quale ricevevano solo supplementazione con calcio (1.000 mg) e vitamina D (400 UI), sono state suddivise in due gruppi. Le pazienti ($n = 30$) del primo gruppo hanno ripreso il trattamento con il farmaco anticatabolico che assumevano in precedenza, mentre quelle dell'altro gruppo ($n = 30$) sono state trattate per 18 mesi con teriparatide (PTH 1-34) 20 mg/die s.c. Al termine dei 18 mesi tutte le pazienti trattate con teriparatide hanno ricevuto una terapia con bisfosfonati.

In tutti i soggetti sono state effettuate misurazioni al basale e successivamente ogni 2-6 mesi della BMD a livello della mano destra (H-BMD) e dei parametri ultrasonografici a livello delle falangi con apparecchio Bone Profiler-IGEA (amplitude dependent speed of sound: AD-SoS; bone transmission time: BTT; fast wave amplitude: FWA) e del calcagno con apparecchio Achilles Plus-GE (speed of sound: SOS; broadband ultrasound attenuation: BUA; Stiffness: S). La BMD a livello lombare, femorale e total body è stata misurata ogni sei mesi (Prodigy, GE Lunar).

Nel gruppo in trattamento con teriparatide AD-SoS ha mostrato una riduzione al sesto mese (-1,7%, $p < 0,05$) e successivamente un incremento non significativo (0,7% dopo 12 mesi e 0,8% dopo 18 mesi). Invece i parametri ultrasonografici alle falangi ottenuti dall'analisi della traccia grafica, BTT e FWA hanno mostrato una variazione significativa e di segno opposto durante tutte le valutazioni (dopo 12 mesi FWA 15,7%, $p < 0,001$ e BTT -17,1%, $p < 0,001$). Nel gruppo in trattamento con

cantly increased by 5.6%, by 7.1% and by 9.0% respectively after 6, 12 and 18 months, whereas in the control group it increased by 1.5%. At month 6 in teriparatide patients both femoral neck BMD and total hip BMD were reduced with respect to baseline (-1.8% and -2.1% respectively). Thereafter BMD-FN markedly increased (2.6% $p < 0.05$ and 4.2% $p < 0.01$ at month 12 and 18, respectively). In the control group both femoral neck BMD and total hip BMD did not show any significant changes during the study period.

In conclusion our study shows that in women with established osteoporosis who had been previously on therapy with various antiresorptive drugs, an 18-month teriparatide treatment determined the expected increase in BMD at axial skeleton and a significant and prolonged decrease in BMD at hand. Moreover, teriparatide determined important changes in BTT and FWA, two parameters obtained from the analysis of ultrasonographic trace at phalanxes, which could be considered in monitoring for the effect of teriparatide on bone. Further studies carried out on a larger population would be necessary to define the clinical role of QUS parameters in patients treated with teriparatide.

teriparatide S ha presentato una variazione non significativa (0.1% dopo 12 mesi e 0.2% dopo 18 mesi). Le pazienti che continuavano il trattamento con farmaci antiassorbitivi non hanno presentato variazioni significative. Il teriparatide ha determinato una marcata riduzione di H-BMD (-3,6% dopo 6 mesi, -2,7% dopo 12 mesi e -3,0% dopo 18 mesi) e un significativo incremento della BMD lombare (5,6% dopo 6 mesi, 7,1% dopo 12 mesi e 9,0% dopo 18 mesi). Le pazienti trattate con teriparatide hanno presentato una lieve riduzione della BMD femorale al sesto mese (-1,8% e -2,1% rispettivamente a livello del collo femorale e del femore totale). Successivamente il collo femorale ha mostrato un significativo incremento (4,2% dopo 18 mesi, $p < 0,01$). Le pazienti che hanno continuato la terapia antiassorbitiva non hanno presentato variazioni significative della BMD.

In conclusione, nelle donne affette da osteoporosi stabilizzata precedentemente trattate con farmaci antiassorbitivi, il trattamento con teriparatide per 18 mesi determina un incremento della densità minerale ossea a livello dello scheletro assiale ed una significativa e prolungata diminuzione della BMD a livello della mano. Inoltre il teriparatide determina modificazioni significative e divergenti di BTT e FWA, parametri ultrasonografici ottenuti dall'analisi della traccia grafica alle falangi, che potrebbero risultare utili per il monitoraggio degli effetti precoci del teriparatide sull'osso.

AROMATASE INHIBITOR EXEMESTANE INCREASES BONE TURNOVER AND DECREASES BMD IN WOMEN WITH BREAST CANCER

C. Caffarelli, A. Cadirni, A. Montagnani,
C. Pieropan, S. Campagna, B. Franci, B. Lucani,
S. Gonnelli, R. Nuti

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

Exemestane, a third-generation aromatase inhibitor, represents a new development in the treatment of estrogen-positive breast cancer. It has been recently reported that Exemestane therapy after two to three years of Tamoxifen therapy significantly improved disease-free survival as compared with the standard 5-year Tamoxifen treatment. Possible negative effects on bone may represent all important concern to the use of exemestane in early breast cancer.

The aim of the study was to evaluate the effects of the steroidal aromatase inactivator exemestane on bone turnover markers and on bone mineral density (BMD). Seventy postmenopausal women (62.0 ± 8.9 years) with completely resected breast cancer and who were disease-free following 2-3 years on tamoxifen were randomly assigned to continue tamoxifen ($n = 36$) or switch to exemestane ($n = 34$). Sixty-one patients completed the 2-year study period. Bone alkaline phosphatase (B-ALP) and the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) were measured at baseline and after 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months. BMD at lumbar spine (BMD-LS), at femoral neck (BMD-FN), at total hip (BMD-T) and at whole body (BMD-WB) were measured at 6-monthly intervals. (Hologic QDR 4500).

Exemestane treated women showed significant ($p < 0.01$) increases with respect to baseline in both B-ALP and CTX. In fact the increase in B-ALP was 31.5% at month 12 ($p < 0.01$) and 25.4% at month 24 ($p < 0.05$), whereas CTX increased by 97.2% at month 12 ($p < 0.001$) and by 64.3% ($p < 0.01$) at month 24. No significant changes in B-ALP and CTX serum levels were observed in the tamoxifen group. The difference between the 2 groups reached the statistical significance at month 6 for CTX ($p < 0.05$) and at month 9 for B-ALP ($p < 0.01$). Moreover the exemestane treated women showed an early decrease in PTH serum levels (-20.4%, $p < 0.01$ at month 6).

BMD-LS did not show any significant changes in the patients who continued tamoxifen, whereas it progressively decreased in the patients switched to exemestane (-2.37%, $p < 0.05$ at month 12 and -2.99%, $p < 0.01$ at month 24). The difference between the two groups was already significant at month 12. BMD-FN showed a similar pattern, in fact in the exemestane group it significant-

EFFETTI SUL TURNOVER OSSEO E SULLA BMD DELL'INIBITORE DELL'AROMATASI EXEMESTANE IN DONNE AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO

C. Caffarelli, A. Cadirni, A. Montagnani,
C. Pieropan, S. Campagna, B. Franci, B. Lucani,
S. Gonnelli, R. Nuti

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

Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione, tra i quali l'Exemestane (E), rivestono attualmente un ruolo chiave nell'armamentario terapeutico del carcinoma mammario ormono-sensibile. Infatti alcuni studi hanno dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi sono significativamente superiori al tamoxifene per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia. Un limite all'impiego routinario di questi farmaci è rappresentato da un loro possibile effetto negativo sull'osso.

Scopo di questo studio era quello di valutare gli effetti sul turnover osseo e sulla densità minerale ossea dell'exemestane, un nuovo inibitore dell'aromatasi a struttura steroidea.

Oggetto dello studio sono state 70 donne in post-menopausa ($62,0 \pm 8,9$ anni) che avevano subito un intervento radicale per carcinoma mammario e in terapia con tamoxifene per un periodo compreso tra 2 e 3 anni. Le pazienti sono state suddivise in maniera randomizzata in due gruppi: quelle del primo gruppo ($n = 36$) hanno continuato il trattamento con tamoxifene per ulteriori 2 anni, mentre le altre ($n = 34$) sono state trattate con exemestane.

In tutte le pazienti al basale e dopo 3, 6, 9, 12, 18 e 24 mesi sono state effettuate misurazioni della fosfatasi alcalina ossea (B-ALP) e del telopeptide carbossi-terminale del collagene di tipo I (CTX). La BMD a livello lombare (BMD-LS), del collo femorale (BMD-FN), del femore totale (BMD-T) e total body (BMD-WB) è stata misurata ogni sei mesi (Hologic QDR 4500).

Nel gruppo in trattamento con exemestane abbiamo osservato un incremento sia della B-ALP che del CTX. Infatti la B-ALP ha mostrato un incremento del 31,5% dopo 12 mesi ($p < 0,01$) e del 25,4% dopo 24 mesi ($p < 0,05$), mentre CTX ha presentato un incremento del 97,2% dopo 12 mesi ($p < 0,001$) e del 64,3% dopo 24 mesi ($p < 0,01$). In queste pazienti c'è stata una precoce e transitoria riduzione dei livelli di PTH (-20%, $p < 0,01$ al sesto mese). Nelle pazienti che hanno continuato il trattamento con tamoxifene non ci sono state variazioni significative dei markers del turnover osseo e del PTH. Nelle pazienti passate da tamoxifene ad exemestane abbiamo osservato un progressivo decremento della BMD-LS (-2,37%, $p < 0,05$ dopo 12 mesi e -2,99%, $p < 0,01$ dopo 24 mesi), della BMD-FN (-1,24%, $p < 0,05$

ly decreased by -1.24%, -1.61% and -1.92% at months 12, 18 and 24 respectively, whereas in the tamoxifen group it showed a modest and non significant increase. The difference between the two groups was significant ($p < 0.05$) only at months 18 and 24. Also BMD-T showed a progressive decrease in the exemestane group, however it reached a statistical significance ($p < 0.05$) only in the second year of treatment (-1.72% and -2.01% at months 18 and 24, respectively), the difference between the two groups was significant ($p < 0.05$) at month 18 and at month 24.

In conclusion, our data suggests that switching postmenopausal women from tamoxifen to exemestane, apart from showing numerous advantages, causes a marked increase in bone turnover markers with a consequent reduction in BMD. These findings could be due to both the direct effect of exemestane and to the loss of the protective effect of tamoxifen. Therefore the postmenopausal women switched from tamoxifen to exemestane should be monitored for bone loss especially if other risk factors for osteoporosis are present.

dopo 12 mesi e -1,92%, $p < 0,01$ dopo 24 mesi) e della BMD-T (-1,1%, n.s. dopo 12 mesi e -2,01%, $p < 0,05$ dopo 24 mesi). Invece le pazienti che hanno continuato tamoxifene non hanno presentato variazioni significative della BMD. La differenza tra i due gruppi è risultata significativa sia per BMD-LS che per BMD-FN e BMD-T.

In conclusione i risultati del nostro studio evidenziano come le pazienti operate per carcinoma mammario ormono-sensibile e passate a exemestane dopo 2-3 anni di tamoxifene hanno presentato un significativo incremento del turnover osseo con una modesta, ma significativa riduzione della BMD. Questi risultati possono essere spiegati sia da un possibile effetto diretto negativo dell'exemestane sul tessuto osseo sia, più probabilmente, dalla perdita dell'effetto protettivo sull'osso del tamoxifene. Pertanto nelle donne postmenopausali trattate con exemestane si rende necessario un monitoraggio della perdita ossea soprattutto in presenza di altri fattori di rischio per osteoporosi.

COMPARISON BETWEEN DXA AND QUANTITATIVE ULTRASOUND MEASUREMENTS AT CORTICAL SITES DURING TERIPARATIDE TREATMENT

V. Camozzi^{1,4}, F. de Terlizzi², P. Nalin³, M. Zangari¹, L. Moro⁴, G. Luisetto¹

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

² IGEA, Carpi, Italy

³ Department of Geriatrics, Civic Hospital, Padua, Italy

⁴ Department of Biochemistry, Centre for the Study of Metabolic Bone Diseases, University of Trieste, Italy

The anabolic action of recombinant teriparatide is the result of different changes that occur at both trabecular and cortical level. The increase of trabecular thickness, and the improvement of trabecular connectivity result in an increased bone mineral density (BMD) of the spine. On the contrary, the new periosteal apposition, resulting in an increased bone area, and the increased porosity, are responsible for the slight reduction of BMD observed during the first period of treatment in the sites where cortical bone is mainly represented.

In order to assess the effect of teriparatide on cortical bone we have evaluated the modifications occurred during treatment on femur and phalanges, where cortical bone is well represented, by using two different techniques: DXA and quantitative ultrasound measurements (QUS) at phalanges. Eighteen postmenopausal osteoporotic-fractured women (mean age = 70 ± 7) were evaluated. Patients had been previously treated with antiresorptive drugs for more than 12 months (16 with alendronate or risedronate, 2 with raloxifene). They were given teriparatide (Forsteo, Eli Lilly) by subcutaneous injection, at the dose of 20 μg once a day, plus calcium (1.000 mg) and Vitamin D (800 IU). Femoral neck and total femur BMD, as well as QUS parameter at phalanges 2 to 5 of the right hand were measured at baseline, and every 6 months for 18 months. Serum alkaline phosphatase (ALP) and osteocalcin (OC) were also monitored at the same times. Total Femur BMD significantly decreased at month 6 (-3.9%, $p < 0.02$), returning to baseline at the end of the treatment. Among QUS parameters, Amplitude Dependent Speed of Sound (AD-SoS) and ultrasound bone profile index (UBPI) showed a significant decrease at month 6 and 12 (month 6: -1.9% and -10.7% respectively, $p < 0.03$; month 12: -2.4% and -25.6% respectively, $p < 0.002$), and a slight and non significant increase at the end of the treatment. Both bone formation markers grew significantly from baseline (ALP > 50%; OC > 80%), maintaining high values for all the period of therapy. These data suggest that both DXA and QUS might reflect the changes occurring on corti-

CONFRONTO FRA DXA ED ULTRASONOGRAFIA OSSEA A LIVELLO CORTICALE DURANTE TRATTAMENTO CON TERIPARATIDE

V. Camozzi^{1,4}, F. de Terlizzi², P. Nalin³, M. Zangari¹, L. Moro⁴, G. Luisetto¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Divisione di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova

² IGEA, Carpi

³ Dipartimento di Geriatria, Ospedale Civile, Padova

⁴ Dipartimento di Biochimica, Centro per lo Studio delle Malattie Metaboliche dell'Osso, Università degli Studi di Trieste

L'azione anabolizzante di teriparatide [hPTH (1,34)] è il risultato di differenti modificazioni a livello trabecolare e corticale. L'aumento dello spessore trabecolare ed il miglioramento della connettività determinano un aumento della densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna. Al contrario, la neoapposizione sub-periostale, che determina un aumento dell'area ossea, ed il concomitante incremento della porosità sono responsabili della lieve diminuzione della BMD che si osserva durante il primo periodo di trattamento nei siti dove l'osso corticale è maggiormente rappresentato. Con lo scopo di valutare l'effetto di teriparatide a livello corticale, abbiamo considerato le modifiche che si determinano durante il trattamento a livello del femore e delle falangi, siti dove l'osso corticale è ben rappresentato, utilizzando due diverse metodiche: DXA ed ultrasonografia ossea (QUS) alle falangi. Sono state studiate diciotto donne osteoporotiche in post-menopausa (età media = 70 ± 7 anni) che presentavano fratture da fragilità. Le pazienti erano state precedentemente trattate con un antiassorbitore per oltre 12 mesi (16 con alendronato o risedronato, 2 con raloxifene). Tutte sono state trattate con teriparatide (Forsteo, Eli Lilly), 20 $\mu\text{g}/\text{die}$, mediante iniezione sottocutanea, ed hanno ricevuto una supplementazione di calcio (1.000 mg/die) e vitamina D (800 IU/die). Sono state valutate la BMD a livello del collo femorale e del femore totale ed i parametri QUS alle falangi della mano destra, all'inizio ed ogni 6 mesi, per i 18 mesi di cura. Con la stessa scadenza sono state valutate anche la fosfatasi alcalina totale (ALP) e l'osteocalcina (OC).

La BMD del femore totale è diminuita in modo significativo al sesto mese (-3,9%, $p < 0,02$), ritornando al livello basale alla fine del trattamento. Fra i parametri QUS, la Amplitude Dependent Speed of Sound (AD-SoS) e l'Ultrasound Bone Profile Index (UBPI) hanno mostrato una riduzione significativa al 6° ed al 12° mese (mese 6: -1,9% e -10,7% rispettivamente, $p < 0,03$; mese 12: -2,4% e -25,6% rispettivamente, $p < 0,002$), ed un lieve non significativo aumento alla fine del trattamento. Entrambi i markers di osteoformazione sono

cal bone during the first period of teriparatide treatment. The delay of QUS parameters to reach the baseline values might be due to the fact that they reflect some qualitative properties of bone, which are difficult to define.

aumentati in modo nettamente significativo rispetto al dato basale (ALP > 50%; OC > 500%), mantenendo valori elevati per tutto il periodo. Questi risultati suggeriscono che entrambe le metodiche (DXA e QUS) sono in grado di riflettere i cambiamenti che avvengono a livello corticale durante il primo periodo di trattamento con teriparatide. Il ritorno più tardivo al valore basale dei parametri QUS potrebbe essere dovuto al fatto che essi riflettono alcune proprietà qualitative dell'osso, difficili da determinare.

OPG AND RANKL ARE RELATED TO HYPOTALAMUS / HYPOFISIS / GONADAL AXIS IN ELDERLY SUBJECTS

E. Cappellin^{1,2}, R. Gatti³, P. Spinella⁴, G. Soldà², G. Antonelli¹, G. Crepaldi⁵, E.F. De Palo¹

¹ *Clinical Biochemistry, Department of Medical and Diagnostic Sciences, University of Padua*

² *U.O. Geriatria AzULLS15 "Alta Padovana"*

³ *Department of Medical and Surgery Sciences, University of Padua*

⁴ *Department of Clinical Experimental Medicine, University of Padua*

⁵ *CNR, Center of Aging, University of Padua, Italy*

Introduction: osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL), are cytokines deeply involved in bone turnover: RANKL is a heavy stimulator of osteoclasts while OPG inhibits its action. RANKL were recognized in mammary tissue and soon after identified as having a key role in breast development and lactation. The relation between OPG/RANKL and breast tissue were then enriched with the demonstration that RANKL is one of the effector molecules essential for lobulo-alveolar development. Several condition and diseases associated with hypogonadism and increased prolactin levels has been recognized as risk factors for osteoporosis.

Aim: in our study we aimed to extend findings investigating the relation between the reproductive field and OPG/RANKL in elderly subjects. Furthermore we also intended to verify the role of OPG and RANKL and the reproductive area both in male and female.

Methods: Circulating levels of OPG, RANKL, prolactin, LH, FSH, progesterone, 17- β oestradiol were measured. Other common biochemical parameters at blood levels and clinical - anamnestic data were also analysed in a group of 71 elderly subjects, divided according to main disease: Diabetes (D) (7 male/9 female), Hypertension (H) (10/11), Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) (6/8), Total Hypertensive (TH) (D+H+PAOD) (23/28) Control (C) (10/10).

Results: OPG correlated directly with LH [in all male ($r = 0.59$; $p < 0.00059$), all D ($r = 0.66$, $p < 0.021$), all TH ($r = 0.41$; $p < 0.0052$) and male TH ($r = 0.73$; $p < 0.00017$)] and with FSH [in all male ($r = 0.59$; $p < 0.00051$), all PAOD ($r = 0.95$, $p < 0.0041$), all TH ($r = 0.43$; $p < 0.0036$) and male TH ($r = 0.70$; $p < 0.00041$)]. OPG correlated with prolactin in female PAOD ($p < 0.0014$, $r = 0.95$) and with 17- β oestradiol in male TH ($r = 0.50$; $p < 0.018$). A direct correlation between RANKL and FSH in all female ($r = 0.40$; $p < 0.018$) and in C ($r = 0.50$, $p < 0.029$) was evidenced. RANKL correlated with LH in all PAOD ($r = 0.68$, $p < 0.011$) but inversely in male TH ($r = -0.50$; $p < 0.02$). RANKL showed corre-

OPG E RANKL SONO STRETTAMENTE COLLEGATI ALL'ASSE IPOTALAMO/ IPOFISI/GONADI NEI SOGGETTI ANZIANI

E. Cappellin^{1,2}, R. Gatti³, P. Spinella⁴, G. Soldà², G. Antonelli¹, G. Crepaldi⁵, E.F. De Palo¹

¹ *Dipartimento di Scienze Medico Diagnostiche e Terapie Speciali, Biochimica Clinica, Università degli Studi di Padova*

² *U.O. Geriatria AzULLS15 "Alta Padovana"*

³ *Dipartimento di Scienze Mediche-Chirurgiche, Università degli Studi di Padova*

⁴ *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova*

⁵ *CNR, Centro per l'Invecchiamento, Università degli Studi di Padova*

Introduzione: l'osteoprotegerina (OPG) e il receptor attivatore di nuclear factor κ B ligand (RANKL) sono citochine strettamente coinvolte nel metabolismo osseo: RANKL è un potente stimolatore degli osteoclasti, mentre OPG inibisce questa azione. RANKL era stato riconosciuto nel tessuto mammario e subito dopo era stata identificata la sua importante azione nello sviluppo del tessuto mammario e nella lattazione. Successivamente la relazione tra OPG/RANKL ed il tessuto mammario si era arricchita con la dimostrazione che RANKL era una delle molecole essenziali per lo sviluppo lobulo-alveolare. Numerose condizioni e patologie associate ad ipogonadismo ed aumentati livelli di prolattina sono stati riconosciuti come fattori di rischio per osteoporosi.

Scopi: nel nostro studio abbiamo voluto estendere le conoscenze relative al rapporto tra gli ormoni appartenenti all'asse ipotalamo/ipofisi/gonadi e OPG/RANKL nei soggetti anziani. Inoltre abbiamo poi voluto verificare se esistesse un ruolo differente nei maschi e nelle femmine di OPG e RANKL.

Metodi: sono stati misurati i livelli circolanti di OPG, RANKL, prolattina, LH, FSH, progesterone, 17- β estradiolo (insieme ad altri comuni parametri laboratoristici) in un gruppo di 71 soggetti anziani, suddivisi in ragione della patologia principale: Diabete (D) (7 maschi/9 femmine), Ipertensione (I) (10/11), Arteriopatia Obliterante degli Arti Inferiori (AOAI) (6/8), Ipertesi "Totali" (IT) (D+I+AOAI) (23/28), Controlli (C) (10/10). Sono stati anche raccolti tutti i parametri clinico-anamnestici relativi alla popolazione studiata.

Risultati: è stata dimostrata una correlazione diretta tra OPG e LH [in tutta la popolazione maschile ($r = 0,59$; $p < 0,00059$), tutti i D ($r = 0,66$, $p < 0,021$), tutti gli IT ($r = 0,41$; $p < 0,0052$) ed i maschi IT ($r = 0,73$; $p < 0,00017$)] e con FSH [in tutta la popolazione maschile ($r = 0,59$; $p < 0,00051$), tutti gli AOAI ($r = 0,95$, $p < 0,0041$), tutti gli IT ($r = 0,43$; $p < 0,0036$) e tutti i maschi IT ($r = 0,70$; $p < 0,00041$)]. OPG correlava anche con la prolattina nelle femmine AOAI ($p < 0,0014$, $r = 0,95$) e con 17- β estradiolo nei maschi IT ($r = 0,50$; $p < 0,018$). È stata inoltre ev-

lated inversely with 17- β oestradiol in male TH ($r = -0.42$, $p = 0.05$).

Discussion and conclusion: our data showed, for the first time, that OPG and RANKL were deeply involved with reproductive hormones still in the elderly people. The strong relation between OPG and both LH and FSH in different groups, and especially in male ones, deserve attention. Furthermore the relation with 17- β oestradiol in all male groups and just in all hypertensive male patients is quite surprising. These data are important to suggest further studies to understand if OPG and RANKL could be involved in osteoporosis secondary to hypogonadism and other conditions associated with increased levels of prolactin.

idenziata una correlazione diretta tra RANKL e FSH in tutta la popolazione femminile ($r = 0,40$; $p < 0,018$) e in tutti i C ($r = 0,50$, $p < 0,029$). È stata osservata una correlazione diretta tra RANKL e LH in tutti gli AOAI ($r = 0,68$, $p < 0,011$) ed una inversa nei maschi TI ($r = -0,50$; $p < 0,02$). Inoltre si è evidenziata una correlazione inversa tra RANKL e 17- β estradiolo nei maschi TI ($r = -0,42$, $p = 0,05$).

Discussione e conclusioni: i dati presentati in questo studio dimostrano per la prima volta che OPG e RANKL sono strettamente correlati agli ormoni dell'asse ipotalamo/ipofisi/gonadi nei soggetti anziani. La stretta relazione osservata tra OPG e sia LH che FSH nei differenti gruppi e soprattutto nei soggetti maschili merita molta attenzione. Inoltre la relazione tra 17- β estradiolo in tutta la popolazione maschile ed anche solo in tutti soggetti ipertesi maschi è abbastanza sorprendente. Questi dati sono, a nostro avviso, importanti e suggeriscono ulteriori studi anche per verificare se possa esistere un ruolo di OPG e RANKL nell'osteoporosi secondaria ad ipogonadismo e nelle condizioni associate ad aumentati livelli di prolattina.

INFLUENCE OF A1330V *LRP5* GENE POLYMORPHISM ON VOLUMETRIC BMD AND STRUCTURAL PARAMETERS OF BONE IN MEN AND WOMEN

C. Cepollaro, F. Lauretani¹, A. Gozzini, L. Masi, A. Falchetti, F. Del Monte, S. Carbonell-Sala, G. Leoncini, A. Tanini, A.M. Corsi¹, S. Bandinelli², M.L. Brandi

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze, Italy

¹ Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Italy

² Geriatria Riabilitativa, ASF-Firenze, Italy

Hereditability studies show that genetic factors may contribute to the variability in bone mineral density (BMD), metabolism and microarchitectural deterioration leading to bone fragility. Several candidate genes, identified since their mutations cause severe Mendelian bone phenotypes, exhibit nucleotide sequence variants with modest effects on bone structure and remodeling. Mutations in the *LRP5* gene have been associated with rare inherited syndromes characterized by extremely low (loss of function) or high (gain of function) BMD; but little is known about the contribution of this gene to the development of osteoporosis and determination of BMD in a normal population. A recent large population-based study showed that distinct genetic polymorphisms of *LRP5* are associated to BMD and to fracture risk namely in elderly men. No data have been published on the relationships between *LRP5* polymorphisms and structural parameters of bone as assessed by pQCT. The aim of the present study was to investigate the possible association of Ala1330Val polymorphism in *LRP5* gene with volumetric BMD and structural parameters of bone in men and women.

We studied 959 subjects (451 men and 508 women), participating to the InCHIANTI study. In all subjects we performed pQCT (XCT 2000, Stratec, Germany) at the tibia level obtaining the follow parameters: trabecular vBMD (vBMDt, mg/cm³), cortical vBMD (vBMDc, mg/cm³), cortical bone area (tCSA mm²) and cortical thickness (Ct.Th, mm). Ala1330Val genotypes were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

In men and women, the *LRP5* 1330-valine variant was associated with decreased values of all pQCT parameters, reaching the statistical significance ($p < 0.05$) for vBMDt in men and in women and for Ct.Th. and tCSA in women.

These results show that Ala1330Val polymorphism may contribute to the determination of BMD and geometric parameters of bone in male and female population.

INFLUENZA DEL POLIMORFISMO A1330V DEL GENE *LRP5* SUI PARAMETRI DI DENSITÀ VOLUMETRICA E SULLA GEOMETRIA DELL'OSSO IN UOMINI E DONNE

C. Cepollaro, F. Lauretani¹, A. Gozzini, L. Masi, A. Falchetti, F. Del Monte, S. Carbonell-Sala, G. Leoncini, A. Tanini, A.M. Corsi¹, S. Bandinelli², M.L. Brandi

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

¹ Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

² Geriatria Riabilitativa, ASF-Firenze

Studi di ereditarietà hanno dimostrato come fattori genetici possono contribuire alla variabilità della densità minerale ossea (BMD), del metabolismo e delle alterazioni della microarchitettura che sono alla base della fragilità scheletrica. Una serie di geni candidati, identificati per il fatto che loro mutazioni comportano alterazioni ossee severe, mostrano delle varianti nelle sequenze nucleotidiche che possono determinare alterazioni della struttura e del rimodellamento osseo. Mutazioni del gene *LRP5* sono state associate a sindromi rare ereditarie caratterizzate da BMD estremamente elevata (mutazioni attivanti) o estremamente bassa (mutazioni inattivanti); scarsi sono invece i dati relativi all'influenza di questo gene sulla BMD e sullo sviluppo dell'osteoporosi. Uno studio recente su larga scala ha mostrato una stretta correlazione tra polimorfismi dell'*LRP5* e BMD in uomini anziani. Non ci sono però dati in letteratura sulla relazione tra polimorfismi dell'*LRP5* e parametri strutturali dell'osso valutati con pQCT. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la possibile associazione del polimorfismo A1330V del gene *LRP5* con densità ossea volumetrica e parametri strutturali dell'osso in uomini e donne.

Abbiamo pertanto studiato 959 soggetti (451 maschi e 508 femmine), di età compresa tra i 23 e i 92 anni, partecipanti allo studio InCHIANTI. In tutti i soggetti abbiamo effettuato pQCT (XCT 2000, Stratec, Germania), ottenendo i seguenti parametri: vBMD trabecolare (vBMDt, mg/cm³), vBMD corticale (vBMDc, mg/cm³), area corticale totale (tCSA, mm²) e spessore corticale (Ct.Th, mm). I genotipi Ala1330Val sono stati valutati mediante metodica PCR-RFLP.

Sia negli uomini che nelle donne, la variante *LRP5* 1330-valina è risultata associata con ridotti valori sia dei parametri di densità volumetrica che dei parametri strutturali raggiungendo la significativa statistica ($p < 0,05$) nel caso di vBMDt sia negli uomini che nelle donne e nel caso di Ct.Th. e tCSA nella popolazione femminile.

Questi dati suggeriscono che il polimorfismo Ala1330Val può avere un ruolo nella determinazione della BMD volumetrica e dei parametri strutturali dell'osso nella popolazione maschile e femminile.

VITAMIN D RECEPTOR-MEDIATED SUPPRESSION OF DKK1 AND SFRP2 INHIBITS ADIPOGENIC DIFFERENTIATION OF BONE MARROW STROMAL CELLS

L. Cianferotti^{1,2}, M.B. Demay¹

¹ Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

² Dipartimento di Endocrinologia, University of Pisa, Italy

Bone marrow stromal cells (BMSCs) contain precursors capable of differentiating into osteoblasts and adipocytes. To evaluate whether the absence of the VDR modulates differentiation of BMSCs into either of these two lineages, BMSCs were isolated from VDR knockout mice prior the development of abnormal mineral homeostasis and from their wild-type littermates. For studies of osteoblast differentiation, cells were cultured in minimum essential medium containing 50mM ascorbic acid and 10mM beta-glycerolphosphate. No significant differences in markers of osteoblast differentiation including alkaline phosphatase activity and osteopontin, bone sialoprotein or osteocalcin mRNA were observed between the wild-type and VDR null cultures. Terminal osteoblast differentiation, evaluated by mineralized matrix formation, was likewise unaffected by VDR status. To assess adipocyte differentiation, cells were cultured in high glucose DMEM and treated with MHI (0.5 mM methylisobutyl xanthine, 0.5 mM hydrocortisone and 60 mM indomethacin) upon achieving confluence. MHI treatment increased PPAR γ mRNA to a greater degree in the VDR-null cultures relative to wild-type cultures ($p < 0.04$). Enhanced terminal adipogenic differentiation in the VDR null cultures was observed, as evidenced by a higher degree of expression of the late adipogenic markers aP2 and adipsin, relative to that observed in the cultures isolated from wild-type littermates. Oil red-O staining 10 days after MHI treatment revealed a 3-fold increase in mature adipocyte foci in the cultures from the VDR knockout mice compared to similarly treated wild-type cultures.

The canonical Wnt signaling pathway regulates osteoblast and adipocyte differentiation: enhanced Wnt signaling promotes osteogenesis whereas impaired Wnt signaling enhances adipogenesis. The expression of inhibitors of the canonical Wnt signaling pathway, was therefore evaluated. Dkk1 levels were increased 8.7 ± 0.7 fold, whereas Sfrp2 levels were increased 2.3 ± 0.4 fold in VDR null cells compared to wild-type cells. To evaluate whether the effects of the VDR on the expression of these two inhibitors of canonical Wnt signaling were ligand-dependent, wild-type BMSCs were treated with 10^{-8} M 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Ligand treatment suppressed Dkk1 and Sfrp2 levels 14.5 ± 0.2 and 13.4 ± 0.9 fold respectively.

L'INIBIZIONE VDR-MEDIATA DI DKK1 E SFRP2 SOPPRIME IL DIFFERENZIAMENTO ADIPOCITICO DELLE CELLULE STROMALI DI MIDOLLO OSSEO

L. Cianferotti^{1,2}, M.B. Demay¹

¹ Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

² Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa

Le cellule stromali di midollo osseo (BMSC) contengono precursori in grado di differenziarsi in vari tipi cellulari tra cui osteoblasti ed adipociti. Il processo di differenziamento di tali cellule mesenchimali pluripotenti è modulabile da recettori nucleari e rispettivi ligandi. Il derivato biologicamente attivo della vitamina D, la 1,25(OH)₂D₃, esplica i suoi ruoli principali attraverso lo specifico recettore nucleare (VDR). Al fine di stabilire se l'assenza del VDR perturbasse il differenziamento delle cellule pluripotenti di midollo osseo, BMSC sono state isolate da topi *wild-type* e topi VDR *knock-out* di 18 giorni di età, prima dello sviluppo di alterazioni dell'omeostasi minerale. Per lo studio del differenziamento in senso osteoblastico, le cellule venivano coltivate in mezzo di coltura minimo contenente acido ascorbico 50 mM e beta-glicerofosfato 10 mM. L'attività della fosfatasi alcalina e i livelli di mRNA dell'osteopontina, della sialoproteina ossea e dell'osteocalcina non differivano significativamente tra le colture *wild-type* e le colture prive del VDR. Anche il differenziamento osteoblastico terminale, valutato tramite la quantificazione della deposizione di calcio nella matrice, non era influenzato dalla condizione del VDR. Per lo studio del differenziamento in senso adipocitico, le cellule venivano coltivate in un mezzo ad alto contenuto di glucosio ed alla confluenza trattate con MHI (metilisobutilxantina 0,5 mM, idrocortisone 0,5 mM ed indometacina 60 mM). Il trattamento con MHI determinava un incremento dei livelli di mRNA di PPAR γ maggiore nelle colture da topi VDR *knock-out* rispetto alle colture provenienti da topi *wild-type* ($p < 0,04$). L'incremento del differenziamento adipocitico persisteva nelle colture prive del VDR rispetto alle colture *wild-type*, come dimostrato dall'aumentata espressione di marcatori di differenziamento adipocitico tardivo aP2 ed adipina. La colorazione con olio rosso O effettuata 10 giorni dopo il trattamento con MHI consentiva di rilevare un incremento di 3 volte nel numero di foci di adipociti maturi nelle colture provenienti da topi VDR *knock-out* rispetto alle colture *wild-type*. La via di trasduzione canonica Wnt/ β catenina regola il differenziamento osteoblastico ed adipocitico. L'attivazione della via canonica di segnalazione di Wnt promuove l'osteogenesi ed inibisce l'adipogenesi; viceversa, l'inibizione di tale via favorisce l'adipogenesi. L'espressione di classici inibitori dello Wnt *signaling*, quali Dkk1 e Sfrp2, è stata quindi analizzata. I livelli di

These studies demonstrate that the VDR inhibits adipogenesis of BMSCs by suppressing the expression of inhibitors of the canonical Wnt signaling pathway in a ligand-dependent fashion.

mRNA di *Dkk1* e *Sfrp2* erano aumentati di $8,7 \pm 0,7$ e $2,3 \pm 0,4$ volte, rispettivamente, nelle colture prive del VDR rispetto alle colture *wild-type* (in assenza di MHI). Il trattamento di BMSC *wild-type* con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, si è dimostrato capace di inibire l'espressione di *Dkk1* e *Sfrp2* di $14,5 \pm 0,2$ e $13,4 \pm 0,9$ volte, rispettivamente, dimostrando che gli effetti del VDR sull'espressione di tali due inibitori dello Wnt *signaling* sono, almeno in parte, ligando-dipendenti.

In conclusione, il VDR inibisce l'adipogenesi delle BMSC sopprimendo l'espressione di antagonisti della via di trasduzione canonica di Wnt.

ICARO STUDY (INCIDENCE AND CHARACTERIZATION OF “INADEQUATE TREATMENT RESPONDER PATIENTS” IN OSTEOPOROSIS): RESULTS AT ONE-YEAR FOLLOW-UP

M. D'Amore¹, G. Perpignano², F. Silveri³, S. Silvestri⁴, R. Gentilella⁴, A. Bardoscia⁵, A. Nardi⁶
per conto del gruppo di studio ICARO

¹ DIMIMP Università degli studi c/o Policlinico Consorziato, Bari

² Reumatologia, Policlinico Universitario Monserrato, Cagliari

³ Clinica Reumatologica, Policlinico Murri, Jesi (AN)

⁴ Eli-Lilly S.p.A., Firenze, Italia

⁵ Ortopedia Fisiocinesiterapia, Fondazione Maugeri, Cassano Murge (BA)

⁶ Serv. Patologia Osteoarticolare, Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo

ICARO is a multicentre observational project aimed at assessing the incidence of fractures at the one-year follow-up (longitudinal phase) in patients with severe osteoporosis and “inadequate response to antiresorptive treatment”, defined as patients prescribed with antiresorptive drugs (alendronate, risedronate and raloxifene) for at least 1 year and presenting a new fragility fracture (vertebral or non-vertebral). The occurrence of fractures in the follow-up phase was diagnosed by lumbar or sacral X-ray. Of the 1421 patients evaluable at baseline, 862 completed the follow-up at one year. Ninety patients (10.4%), developed a new fracture. Traumatic fractures occurred in 24 patients (26.7% of those with fractures), non-traumatic and symptomatic in 39 (43.3%), non-traumatic and non-symptomatic in 27 (30.0%).

A number of 796 patients had a prescribed therapy: fractures occurred in 85 of them and in 5 with no prescription. The following table shows the incidence of fractures in patients prescribed with the 3 anti-resorptive drugs given with or without calcium + vitamin D supplements: rates of fractures were 8.0% and 14.7%, respectively in the two subsets.

	With Ca + Vitamin D (n = 476)		Without Ca + Vitamin D (n = 320)	
	No new fractures	New fractures	No new fractures	New fractures
Alendronate	279 (63.7%)	20 (52.6%)	167 (61.2%)	26 (55.3%)
Risedronate	98 (22.4%)	12 (31.6%)	71 (26.0%)	17 (36.2%)
Raloxifene	46 (10.5%)	4 (10.5%)	28 (10.3%)	2 (4.3%)
Mixed therapy	2 (0.5%)	0 (0.0%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)
Other	8 (1.8%)	2 (5.3%)	3 (1.1%)	2 (4.3%)
None of the 3 drugs	5 (1.1%)	0 (0.0%)	–	–
Total number of patients	438 (100.0%)	38 (100.0%)	273 (100.0%)	47 (100.0%)

STUDIO ICARO (INCIDENZA E CARATTERIZZAZIONE DEI “NON RESPONDER” IN OSTEOPOROSI): RISULTATI AL FOLLOW UP A UN ANNO

M. D'Amore¹, G. Perpignano², F. Silveri³, S. Silvestri⁴, R. Gentilella⁴, A. Bardoscia⁵, A. Nardi⁶
per conto del gruppo di studio ICARO

¹ DIMIMP Università degli studi c/o Policlinico Consorziato, Bari

² Reumatologia, Policlinico Universitario Monserrato, Cagliari

³ Clinica Reumatologica, Policlinico Murri, Jesi (AN)

⁴ Eli-Lilly S.p.A., Firenze, Italia

⁵ Ortopedia Fisiocinesiterapia, Fondazione Maugeri, Cassano Murge (BA)

⁶ Serv. Patologia Osteoarticolare, Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo

ICARO è un progetto osservazionale multicentrico mirato a valutare l'incidenza delle fratture al follow up a 1 anno (fase longitudinale) in pazienti con osteoporosi severa e “risposta inadeguata al trattamento antirassorbitivo”, definite come pazienti alle quali erano stati prescritti farmaci antirassorbitivi (alendronato, risedronato o raloxifene) per almeno 1 anno e che presentavano una nuova frattura da fragilità (vertebrale o non vertebrale). Il verificarsi delle fratture nella fase del follow up è stata diagnosticata mediante Rx lombare o sacrale. Delle 1421 pazienti valutabili all'ingresso, 862 hanno completato il follow up a un anno. Novanta pazienti (10,4%) hanno sviluppato una nuova frattura. In 24 pazienti si sono verificate fratture traumatiche (26,7% di quelle con fratture), in 39 (43,3%) fratture non traumatiche sintomatiche e in 27 (30,0%) fratture non traumatiche non sintomatiche.

A 796 pazienti era stata prescritta una terapia: le fratture si sono verificate in 85 di esse e in 5 delle pazienti senza prescrizione. La Tabella mostra l'incidenza delle fratture nelle pazienti alle quali erano stati prescritti i tre farmaci antirassorbitivi, con o senza integrazione di calcio e vitamina D: i tassi di frattura sono stati rispettivamente dell'8,0% e del 14,7% nei due sottogruppi.

	Con Calcio + Vitamina D (n = 476)		Senza Calcio + Vitamina D (n = 320)	
	Nessuna nuova frattura	Nuove fratture	Nessuna nuova frattura	Nuova fratture
Alendronato	279 (63,7%)	20 (52,6%)	167 (61,2%)	26 (55,3%)
Risedronato	98 (22,4%)	12 (31,6%)	71 (26,0%)	17 (36,2%)
Raloxifene	46 (10,5%)	4 (10,5%)	28 (10,3%)	2 (4,3%)
Terapia mista	2 (0,5%)	0 (0,0%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)
Altro	8 (1,8%)	2 (5,3%)	3 (1,1%)	2 (4,3%)
Nessuno dei tre farmaci	5 (1,1%)	0 (0,0%)	–	–
N. totale di pazienti	438 (100,0%)	38 (100,0%)	273 (100,0%)	47 (100,0%)

Rates of fractures (irrespective of the use of calcium + vitamin D) were lower in patients receiving raloxifene (7.5%) than with alendronate (9.3%) and risedronate (14.6%). There was no evidence of differences in rates of patients with traumatic and non-traumatic (symptomatic and non-symptomatic) fractures in patients receiving anti-resorptive therapy alone or supplemented with calcium + vitamin D.

Among the patients with a prior therapy, fractures occurred in 7.4%, 9.7% and 13.8% of patients treated with the 3 drugs, respectively. The concomitant use of calcium + vitamin D supplements was associated with a slightly lower rate of patients with fractures compared to those prescribed with anti-resorptive therapy alone [45/459 (9.8%) vs. 45/397 (11.3%)].

These results show that approximately 10% patients developed a new fracture during one-year of follow-up. The supplementation of the prescribed anti-resorptive therapy with calcium + vitamin D was associated with a lower rate of patients with new fractures.

I tassi di frattura (indipendentemente dall'uso di calcio e vitamina D) sono stati inferiori nelle pazienti in trattamento con raloxifene (7,5%) rispetto a quelle in trattamento con alendronato (9,3%) e risedronato (14,6%). Non sono emerse differenze nei tassi di pazienti con fratture traumatiche e non traumatiche (sintomatiche e non sintomatiche) tra le pazienti che assumevano una terapia antiassorbimento da sola o con integrazione di calcio e vitamina D.

L'uso concomitante di integrazione con calcio e vitamina D si è associato a un tasso leggermente inferiore di pazienti con fratture rispetto alle pazienti che assumevano soltanto la terapia antiassorbimento [45/459 (9,8%) vs 45/397 (11,3%)].

Da questi risultati emerge che circa il 10% delle pazienti ha sviluppato una nuova frattura nell'arco di un anno di follow up. L'integrazione della terapia antiassorbitiva con calcio e vitamina D si è associata a un tasso inferiore di pazienti con nuove fratture.

BONE MICROARCHITECTURE OF THE HIP IN OSTEOPOROSIS AND OSTEOARTHRITIS

L. Dalle Carbonare*¹, G. Resmini*², C. Redaelli², F. Bertoldo¹, M.T. Valenti¹, S. Zenari¹, M. Zanatta¹, B. Giovanazzi¹, S. Giannini³, U. Sala², V. Lo Cascio¹
* for the Bone Quality Team

¹ Department of Biomedical and Surgical Sciences, Medicina Interna D, Verona, Italy

² Center for the Study of Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases, Section of Orthopedics and Traumatology, Treviglio-Caravaggio Hospital, Bergamo, Italy

³ Department of Medical and Surgical Sciences, Clinica Medica I, Padova, Italy

Hip fracture and hip osteoarthritis are frequent conditions in the elderly. These diseases are associated with high level of disability and morbidity. To evaluate structural characteristics of these different diseases, we studied 18 subjects (average age 82 ± 8.0 years) with osteoporotic hip fracture (Hip Fracture Group, HFG) and 35 subjects (average age 70 ± 8.0 years) with osteoarthritis of the hip (Osteoarthritis Group, OAG). Biopsies for histomorphometric study were obtained during surgery for hip fracture and hip osteoarthritis arthroplasty. Samples were embedded in methyl-methacrylate resin without previous decalcification. We compared the results with 13 biopsies of normal subjects aged 66 ± 6 years.

In these samples we evaluated parameters of structure and the direct and indirect histomorphometric parameters of bone microarchitecture using an image analysis system consisting of an epifluorescent microscope (Leica DMR) connected to an analogic 3 CCD camera (Sony DXC 390P) and a computer equipped with a specific software for histomorphometric analyses. Preliminary results showed significant differences between HFG and AG patients in parameters of microarchitecture. Main results of strut analysis are reported in the table.

	OAG	HFG	Controls
Total Skeletonized Length (μm)	$17.628 \pm 3.132^\#$	$6.485 \pm 227^{*\#}$	8.844 ± 313
NodeNumber/ Tissue Volume ($\#/ \text{mm}^2$)	$7.31 \pm 1.23^\#$	$1.68 \pm 0.45^{*\#}$	2.02 ± 0.20
NodetoNode Length/ Total Skeletonized Length (%)	$39.34 \pm 4.30^\#$	$18.23 \pm 2.44^*$	22.63 ± 3.52
NodetoTermini Number	$27.91 \pm 5.83^\#$	$9.94 \pm 1.48^*$	11.73 ± 1.61
Node/Termini	$1.33 \pm 0.11^\#$	$0.49 \pm 0.19^*$	0.59 ± 0.16

* $p < 0.01$ vs OAG; $\# p < 0.01$ vs controls.

MICROARCHITETTURA OSSEA FEMORALE NELL'OSTEOPOROSI E NELL'ARTROSI

L. Dalle Carbonare*¹, G. Resmini*², C. Redaelli², F. Bertoldo¹, M.T. Valenti¹, S. Zenari¹, M. Zanatta¹, B. Giovanazzi¹, S. Giannini³, U. Sala², V. Lo Cascio¹
* per il Bone Quality Team

¹ Dipartimento Scienze Biomediche e Chirurgiche, Medicina Interna D, Università degli Studi di Verona

² Centro per lo Studio dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dell'Osso, Sezione di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Treviglio-Caravaggio, Bergamo

³ Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università degli Studi di Padova

La frattura di femore e l'artrosi sono patologie frequenti nell'anziano. Esse sono gravate da importante disabilità e morbilità. Allo scopo di valutare le caratteristiche strutturali e microarchitetture di queste due patologie, abbiamo esaminato 18 soggetti di età media $82 \pm 8,0$ anni con frattura di femore osteoporotica (GFx) e 35 soggetti di età media $70 \pm 8,0$ anni con artrosi dell'anca (GArt). Sono state pertanto ottenute biopsie per effettuare lo studio istomorfometrico durante l'intervento sostitutivo del femore per frattura e per artrosi. I campioni sono stati inclusi in resina di metil-metacrilato senza decalcificazione. I risultati ottenuti sono stati confrontati anche con un gruppo di 13 biopsie di soggetti normali di età media 66 ± 6 anni.

Su questi campioni sono stati valutati i parametri istomorfometrici di struttura e quelli diretti ed indiretti di microarchitettura usando un sistema analizzatore d'immagine costituito da un microscopio (Leica DMR) connesso ad una telecamera analogica 3CCD (Sony DXC 390P) e ad un computer equipaggiato con software specifico per l'analisi istomorfometrica (Bone, Esplora Nova). I risultati sui primi 10 soggetti mostrano differenze significative fra GFx e GArt in termini di microarchitettura. La tabella riporta i risultati derivanti dalla "strut analysis".

	GArt	GFx	Controlli
Total Skeletonized Length (μm)	$17.628 \pm 3.132^\#$	$6.485 \pm 227^{*\#}$	8.844 ± 313
NodeNumber/ Tissue Volume ($\#/ \text{mm}^2$)	$7,31 \pm 1,23^\#$	$1,68 \pm 0,45^{*\#}$	$2,02 \pm 0,20$
NodetoNode Length/ Total Skeletonized Length (%)	$39,34 \pm 4,30^\#$	$18,23 \pm 2,44^*$	$22,63 \pm 3,52$
NodetoTermini Number	$27,91 \pm 5,83^\#$	$9,94 \pm 1,48^*$	$11,73 \pm 1,61$
Node/Termini	$1,33 \pm 0,11^\#$	$0,49 \pm 0,19^*$	$0,59 \pm 0,16$

* $p < 0,01$ vs GArt; $\# p < 0,01$ vs controlli.

These preliminary histomorphometric data show that connectivity is better in OAG with respect to HFG. In addition, microarchitecture seemed to be better in OAG even with respect to normal subjects. Indirect parameters of microarchitecture (Trabecular Bone Pattern Factor, Marrow Star Volume and Fractal Dimension) seemed to confirm these results.

Other contributors: S. Migliaccio, M. Brama, Roma; G. Iolascon, Napoli; S. Maggi, G. Crepaldi, Padova; N. Malavolta, Bologna; G. Gandolini, Milano; M. Bevilacqua, Milano; S. Lello, Roma

Simili risultati emergono anche dalla valutazione indiretta della microarchitettura (Trabecular Bone Pattern Factor, Marrow Star Volume e Fractal Dimension), confermando una migliore connettività nel gruppo GArt rispetto a quello GFx e ai controlli.

Altri collaboratori: S. Migliaccio, M. Brama, Roma; G. Iolascon, Napoli; S. Maggi, G. Crepaldi, Padova; N. Malavolta, Bologna; G. Gandolini, Milano; M. Bevilacqua, Milano; S. Lello, Roma

MEASUREMENT OF QUALITY OF LIFE (QOL) IN PATIENTS ENROLLED IN THE ICARO STUDY (INCIDENCE AND CHARACTERIZATION OF "INADEQUATE TREATMENT RESPONDER PATIENTS" IN OSTEOPOROSIS): RESULTS AT FOLLOW-UP AFTER 12 MONTHS

L. Dalle Carbonare¹, F.P. Cantatore², G. Lentini³, S. Silvestri⁴, R. Gentilella⁴, G. D'Avola⁵, V. Lucchese⁶
per conto del gruppo di studio ICARO

¹ Medicina Interna, Università di Padova

² Clinica Reumatologica Universitaria, Ospedali Riuniti di Foggia

³ Ostetricia e Ginecologia Ospedale Buccheri La Ferla FBF, Palermo

⁴ Eli-Lilly S.p.A., Firenze, Italia

⁵ Poliambulatorio di Reumatologia, AUSL 3, Catania

⁶ Medicina Riabilitativa Ospedale Estense, Modena Italy

ICARO is a multicentre observational project aimed at assessing the outcome at the 12-month follow-up (longitudinal phase) in patients with severe osteoporosis and "inadequate response to antiresorptive treatment", defined as patients prescribed with antiresorptive drugs (alendronate, risedronate and raloxifene) for at least 1 year and presenting a new fragility fracture (vertebral or non-vertebral).

Health-related quality of life (HRQOL) was measured by using the QUALEFFO-41 questionnaire, which includes the following domains: pain, activities of daily living, housework, mobility, leisure/social activities, general health perception, and mood. A score = 1 indicates the worst impact and a score = 5 is the best impact on HRQOL. The scores were linearly transformed to obtain a 0 to 100 score, corresponding to the best and the worst HRQOL, respectively. The mean (\pm SD) changes from baseline in patients with and without new incidental fractures in the follow-up period who answered at least 70% of items at both baseline and endpoint are shown in the following table. P values refer to the comparisons between subgroups (n = number of evaluable patients).

QUALEFFO-41 domains score	No new fractures	New fractures	P value
Global score	0.18 \pm 12.9 (n = 740)	3.20 \pm 15.2 (n = 87)	0.078
Pain	-1.79 \pm 22.4 (n = 706)	1.76 \pm 22.0 (n = 84)	0.171
Activities of daily living	0.67 \pm 17.1 (n = 738)	3.62 \pm 20.1 (n = 88)	0.189
Housework	0.80 \pm 19.0 (n = 744)	4.90 \pm 23.6 (n = 87)	0.122
Mobility	0.20 \pm 15.9 (n = 743)	4.83 \pm 17.9 (n = 86)	0.012
Leisure/Social activities	1.06 \pm 24.5 (n = 680)	1.37 \pm 28.2 (n = 81)	0.918
General health perception	-0.91 \pm 18.6 (n = 736)	4.69 \pm 19.8 (n = 87)	0.009
Mood	1.02 \pm 15.6 (n = 727)	0.13 \pm 16.3 (n = 85)	0.621

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA (QDV) IN PAZIENTI ARRUOLATI NELLO STUDIO ICARO (INCIDENZA E CARATTERIZZAZIONE DEI "NON RESPONDER" IN OSTEOPOROSI): RISULTATI AL FOLLOW UP DOPO 12 MESI

L. Dalle Carbonare¹, F.P. Cantatore², G. Lentini³, S. Silvestri⁴, R. Gentilella⁴, G. D'Avola⁵, V. Lucchese⁶
per conto del gruppo di studio ICARO

¹ Medicina Interna, Università degli Studi di Padova

² Clinica Reumatologica Universitaria, Ospedali Riuniti di Foggia

³ Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Buccheri La Ferla FBF, Palermo

⁴ Eli-Lilly S.p.A., Firenze, Italia

⁵ Poliambulatorio di Reumatologia, AUSL 3, Catania

⁶ Medicina Riabilitativa Ospedale Estense, Modena

ICARO è un progetto osservazionale multicentrico mirato a valutare l'esito al follow up a 12 mesi (fase longitudinale) in pazienti con osteoporosi severa e "risposta inadeguata al trattamento antirassorbitivo", definite come pazienti alle quali erano stati prescritti farmaci antirassorbitivi (alendronato, risedronato e raloxifene) per almeno 1 anno e che presentavano una nuova frattura da fragilità (vertebrale o non vertebrale).

La qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) è stata misurata attraverso il questionario QUALEFFO-41, che comprende i seguenti domini: dolore, attività quotidiane, lavori domestici, mobilità, tempo libero/attività sociali, percezione dello stato di salute generale e umore. Un punteggio = 1 indica l'impatto peggiore, mentre un punteggio = 5 corrisponde col migliore impatto sulla HRQOL. I punteggi sono stati sottoposti a trasformazione lineare per ottenere un punteggio da 0 a 100, valori che corrispondono, rispettivamente, alla peggiore e alla migliore HRQOL. Le variazioni medie (\pm DS) rispetto all'ingresso, in pazienti con e senza nuove fratture incidentali nel periodo del follow up e che hanno risposto ad almeno il 70% degli item, tanto all'ingresso che all'endpoint, sono riportate nella tabella. I valori p si riferiscono al confronto tra i sottogruppi (n = numero di pazienti valutabili).

Punteggio dei domini del QUALEFFO-41	Nessuna nuova frattura	Nuove fratture	Valore p
Punteggio globale	0,18 \pm 12,9 (n = 740)	3,20 \pm 15,2 (n = 87)	0,078
Dolore	-1,79 \pm 22,4 (n = 706)	1,76 \pm 22,0 (n = 84)	0,171
Attività quotidiane	0,67 \pm 17,1 (n = 738)	3,62 \pm 20,1 (n = 88)	0,189
Lavori domestici	0,80 \pm 19,0 (n = 744)	4,90 \pm 23,6 (n = 87)	0,122
Mobilità	0,20 \pm 15,9 (n = 743)	4,83 \pm 17,9 (n = 86)	0,012
Tempo libero/Attività sociali	1,06 \pm 24,5 (n = 680)	1,37 \pm 28,2 (n = 81)	0,918
Percezione dello stato di salute generale	-0,91 \pm 18,6 (n = 736)	4,69 \pm 19,8 (n = 87)	0,009
Umore	1,02 \pm 15,6 (n = 727)	0,13 \pm 16,3 (n = 85)	0,621

The occurrence of new fractures in the follow-up period caused a worsening of HRQOL (except changes of mood) and the difference between the two subgroups was significant ($p < 0.05$) for mobility and general health perception. The comparison in patients with traumatic and non-traumatic fractures showed that the former group had higher worsening in any domain (not significantly between groups), while the analysis in patients with symptomatic and symptom-free fractures showed that symptoms caused a more marked worsening of HRQOL (significantly between groups for pain, $p = 0.040$, and mood, $p = 0.003$).

These data show that the occurrence of new fractures is associated with a deterioration of HRQOL parameters, being impairment of mobility and of ability in daily activities the most important factor that caused a poor general health perception.

La comparsa di nuove fratture nel periodo del follow up ha provocato un peggioramento dell'HRQOL (fatta eccezione per i cambiamenti dell'umore) e la differenza tra i due sottogruppi è risultata significativa ($p < 0,05$) per la mobilità e la percezione dello stato di salute generale. Il confronto nelle pazienti con fratture traumatiche e non traumatiche ha mostrato un peggioramento di maggiore consistenza nel primo gruppo in qualunque dominio (non significativo tra i gruppi), mentre l'analisi nelle pazienti con fratture sintomatiche e non sintomatiche ha mostrato come i sintomi abbiano provocato un peggioramento più marcato dell'HRQOL, significativo per dolore ($p = 0,040$) e umore ($p = 0,003$).

Questi dati dimostrano come la comparsa di nuove fratture sia associata a un peggioramento dei parametri dell'HRQOL; tra questi, la compromissione della mobilità e della capacità di svolgere le attività quotidiane sono i fattori più importanti agli effetti della percezione di uno stato di salute generale scadente.

THE RISK OF FRACTURES IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

S. De Geronimo, E. Romagnoli, D. Diacinti,
S. Piemonte, M.L. Mascia, F. Fidanza, J. Pepe,
F. Colapietro, V. Baldini, V. Carnevale¹, A. Scillitani²,
E. D'Erasmus, S. Minisola

*Department of Clinical Sciences, University of Rome
"La Sapienza"*

*Department of ¹Internal Medicine and of ²Endocrinology,
"Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital,
San Giovanni Rotondo
Italy*

Fracture risk in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT) is still a controversial issue. The aim of this study was to evaluate the prevalence of vertebral (vFr) and non vertebral (nvFr) fractures in postmenopausal women with PHPT.

We studied 98 patients with PHPT, divided into "mild" (M, n = 25) and "non mild" (NM, n = 73), according to the criteria established by the Consensus Development Conference of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism recently reviewed by Bilezikian et al. (2002). Eighty-nine healthy women matched for age, years since menopause and BMI were concomitantly studied as a control group (C). All patients and normal subjects had standardized radiographs of the thoracic and lumbar spine; vertebral deformity was defined, according to a visual semiquantitative method, when anterior, middle, or posterior height loss was more than 20% with respect to the adjacent vertebra. Bone mineral density (BMD) at the lumbar spine (LS) and femoral sites (neck-FN and total femur-FT) was measured by DEXA (QDR 4500A, Hologic, USA). Volumetric BMD of the third lumbar vertebra (vBMD-L3) was also calculated according to the method described by Duan and coworkers, where vBMD = BMC/V. Vertebral body volume (V) was estimated as $V = A^3/2$, where A is the projected area of the third lumbar vertebra obtained by posterior-anterior DEXA scanning.

The prevalence of vFr was significantly higher ($p < 0.001$) in both M (44%) and in NM (47%) PHPT patients compared to C (9%); this prevalence did not differ between M and NM patients. As far as nvFr are concerned, no difference was found between NM (17.8%) patients and C (19.1%). BMD at any site was significantly lower ($p < 0.05$) in NM patients (LS: 765.4 ± 156.6 mg/cm²; FN: 601.3 ± 102.5 ; FT: 699.7 ± 126) compared to both C (LS: 839 ± 109.8 ; FN: 690.6 ± 109.1 ; FT: 802.2 ± 116) and M patients (LS: 916.1 ± 100.4 ; FN: 709 ± 92.7 ; FT: 823.4 ± 116.2). BMD at LS in M patients was significantly higher in respect to C ($p < 0.05$). Similar results were also obtained for vBMD-L3; in M patients, vBMD-L3 (0.257 ± 0.025 g/cm³) was significantly higher (p

RISCHIO DI FRATTURA NELLE DONNE IN MENOPAUSA AFFETTE DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

S. De Geronimo, E. Romagnoli, D. Diacinti,
S. Piemonte, M.L. Mascia, F. Fidanza, J. Pepe,
F. Colapietro, V. Baldini, V. Carnevale¹, A. Scillitani²,
E. D'Erasmus, S. Minisola

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

*Dipartimento di ¹Medicina Interna e di ²Endocrinologia,
Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza",
San Giovanni Rotondo (FG)*

Il problema del rischio di frattura nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (IPP) asintomatico è tutt'ora oggetto di dibattito. Il nostro studio ha indagato la prevalenza di fratture vertebrali (Frv) e non vertebrali (Frnv) in donne in menopausa affette da IPP.

Abbiamo studiato 98 pazienti con IPP, suddivise in "mild" (M, n = 25) e "non mild" (NM, n = 73), adottando i criteri stabiliti nella Conferenza di Consenso sull'IPP asintomatico e recentemente rivisti da Bilezikian e coll. (2002). Un campione di 89 donne sane, paragonabile per età, anni dalla menopausa e BMI, è stato utilizzato come gruppo di controllo (C). In tutte le donne studiate è stata eseguita una radiografia della colonna dorso-lombare al fine di rilevare la presenza di fratture vertebrali; sulla base di un metodo visivo semiquantitativo è stata definita come deformità vertebrale una perdita di altezza del muro anteriore, medio o posteriore di oltre il 20% rispetto alla vertebra adiacente. La densità minerale ossea (BMD) è stata misurata con metodica DEXA (QDR 4500A, Hologic, USA) a livello lombare (LS) e femorale (collo, FN e femore totale, FT). Inoltre, in accordo al metodo descritto da Duan e collaboratori, è stata calcolata anche la densità volumetrica delle terza vertebra lombare (vBMD-L3), secondo la seguente formula: vBMD = BMC/V. Il volume del corpo vertebrale (V) è stato stimato come $V = A^3/2$, dove A rappresenta l'area proiettata della terza vertebra lombare ottenuta dalla scansione DEXA.

Sia nel gruppo di pazienti M (44%) che in quelli NM (47%), la prevalenza di Frv è risultata significativamente maggiore ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di controllo (9%); tuttavia, le prevalenze rilevate nei due gruppi di pazienti non differivano significativamente tra loro. Per ciò che concerne le Frnv, non è stata invece rilevata differenza tra pazienti NM (17,8%) e controlli (19,1%). La BMD di tutti i siti scheletrici risultava significativamente ridotta ($p < 0,05$) in pazienti NM (LS: $765,4 \pm 156,6$ mg/cm²; FN: $601,3 \pm 102,5$; FT: $699,7 \pm 126$) rispetto sia a pazienti M (LS: $916,1 \pm 100,4$; FN: $709 \pm 92,7$; FT: $823,4 \pm 116,2$) che ai controlli (LS: $839 \pm 109,8$; FN: $690,6 \pm 109,1$; FT: $802,2 \pm 116$). Inoltre, in pazienti M la

< 0.05) compared to C (0.235 ± 0.031) because of a significant increase in BMC (g) (M: 13.25 ± 2.11 vs C: 11.89 ± 2.25 , $p < 0.05$). Furthermore, when classifying patients by quartiles of PTH serum levels, vBMD values significantly decreased from the lowest to the highest quartile of PTH ($p = 0.033$ by ANOVA). When M and NM patients were subdivided according to the presence or lack of vFr, no difference was found between fractured and unfractured patients in both BMD and vBMD-L3 values. However, as far as M patients are concerned, those without vertebral fractures show significantly higher values of LS-BMD (938.5 ± 113), BMC (13.83 ± 2.38) and vBMD (0.264 ± 0.029) compared with controls ($p < 0.05$); on the contrary, these variables were not different from C in mild patients with vFr.

In conclusion, the risk of vFr is higher in postmenopausal patients with PHPT, independently of the severity of the disease, even if BMD appears well preserved in M patients. These findings strongly indicate that X-ray examination of the thoracic and lumbar spine is mandatory, especially in M patients. Our results also suggest that other factors, i.e. bone quality, seem to be relevant in determining fracture risk, especially when gonadal function is lacking.

BMD lombare risultava significativamente più alta rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$). Analogamente, la vBMD-L3 di pazienti M ($0,257 \pm 0,025$ g/cm³) era maggiore ($p < 0,05$) rispetto a C ($0,235 \pm 0,031$) per l'incremento del BMC (M: $13,25 \pm 2,11$ g vs C: $11,89 \pm 2,25$, $p < 0,05$). Inoltre, classificando le pazienti in rapporto ai quartili dei livelli plasmatici del PTH, si osservava una progressiva riduzione della vBMD dal quartile più basso a quello più alto ($p = 0,033$ mediante ANOVA). Suddividendo le pazienti M e NM in accordo alla presenza o meno di fratture vertebrali, non si è osservata tra i due sottogruppi alcuna differenza significativa dei valori di BMD e di vBMD-L3. Tuttavia, le pazienti M senza fratture vertebrali presentavano valori di LS-BMD ($938,5 \pm 113$), BMC ($13,83 \pm 2,38$) e vBMD ($0,264 \pm 0,029$) maggiori rispetto ai controlli ($p < 0,05$); gli stessi parametri non differivano significativamente rispetto ai controlli nei pazienti M con fratture vertebrali.

In conclusione, nelle donne in menopausa con IPP il rischio di Frv è più elevato, indipendentemente dalla severità di malattia, sebbene la BMD sia preservata nelle pazienti affette dalla forma M. Pertanto, i nostri risultati indicano che la radiografia del rachide deve essere eseguita, soprattutto nelle pazienti con la forma lieve della malattia. Infine, altri fattori, ad esempio la qualità dell'osso, sembrano avere un ruolo rilevante nel determinare il rischio di frattura, soprattutto in assenza della funzione gonadica.

IDENTIFICATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) CONTRIBUTING TO BONE MINERAL DENSITY AND FRACTURES: A DNA MICROARRAY-BASED STUDY

V. De Paola¹, L. Gennari¹, D. Tejedor², D. Merlotti¹, A. Cadaval², G. Martini¹, F. Valleggi¹, M.B. Franci¹, S. Campagna¹, B. Lucani¹, L. Simon², A. Martinez², R. Nuti¹

¹ Department of Internal Medicine, Endocrine Metabolic Sciences and Biochemistry, University of Siena, Siena, Italy
² Progenika Biopharma SA, Derio, Spain

Osteoporosis is a complex polygenic disorder determined by the interaction between multiple genes and environmental risk factors, each with a small to modest effect. Traditional single candidate gene approach were only able to figure out a very small fraction of the whole genetic background of bone mass and fractures. We performed a DNA microarray-based analysis allowing the simultaneous study of 113 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of 54 genes, which were selected by their potential impact on bone metabolism. BMD (spine, hip and hand) and other phenotypes relevant to the pathogenesis of osteoporosis, such as ultrasound properties of bone, bone volume, bone turnover (bone alkaline phosphatase and serum CTX), PTH and sex hormone levels were evaluated in a population-based cohort of 904 postmenopausal women and elderly men. Moreover, 125 consecutive patients with non traumatic fractures were also investigated. Relationship between the selected clinical outcomes and the patient's pattern of SNPs was analysed by logistic regression. Gender, age, smoking habits, weight, height, and physical exercise were considered as covariates. For each clinical outcome the optimal predictive model, based on a weighted combination of SNPs and disease characteristics and aimed resulting in a very high (95%) specificity, was selected. We identified 19 major SNP associated with BMD of whom 7 were non sex-specific and 12 sex-specific. In particular SNPs at *LRP-5*, *CYP19*, *ESR2*, *PPARalpha*, and *CYP1B1* genes were preferentially involved in determining BMD in males and SNPs at *ESR1*, *SRD5A2*, *AR*, *IGFII*, and *IL-6* appeared to be female specific. Moreover, in females 2 SNPs (*ESR1* and *IL-6*) were specific for spine BMD and 2 for hip BMD (*AR* and *SRD5A2*). In males, *LRP-5* and *CYP19* SNPs affected both femoral and lumbar BMD, while *PPARalpha* SNP mainly regulated BMD at the spine. Interestingly, 7 SNPs were associated with non-traumatic fractures independently of BMD. The most consistent associations with non-vertebral fractures were observed in *IntegrinB3* and *COL1A2* SNPs. In contrast, *ESR1*, *TNFalpha*, *ADRB2*, *COMT*, *IL-6*, and *CYP19* were associated with both vertebral and non vertebral fractures. Importantly,

IDENTIFICAZIONE MEDIANTE DNA-MICROARRAY DEI POLIMORFISMI (SNPs) CHE INFLUENZANO LA DENSITÀ MINERALE OSSEA ED IL RISCHIO DI FRATTURA

V. De Paola¹, L. Gennari¹, D. Tejedor², D. Merlotti¹, A. Cadaval², G. Martini¹, F. Valleggi¹, M.B. Franci¹, S. Campagna¹, B. Lucani¹, L. Simon², A. Martinez², R. Nuti¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena
² Progenika Biopharma SA, Derio, Spagna

L'osteoporosi è una patologia complessa determinata dall'interazione tra diversi geni e fattori di rischio ambientali. Gli studi tradizionali su singoli geni permettono di evidenziare solo in parte il background genetico alla base di tale malattia e del rischio di frattura. Abbiamo perciò eseguito un'analisi basata sul DNA microarray, effettuando uno studio simultaneo di 113 polimorfismi (di tipo SNPs) in 54 geni, preventivamente selezionati per il loro potenziale impatto sul metabolismo osseo. In questo studio abbiamo reclutato una popolazione di 904 pazienti, costituita da donne in menopausa e uomini anziani. In ognuno di essi abbiamo valutato la densità minerale ossea (BMD) a livello del rachide lombare, del tratto prossimale del femore e della mano, i parametri ultrasonografici, il volume osseo, i markers di turnover osseo, quali la fosfatasi alcalina totale (ALP), l'enzima ossea ed i crosslaps sierici (CTX), ed i livelli sierici degli ormoni sessuali e del paratormone (PTH). Inoltre, sono stati analizzati 125 pazienti con fratture non traumatiche. La relazione tra i risultati clinici e il pattern degli SNPs dei pazienti è stata valutata mediante analisi di regressione lineare. Abbiamo considerato come covariate il sesso, l'età, il fumo di sigaretta, il peso, l'altezza e l'attività fisica. Abbiamo scelto per ogni parametro clinico il modello predittivo migliore, basato sulla combinazione della media ponderata degli SNPs e le caratteristiche della malattia, ottenendo un'alta specificità (95%). È stato possibile identificare 19 SNPs maggiormente associati alla BMD di cui 7 non sesso-specifici e 12 sesso-specifici. In particolare modo gli SNPs che interessano i geni *LRP-5*, *CYP19*, *ESR2*, *PPAR-alpha* e *CYP1B1* sono risultati coinvolti nella determinazione della BMD nell'uomo, mentre gli SNPs dei geni *ESR1*, *SRD5A2*, *AR*, *IGFII* e *IL-6* sembrano specifici per il sesso femminile. Inoltre, nelle donne 2 SNPs (*ESR1* e *IL-6*) sono risultati specifici per la BMD lombare e 2 per la BMD femorale (*AR* e *SRD5A2*). Negli uomini gli SNPs dei geni *LRP-5* e *CYP19* influenzano sia la BMD lombare che quella femorale, mentre il SNP del gene *PPAR-alpha* sembra regolare esclusivamente la BMD lombare. Abbiamo inoltre osservato una associazione tra alcuni SNPs ed il rischio di frattura, anche indipendentemente dalla BMD. La

different associations of SNPs were able to discriminate between the presence or the absence of non-traumatic fractures in the analysed population with a specificity of 95%, sensitivity 57% or 55%, and a likelihood ratio of 11,4 or 11,0 in males and females, respectively. The validation of these associations in larger samples could result in being useful for the identification of patients at higher fracture risk.

maggior associazione è stata descritta tra gli SNPs dei geni *IntegrinB3* e *COL1A2* e le fratture non-vertebrali. Al contrario gli SNPs dei geni *ESR1*, *TNFalpha*, *ADRB2*, *COMT*, *IL-6* e *CYP19* sono stati associati sia con le fratture vertebrali che con quelle non vertebrali. Le differenti associazioni degli SNPs hanno permesso di discriminare la presenza o l'assenza di fratture non traumatiche nella popolazione analizzata con una specificità del 95%, sensibilità del 57% o 55% e con un likelihood ratio di 11.4 e 11.0 rispettivamente negli uomini e nelle donne. La conferma in campioni di popolazioni più ampi di questi risultati preliminari potrebbe risultare utile per l'identificazione precoce dei soggetti con un aumentato rischio di frattura.

EFFECTS OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR- γ (PPAR- γ) POLYMORPHISMS ON BONE MASS AND FRACTURE RISK

V. De Paola, L. Gennari, D. Merlotti, G. Martini, F. Valleggi, M.B. Franci, S. Campagna, A. Avanzati, B. Lucani, S. Gonnelli, R. Nuti

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

Although there are several influences on bone mass (i.e. diet and physical exercise), a genetic contribution to the pathogenesis of both female and male osteoporosis has been clearly recognized. Polymorphisms at different candidate genes have been associated with bone mass or other bone-related traits. Recent evidence suggest that peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) controls bone cell development and bone homeostasis, and in mice PPAR- γ insufficiency results in increased bone mass. A number of genetic variants in the PPAR- γ gene have been recently identified. In this study we evaluated the association of different polymorphisms of PPAR- γ gene with bone mass and fracture risk in a population-based cohort of 620 postmenopausal women and elderly men participating in the epidemiological study "Siena Osteoporosi". Moreover, an additional group of 125 consecutive patients with non traumatic fractures was also investigated. The following single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the PPAR- γ gene were analysed: 681 C/G SNPs in the promoter, C/G SNP in exon 2 (Pro12Ala), and C/T SNP in exon 6. Bone mineral density (BMD) or content (BMC) at the hip and the lumbar spine, bone ultrasound parameters at the os calcis and phalanges and bone turnover markers (serum α -crosslaps and bone alkaline phosphatase) were evaluated for each subject. There were no differences in age, weight and height among different genotypes in the 3 analyzed SNPs. Interestingly the lumbar BMC and femoral BMD or BMC were significantly higher in subjects with the GG promoter genotype of the PPAR- γ gene, with respect to subjects with the CG and CC genotypes. Similar differences were also observed concerning bone volume and volumetric BMD values calculated from densitometric data. Moreover subjects with the GG genotype showed a lower incidence of fractures at the forearm and the hip with respect to subjects with the opposite CC genotype. Taken all together, these results confirm an important role of PPAR- γ on bone homeostasis, and indicate that the 681 C/G SNPs in the promoter region of the PPAR- γ gene may account for a part of the heritable component of bone mass and fracture risk.

EFFETTO DEI POLIMORFISMI DEL GENE DEL PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR- γ (PPAR- γ) SULLA MASSA OSSEA E SUL RISCHIO DI FRATTURA

V. De Paola, L. Gennari, D. Merlotti, G. Martini, F. Valleggi, M.B. Franci, S. Campagna, A. Avanzati, B. Lucani, S. Gonnelli, R. Nuti

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena

Sebbene vi siano numerosi determinanti della massa ossea (quali, ad esempio, la dieta e l'attività fisica) il ruolo dei fattori genetici nell'eziopatogenesi dell'osteoporosi è chiaramente riconosciuto. Nel corso degli ultimi anni numerosi polimorfismi in molteplici geni candidati sono stati associati a variazioni della densità minerale ossea (BMD) e di altri parametri del metabolismo scheletrico. Studi recenti hanno suggerito che il peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) è in grado di controllare lo sviluppo delle cellule ossee e l'omeostasi fosfocalcica. Inoltre, nel topo, il deficit di PPAR- γ è responsabile di una aumentata massa ossea. Il gene del PPAR- γ presenta diverse varianti polimorfiche. In questo studio abbiamo valutato l'associazione di tali polimorfismi con la massa ossea ed il rischio di frattura in un campione di popolazione di 620 donne in postmenopausa ed uomini anziani partecipanti alla indagine epidemiologica "Siena Osteoporosi". Sono stati inoltre analizzati 125 soggetti che avevano riportato una frattura non-traumatica. A livello del gene *PPAR- γ* sono stati analizzati i seguenti polimorfismi (detti SNPs poiché determinati dalla sostituzione di un singolo nucleotide): SNP 681 (C/G) a livello della regione promoter, un SNP (C/G, Pro12Ala) nell'esone 2 ed un SNP (C/T) a livello dell'esone 6. In ciascun soggetto sono state valutate la BMD ed il contenuto minerale (BMC) a livello del femore prossimale e del rachide lombare, i parametri ultrasonografici del calcagno e delle falangi distali ed i marcatori sierici del rimodellamento osseo (fosfatasi alcalina ossea e α -crosslaps). Non sono emerse differenze per quanto riguarda l'età, il peso e l'altezza tra i differenti genotipi dei 3 SNPs presi in esame. I soggetti con genotipo GG a livello del promoter del gene *PPAR- γ* presentavano valori di BMC lombare e BMD o BMC femorale significativamente più elevati rispetto ai soggetti con genotipo CG e CC. Differenze analoghe sono state osservate per quanto riguarda i valori di volume osseo e BMD volumetrica ottenuti dai dati densitometrici. Inoltre, i soggetti con il genotipo GG presentavano una minore incidenza di fratture non traumatiche del polso e del femore rispetto a quelli con genotipo opposto CC. In conclusione questi dati confermano l'importanza del PPAR- γ nell'omeostasi scheletrica e suggeriscono che il polimorfismo 681 C/G a livello della regione promoter di tale gene potrebbe essere responsabile di parte della componente ereditaria della massa ossea e del rischio di frattura.

ECTOPIC PARATHYROID ADENOMA PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (EPAPH)

P. De Remigis, R. Cotellese¹, P. Ranieri,
A. De Remigis, L. Vianale, F. Francomano¹

*Endocrine Unit and ¹ Department of Surgery,
General Hospital and University of Chieti*

EPAPH represents a rare condition and difficult diagnostic and therapeutic challenge, as the following case shows. D.F. clinical history starts at 25 yr with kidney stones. He came to our clinic, after subtotal parathyroidectomy and near total thyroidectomy for PH (and goiter). Calcemia and PTH were continuously high, demonstrating a PH persistence. Localization tests (neck CAT, ultrasound, scinti-scan) did not show suspicious images of Parathyroid Adenoma (PA). Others kidney stone episodes relapsed. Neck examination by CAT, RNM and high definition ultrasound continued being negative and so the surgeon postponed surgical treatment for the difficulties that a new intervention can give in respect to the first one in these conditions. Tc-99m-sestamibi, at last, after 4 years of follow-up, showed a faint but significant clue: an area of prevalent uptake in the region of left submandibular. In this point parathyroid cells presence was given away by a fine needle aspiration. Surgical exploration led to finding and removing PA inside the cervical vascular bundle sheath. Further investigation allowed us to ascertain normal Ca and PTH levels and clinical picture, until five years after last surgery. EPAPH cases are exceptional and difficult diagnostic and therapeutic dilemma, arose in particular in the case that we reported, ectopic superior gland in vascular sheath, is the most rare (Phitayakorn, Am J Surg. 2006). On one hand the first diagnostic level remains easy, to disclose IPP, on the basis of inappropriate relationship between high levels of calcemia and PTH (showing PH undoubtedly, ruling out conditions of Li intake and FFH); on the other hand PA localizing is cumbersome. Positive testing by different means and in its absence the skilful and experienced surgery on parathyroid glands is crucial and is the determining tool to achieve success, above all in EPAPH, at the first surgical intervention. Failing this goal means a complicated and hazardous follow-up, where experience of the surgeon to localize PA may not be enough and a preoperative localization by imaging diagnosis becomes necessary. In our case the most accurate tool was Tc-99m-sestamibi, in agreement with other reports.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO DA ADENOMA PARATIROIIDEO ECTOPICO (IPAPE)

P. De Remigis, R. Cotellese¹, P. Ranieri,
A. De Remigis, L. Vianale, F. Francomano¹

*U.O. Endocrinologia e ¹ Patologia Chirurgica,
Policlinico e Università degli Studi di Chieti*

IPAPE costituisce un evento eccezionale e una difficile sfida diagnostica e terapeutica, come dimostra il seguente caso. La storia clinica di DF inizia a 34 anni con episodio di calcolosi renale. Perveniva alla nostra osservazione dopo un intervento chirurgico di paratiroidectomia subtotale e tiroidectomia quasi totale per IPP (e coesistente gozzo). Un controllo evidenziava calcemia e PTH aumentati, a dimostrazione della persistenza di IPP. Esami di localizzazione (TC, ecografia del collo, scintigrafia) non mostravano immagini sospette di adenoma paratiroideo (PA). Recidivavano altri episodi di calcolosi urinaria. Successive ecografie e RNM del collo continuavano ad essere negative e pertanto il chirurgo rimandava l'intervento, date le difficoltà che il reintervento in tali casi propone, rispetto al primo intervento nella ricognizione di PA. Una scintigrafia con Tc-99m-sestamibi, finalmente, dopo 4 anni di follow-up, dimostrò un flebile segno: captazione prevalente nella regione sottomandibolare sinistra. Un agospirato evidenziava in questa zona la presenza di cellule paratiroidi. Una esplorazione chirurgica portò al riscontro di un PA all'interno della guaina del fascio vascolare del collo. Accertamenti successivi dimostrarono la normalizzazione di Ca, PTH e quadro clinico, presente a tutt'oggi. I casi IPAPE sono eccezionali e pongono difficili questioni diagnostiche e terapeutiche. Quello da noi riportato, relativo ad ectopia della paratiroide superiore nella guaina vascolare, è il meno frequente. Mentre rimane facile la diagnosi di primo livello, accertamento dell'IPP, per il rapporto inappropriato tra alti livelli di calcemia e PTH (significativo di IPP, escludendo le forme da assunzione di Li e FFH), problematica è la diagnosi di localizzazione. Il riscontro di una immagine sospetta e, in assenza di questa, l'estrema abilità ed esperienza del chirurgo sono le armi determinanti del successo al primo intervento. Il fallimento di questo rende assai più complicato il successivo percorso: non è più sufficiente la garanzia del chirurgo esperto, ma diventa necessaria la localizzazione preoperatoria dell'adenoma ectopico; lo strumento più accurato è risultata la scintigrafia con Tc-99m-sestamibi.

SERUM 25-OH VITAMIN D₃ IN RHEUMATIC PATIENTS

A. Delle Sedie¹, L. Giori², M. Mazzantini¹, E. Catarsi²,
A. Tavoni², A. d'Ascanio¹, O. Di Munno¹

¹ Rheumatology Unit

² Immunoallergology Unit

Department of Internal Medicine, University of Pisa, Italy

Deficient levels of 25-OH vitamin D₃ (< 12 ng/mL) or inadequate levels (12-30 ng/mL) are frequent in the general population as well as in chronically ill patients. An Italian study on 700 postmenopausal women at their first DXA densitometric screening showed that 76% of them had vitamin D deficiency (Isaia et al., 2003). It is well documented that rheumatic diseases (RD) are frequently associated with osteoporosis and fractures, and this may be due to disease-related factors and glucocorticoid therapy. However little is known about vitamin D levels in RD, and this is an important issue since sun exposure is frequently contraindicated and low vitamin D can induce excessive bone loss and fractures. Aim of our study is the assessment of 25-OH D₃ in patients with RD, referred for hospitalization to the Rheumatologic Unit of the University of Pisa during the period January 2004-May 2006. Exclusion criteria were any vitamin D supplementation in the previous 3 months and concomitant diseases or drugs that could interfere with bone metabolism, with the exception of GC. We measured 25-OH D₃ serum levels, 1,25-(OH)₂D₃, PTH, Osteocalcin, bone Alkaline Phosphatase and N-telopeptide of type I collagen (NTx). We examined 300 patients (249 females, 51 males), aged 59 years (range 14-85), affected with rheumatoid arthritis (n = 70), psoriatic arthritis (n = 10), ankylosing spondylitis (n = 7), osteoarthritis (n = 15), SLE (n = 42), polimiositis (n = 6), Sjögren's syndrome (n = 12), polimyalgia rheumatica (n = 20), ANCA-positive vasculitis (n = 33), systemic sclerosis (n = 28), and other conditions (n = 38). 25-OH D₃ values were 16.8 ± 13.1 ng/mL (range 0.3-75); 235 patients (78.3%) had 25-OH D₃ < 30 ng/mL and 123 of them (41%) had values < 12 ng/mL. Patients with systemic sclerosis had the lowest mean value: 13.8 ± 9.2 (p = NS). Significant negative correlations were found between 25-OH D₃ and PTH (r = -0.266, p < 0.0001), between 25-OH D₃ and NTx (r = -0.211, p < 0.01), and a positive correlation was found between PTH and NTx (r = 0.215, p < 0.01). These data show that the majority (78.3%) of rheumatic patients has inadequate levels of 25-OH D₃ and that a great proportion of them (41%) shows true vitamin D deficiency; this is likely to cause bone loss. Vitamin D supplementation should be considered an important part of the management of rheumatic patients.

LIVELLI SIERICI DI 25(OH) VITAMINA D₃ IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE CRONICHE

A. Delle Sedie¹, L. Giori², M. Mazzantini¹, E. Catarsi²,
A. Tavoni², A. d'Ascanio¹, O. Di Munno¹

Università degli Studi di Pisa, Dipartimento di Medicina Interna

¹ U.O. di Reumatologia

² U.O. di Immunoallergologia

Valori ridotti di vitamina D (Vit. D) sono frequenti nella popolazione generale. Concentrazioni sieriche di 25(OH)D₃ > 30 ng/mL sono attualmente considerate ottimali, mentre valori inferiori sono indicativi di insufficienza e livelli < 12 ng/mL sono indicativi di carenza. Un'indagine in Italia ha rilevato livelli carenziali nel 76% di 700 donne in post-menopausa afferenti a 43 centri per l'osteoporosi (OP) (Isaia et al., 2003). È ben documentato che le malattie reumatiche croniche (MRC) costituiscono un fattore di rischio per OP; poco è invece noto circa i livelli sierici della Vit. D in queste malattie, che spesso rappresentano una controindicazione all'esposizione al sole o determinano un'invalidità tale da limitare la vita all'aperto. Scopo del presente lavoro è la valutazione dei livelli di 25(OH)D₃ in pazienti affetti da MRC, ricoverati nelle UU.OO. di Reumatologia e di Immunoallergologia Clinica nel periodo gennaio 2004-maggio 2006. Criteri di esclusione erano: assunzione nei precedenti 3 mesi di Vit. D, presenza di malattie od uso di farmaci interferenti con il metabolismo osseo ad eccezione dei GC. Nei pazienti sono stati misurati i livelli sierici di 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, PTH, osteocalcina, isoenzima osseo della fosfatasi alcalina e N-telopeptide del collagene tipo I (NTx). Sono stati valutati 300 pazienti (249 F, 51 M), di età media 59 anni (range 14-85), affetti da artrite reumatoide (n = 70), artrite psoriasica (n = 10), spondilite anchilosante (n = 7), osteoartrosi (n = 15), LES (n = 42), polimiosite (n = 6), sindrome di Sjögren (n = 12), altre connettiviti (n = 19), polimialgia reumatica (n = 20), vasculite ANCA-positiva (n = 33), sclerosi sistemica (n = 28) ed altre malattie (n = 38). Il valore medio di 25(OH)D₃ è risultato pari a 16,8 ± 13,1 ng/mL (range 0,3-75) con i valori più ridotti (13,8 ± 9,2 ng/mL) nel gruppo dei pazienti con sclerosi sistemica. Dei 300 pazienti, 235 (78,3%) avevano valori di 25(OH)D₃ < 30 ng/mL e 123 (41%) valori < 12 ng/mL. I valori di 25(OH)D₃ risultavano negativamente correlati con quelli del PTH (r = -0.266, p < 0,0001) e con quelli di NTx (r = -0,211, p < 0,01); una correlazione positiva veniva rilevata tra PTH e NTx (r = 0,215, p < 0,01), indice dell'aumentato riassorbimento osseo promosso da quest'ormone. Questi dati confermano che anche nei pazienti con MRC la carenza di Vit. D è frequente (41%) e si associa ad aumentato riassorbimento osseo. La supplementazione con Vit. D dovrebbe pertanto essere considerata come parte importante nella gestione di tali pazienti.

TERIPERATIDE REIMBURSEMENT IN A SAMPLE OF 200 OLDER WOMEN WITH HIP FRACTURE

M. Di Monaco¹, F. Vallero¹, R. Di Monaco²,
R. Tappero¹, A. Cavanna¹

¹ Presidio Sanitario San Camillo, Centro Studio Osteoporosi, Torino, Italy

² SRF Società Ricerca e Formazione, Torino, Italy

In Italy, Teriparatide reimbursement is regulated by *nota 79 bis*: it regards women who undergo a further vertebral or femoral fragility fracture, during treatment (lasting at least one year) with one of the drugs for the secondary prevention of fragility fractures listed in *nota 79*. Hip-fracture women are potential candidates for Teriparatide treatment, given osteoporosis severity in these patients. We studied 200 women admitted consecutively to our physical medicine and rehabilitation division because of a fracture of the hip. All the women suffered from fractures that were either spontaneous or caused by minimal trauma (trauma equal to or less than a fall from a standing position). Mean age \pm SD was 79.8 ± 7.6 years in the 200 women, and all were post-menopausal. In every woman we evaluated: presence of previous hip-fractures (by means of anamnesis and X-ray), prevalence of vertebral fractures (by means of spine X-ray), treatment with drugs for fracture prevention at the time of the hip fracture causing hospital admission (by means of anamnesis). X-rays were evaluated independently by one radiologist and one physician skilled in the field of metabolic bone diseases. Nineteen of the 200 women (9.5%) underwent a previous hip fracture. We found 149 women (74.5%) with at least one vertebral fracture (deformity at least = 15% according to *nota 79*). On the whole, 151 women (i.e., 75.5%) had at least one prevalent femoral or vertebral fracture. Among these 151, only 4 women were currently on treatment with one of the drugs listed in *nota 79*, with a treatment length of at least one year. In conclusion: 151 of the 200 hip-fracture women fulfilled the diagnostic criterion of *nota 79bis* as for the presence of multiple fractures, but only 4 of them could obtain Teriparatide reimbursement. In our sample of hip-fracture women, the inadequate application of *nota 79* (treatment after the first fragility fracture) emerges as the main factor that limits teriparatide reimbursement.

RIMBORSABILITÀ DI TERIPARATIDE IN UN CAMPIONE DI 200 DONNE ANZIANE CON FRATTURA DI FEMORE

M. Di Monaco¹, F. Vallero¹, R. Di Monaco²,
R. Tappero¹, A. Cavanna¹

¹ Presidio Sanitario San Camillo, Centro Studio Osteoporosi, Torino

² SRF Società Ricerca e Formazione, Torino

La rimborsabilità di teriparatide in Italia (regolata dalla *nota CUF 79bis*) è limitata alle pazienti che subiscono una ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno, con uno dei farmaci per la prevenzione secondaria delle fratture previsti dalla *nota 79*. Le pazienti con frattura di femore appaiono come potenziali candidate al trattamento con teriparatide, data la grave fragilità ossea tipica di queste pazienti. Abbiamo studiato 200 donne ricoverate consecutivamente presso il nostro ospedale per frattura di femore non dovuta a trauma efficiente (trauma di entità uguale o inferiore a quello prodotto da una caduta dalla stazione eretta in ambiente piano). L'età delle pazienti era di anni $79,8 \pm 7,6$ (media \pm DS) e tutte erano in stato post-menopausale. Per ogni paziente abbiamo indagato: la prevalenza di fratture femorali (con anamnesi e Rx del bacino), la prevalenza di fratture vertebrali (con Rx del rachide dorso-lombare), il trattamento con farmaci per la prevenzione secondaria delle fratture in corso al momento della frattura femorale (con anamnesi). Le immagini Rx venivano valutate indipendentemente da un radiologo e da un medico esperto in malattie osteometaboliche. Delle 200 donne, 19 (9,5%) erano al secondo episodio di frattura di femore. La presenza di almeno una frattura vertebrale morfometrica (con deformità almeno del 15%, secondo la definizione della *nota 79*) si rilevava in 149 donne (74,5%). Complessivamente le donne con almeno una frattura femorale o vertebrale prevalente erano 151 (75,5%). Di queste, però, solo 4 erano in trattamento da almeno un anno con farmaci per la prevenzione secondaria delle fratture previsti dalla *nota 79*. In conclusione: 151 delle 200 donne studiate rispettavano il criterio delle multiple fratture previsto dalla *nota 79bis*, ma la rimborsabilità di teriparatide riguardava solo 4 donne. Nel nostro campione di donne anziane con frattura femorale, l'inadeguata applicazione della *nota 79* (trattamento con farmaci di efficacia provata dopo la prima frattura) appare il principale fattore che limita la rimborsabilità di teriparatide.

FAT, SKELETAL MUSCLE, AND HIP BONE MINERAL DENSITY IN ELDERLY WOMEN WITH HIP FRACTURE

M. Di Monaco¹, F. Vallero¹, R. Di Monaco²,
R. Tappero¹, A. Cavanna¹

¹ Presidio Sanitario San Camillo, Centro Studio Osteoporosi, Torino, Italy

² SRF Società Ricerca e Formazione, Torino, Italy

The loss of skeletal muscle mass (SMM) has been pointed out as a causal factor in the genesis of osteoporosis in the elderly. Our aim was to investigate the relationship between femoral bone mineral density (BMD) and both SMM and fat mass (FM) in a sample of elderly women with hip fracture. We assessed 293 of 325 hip-fracture women admitted consecutively to a rehabilitation hospital. Soft tissue body composition and BMD were assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), 23.2 ± 7.7 (mean \pm SD) days after fracture occurrence. BMD was measured at the unfractured femur. Appendicular lean mass (aLM) was calculated as the sum of LM in arms and legs. Because metal implants (prostheses and nails) affect the regional assessment of body composition, aLM was corrected by substituting LM in unfractured leg for LM in fractured leg: corrected aLM = (LM in unfractured leg \times 2) + LM in arms. We used two approaches to adjust corrected aLM for body size: corrected aLM divided by height squared (aLM/ht²), and corrected aLM adjusted for height and FM (residuals). Both FM and aLM were significantly correlated with femoral BMD. However the correlation coefficients for aLM were lower than for FM, they further decreased after adjustment for height squared, and were no longer significant after correction for both height and FM (residuals). When FM, aLM/ht², age, and time spent between fracture occurrence and DXA assessment were included together as the independent variables in a regression model, FM was the only independent variable significantly associated with BMD. The coefficients of partial correlation ranged from 0.414 to 0.647 depending on the femoral region of BMD assessment ($p < 0.001$). The lack of a significant relationship between SMM and femoral BMD in our patients casts doubts on the role of sarcopenia in the genesis of osteoporosis in the elderly. In the same patients, FM emerged as a pivotal determinant of BMD.

MASSA ADIPOSA, MUSCOLO SCHELETRICO E DENSITÀ MINERALE OSSEA FEMORALE IN DONNE ANZIANE CON FRATTURA DI FEMORE

M. Di Monaco¹, F. Vallero¹, R. Di Monaco²,
R. Tappero¹, A. Cavanna¹

¹ Presidio Sanitario San Camillo, Centro Studio Osteoporosi, Torino

² SRF Società Ricerca e Formazione, Torino

La perdita di massa muscolare scheletrica degli arti (MMA) è stata indicata come un fattore causale nell'osteoporosi. Il nostro scopo era di studiare la relazione tra densità minerale ossea (DMO) femorale e sia MMA che massa adiposa (MA) in un campione di donne anziane con frattura femorale. Abbiamo valutato 293 donne ricoverate consecutivamente nel nostro ospedale a seguito di frattura femorale da fragilità. La composizione corporea è stata determinata con tecnica DXA, 23.2 ± 7.7 (media \pm DS) giorni dopo la frattura. La DMO è stata misurata al femore non fratturato. La MMA è stata calcolata sommando quella degli arti superiori e inferiori. Poiché gli impianti metallici (protesi e mezzi di sintesi) alterano la determinazione locale della composizione corporea, la MMA è stata corretta sostituendo la MM dell'arto inferiore sano a quella dell'arto fratturato: MMA corretta = (MM dell'arto inferiore sano \times 2) + MM degli arti superiori. Abbiamo utilizzato due metodi per tenere conto della taglia corporea in soggetti diversi: la MMA corretta è stata divisa per il quadrato dell'altezza (MMA/ht²), oppure è stata corretta per altezza e MA (residui di un modello di regressione lineare). Sia la MA sia la MMA erano significativamente correlati con la DMO femorale. Tuttavia i coefficienti di correlazione della MMA erano significativamente inferiori a quelli della MA, si riducevano ulteriormente dopo correzione per l'altezza al quadrato e non erano più significativi dopo correzione per altezza e MA. Quando MA, MMA/ht², età e tempo intercorso tra frattura ed esame DXA erano inclusi insieme come variabili indipendenti in un modello di regressione lineare, la MA era l'unica variabile significativamente associata con la DMO. Il coefficiente di correlazione parziale andava da 0,414 a 0,647 a seconda della regione femorale di determinazione della DMO ($p < 0,001$). La mancanza di un'associazione significativa tra MMA e DMO femorale pone dubbi sul ruolo della sarcopenia nella genesi dell'osteoporosi in donne anziane con frattura femorale. Nelle stesse pazienti, la MA emerge come un determinante cruciale della DMO.

BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WHO SUSTAINED A HIP FRACTURE: A CASE CONTROL STUDY

M. Di Monaco¹, F. Vallero¹, R. Di Monaco²,
R. Tappero¹, A. Cavanna¹

¹ Presidio Sanitario San Camillo, Centro Studio Osteoporosi, Torino, Italy

² SRF Società Ricerca e Formazione, Torino, Italy

Hip-fracture risk is more than doubled among patients with Parkinson's disease (PD) in longitudinal studies. The high fracture rate could be attributable to the increased incidence of falls in PD patients, who suffer from postural instability, bradykinesia, rigidity, and postural hypotension. Alternatively, the increased risk of fracture may depend on bone fragility, given the significant association between PD and low bone mineral density (BMD). The aim of this study was to investigate bone mineral density (BMD) levels in fallers with Parkinson's disease (PD) who sustained a hip fracture. We studied a total of 831 white patients consecutively admitted to a rehabilitation hospital because of an original hip fracture resulting from a fall. Twenty-eight of the 831 patients (3.37%) were affected by PD. Twenty-eight controls matched for gender, age, and hip-fracture type (medial or lateral) were found among the 803 non-PD patients. BMD was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at the unfractured femur. Five sites were investigated: total proximal femur, neck, trochanter, intertrochanteric area, and Ward's triangle. DXA scan was performed 22.2 ± 7.8 (mean \pm SD) days after fracture occurrence in the 28 patients, and 22.0 ± 5.3 days after fracture occurrence in the controls. BMD was not significantly different between the 28 PD patients and the controls, whereas Z-score in both the PD patients and the controls was significantly lower than 0 ± 1 (i.e., mean \pm SD in the age- and sex-matched general population) at four of the five sites of BMD assessment. We conclude that a sample of PD fallers who sustained a hip fracture had femoral BMD levels similar to those found in matched hip-fracture fallers who did not suffer from PD, and significantly lower than those found in the matched reference population. Our results suggest that low BMD levels play a relevant role in the etiology of hip fractures in PD.

DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON CHE SUBISCONO UNA FRATTURA FEMORALE: STUDIO CASO-CONTROLLO

M. Di Monaco¹, F. Vallero¹, R. Di Monaco²,
R. Tappero¹, A. Cavanna¹

¹ Presidio Sanitario San Camillo, Centro Studio Osteoporosi, Torino

² SRF Società Ricerca e Formazione, Torino

Il rischio di frattura femorale è significativamente incrementato nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP), risultando più che doppio rispetto alla popolazione di controllo in studi longitudinali. L'alto rischio di frattura potrebbe dipendere dall'aumentata incidenza di cadute nella MP, caratterizzata da instabilità posturale, bradicinesia, rigidità e ipotensione ortostatica. In alternativa, l'aumentato rischio di frattura potrebbe dipendere dalla fragilità ossea, data l'associazione significativa tra MP e bassa densità minerale ossea (DMO). Lo scopo di questo studio era la valutazione della DMO in pazienti affetti da MP che subiscono una frattura di femore da fragilità. Abbiamo studiato 831 pazienti di razza bianca, ricoverati consecutivamente nel nostro ospedale specializzato in riabilitazione a seguito del primo episodio di frattura femorale da caduta. Ventotto degli 831 pazienti (3,37%) erano affetti da MP. Tra gli 803 pazienti senza MP, abbiamo individuato 28 controlli, appaiati per sesso, età e tipo di frattura femorale (mediale o laterale). Abbiamo misurato la DMO mediante DXA a livello del femore non fratturato in 5 sedi: femore prossimale totale, collo, trocantere, regione intertrocanterica e triangolo di Ward. L'esame DXA è stato effettuato $22,2 \pm 7,8$ (media \pm DS) giorni dopo la frattura nei 28 pazienti ($22,0 \pm 5,3$ giorni dopo la frattura nei controlli). La DMO non era significativamente diversa nei pazienti rispetto ai controlli. Lo Z-score sia nei pazienti sia nei controlli era significativamente inferiore a 0 ± 1 (media \pm DS nella popolazione di riferimento di pari età e sesso) in 4 dei 5 siti di misurazione.

Concludiamo che pazienti affetti da MP con frattura femorale da caduta avevano livelli di DMO femorali simili a quelli riscontrati in pazienti con frattura di femore da caduta senza MP e significativamente più bassi di quelli della popolazione di riferimento di pari età e sesso. I risultati suggeriscono che una bassa DMO e non solo l'alta incidenza di cadute giochi un ruolo di rilievo nella genesi della frattura di femore in soggetti con MP.

SEASONAL VARIATIONS OF VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE: EFFECTS OF AGE AND SEX

V. Fassino, E. Romagnoli, E. D'Erasmus, S. Piemonte, M.L. Mascia, F. Fidanza, J. Pepe, F. Colapietro, V. Baldini, V. Carnevale¹, A. Scillitani², S. Minisola

Department of Clinical Sciences, University "La Sapienza" of Rome, Italy

Department of ¹ Internal Medicine and of ² Endocrinology, "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

The aim of the study was to investigate the seasonal pattern of vitamin D status and parathyroid hormone, and their relationship, in a large group of ambulatory patients which came to our Mineral Metabolism Centre. The whole sample initially screened during the years 2004-2005 was constituted of 1841 patients. In all subjects, on a morning fast blood sample, the following parameters of calcium metabolism were measured: serum calcium (Ca), phosphate (P), total alkaline phosphatase activity and creatinine by multi-channel analyser, bone-specific alkaline phosphatase activity (BALP, by EIA, METRA), 25-hydroxy-vitamin D (25OHD, by RIA, Diasorin), and parathyroid hormone (PTH, by IRMA, N-Tact PTH SP, Diasorin). After exclusion of patients with serum calcium levels < 8.5 or > 10.5 , with phosphate < 2.5 or > 5 , with creatinine > 1.5 mg/dL, 1282 subjects (411 men and 871 women), aged 55.9 ± 14.4 years (range 14-94) were finally enrolled. The results of the period from May to October (S) and those from November to April (W) were compared, both in the whole sample and in patients grouped by sex or median age (58 yrs).

Mean 25OHD values significantly differed between S and W in the whole sample (S: $n = 616$, 23.4 ± 12.6 vs W: $n = 666$, 20.1 ± 13 ng/mL, $p < 0.001$), and in both sexes (females, S: $n = 439$, 23.7 ± 13 vs W: $n = 432$, 20.9 ± 13.3 , $p < 0.001$; males, S: $n = 177$, 22.7 ± 11.3 vs W: $n = 234$, 18.6 ± 12.2 , $p < 0.001$). Seasonal differences in PTH levels were observed only in women (S: $n = 439$, 34.8 ± 16.5 vs W: $n = 432$, 37.7 ± 18.1 pg/mL, $p = 0.014$). In subjects older than 59 yrs we also found a significant seasonal difference in both 25OHD (S: $n = 318$, 23.2 ± 12.9 vs W: $n = 319$, 21.3 ± 13.6 , $p < 0.02$) and PTH (S: 34.8 ± 17.2 vs W: 38 ± 17.6 , $p < 0.01$); on the contrary, in subjects younger than 58 years we only found a significant seasonal difference in 25(OH)D levels (S: $n = 298$, 23.6 ± 12.2 vs W: $n = 347$, 18.9 ± 12.3 , $p < 0.001$). PTH and BALP values progressively decreased from the lowest to the highest quartile of 25OHD serum levels ($p = 0.034$ and $p = 0.014$ by ANOVA, respectively). 25OHD significantly correlated with PTH in the whole sample ($r = -0.139$, $p < 0.0001$) and in the group of females ($r =$

VARIAZIONI STAGIONALI DEI LIVELLI SIERICI DELLA VITAMINA D E DEL PARATORMONE: EFFETTI DELL'ETÀ E DEL SESSO

V. Fassino, E. Romagnoli, E. D'Erasmus, S. Piemonte, M.L. Mascia, F. Fidanza, J. Pepe, F. Colapietro, V. Baldini, V. Carnevale¹, A. Scillitani², S. Minisola

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

Dipartimento di ¹ Medicina Interna e di ² Endocrinologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Le variazioni stagionali dei livelli sierici della vitamina D e dell'ormone paratiroideo, nonché le loro possibili correlazioni, sono state indagate in un ampio campione di pazienti ambulatoriali di entrambi i sessi, afferenti al nostro Centro per le Malattie Metaboliche dello Scheletro. Nel periodo compreso tra gennaio 2004 e dicembre 2005, in 1841 pazienti sono stati misurati, in un campione di sangue prelevato la mattina a digiuno, i livelli sierici di: calcio (Ca), fosforo (P), attività totale della fosfatasi alcalina e creatinina attraverso un analizzatore multi-canale; isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BALP) con metodo EIA (METRA); 25-idrossi-vitamina D (25OHD) con metodica RIA (Diasorin); paratormone (PTH) tramite IRMA (N-Tact PTH SP, Diasorin). Sono stati quindi esclusi tutti i pazienti che presentassero livelli sierici di calcio $< 8,5$ o $> 10,5$ mg/dl, di fosforo $< 2,5$ o > 5 mg/dl e di creatinina $> 1,5$ mg/dl. Applicando questi criteri di esclusione, sono stati alla fine arruolati 1282 soggetti (411 maschi e 871 femmine) di età media pari a $55,9 \pm 14,4$ anni (range 14-94). I risultati ottenuti durante i mesi estivi (E), da maggio ad ottobre, sono stati confrontati con quelli rilevati nei mesi invernali (I), da novembre ad aprile, sia nel campione totale che nei pazienti suddivisi in rapporto al sesso o all'età mediana (58 anni).

I livelli medi della 25OHD sono risultati significativamente maggiori nei mesi estivi rispetto a quelli invernali, tanto nel campione totale (E: $n = 616$, $23,4 \pm 12,6$ vs I: $n = 666$, $20,1 \pm 13$ ng/mL, $p < 0,001$), che nei due sessi (femmine, E: $n = 439$, $23,7 \pm 13$ vs I: $n = 432$, $20,9 \pm 13,3$, $p < 0,001$; maschi, E: $n = 177$, $22,7 \pm 11,3$ vs I: $n = 234$, $18,6 \pm 12,2$, $p < 0,001$). Soltanto nel sesso femminile sono state osservate significative variazioni stagionali dei livelli di PTH (E: $n = 439$, $34,8 \pm 16,5$ vs I: $n = 432$, $37,7 \pm 18,1$ pg/mL, $p = 0,014$). Anche nei soggetti di età superiore ai 59 anni sono state riscontrate differenze stagionali significative sia per la 25OHD (E: $n = 318$, $23,2 \pm 12,9$ vs I: $n = 319$, $21,3 \pm 13,6$, $p < 0,02$) che per il PTH (E: $34,8 \pm 17,2$ vs I: $38 \pm 17,6$, $p < 0,01$); invece, nei pazienti di età inferiore a 58 anni, è stata rilevata una differenza stagionale significativa soltanto per i livelli della vitamina D (E: $n = 298$, $23,6 \pm 12,2$ vs I: $n =$

-0.169, $p < 0.0001$) but not in male patients. Multiple regression analysis, where PTH was the dependent variable and 25OHD, Ca, creatinine and age the independent ones, showed that the association between 25OHD and PTH remained highly significant (whole sample, $p = 0.001$; females, $p = 0.003$) independently from the other variables considered in the model.

In conclusion, our data show that vitamin D status significantly influences PTH values, also after correcting for the effects of age and renal function. This seems to suggest a direct effect of 25OHD on PTH secretion. However, changes of PTH values according to the seasonal pattern of vitamin D were significant only in female and older subjects.

347, $18,9 \pm 12,3$, $p < 0,001$). Suddividendo il campione in rapporto ai quartili di vitamina D, all'aumentare di questi si associava una riduzione progressiva dei livelli di PTH e BALP ($p = 0,034$ e $p = 0,014$, rispettivamente, tramite ANOVA). È stata inoltre riscontrata una correlazione inversa significativa tra i livelli della 25OHD e quelli del PTH sia nel campione totale ($r = -0,139$, $p < 0,0001$) che nei soggetti di sesso femminile ($r = -0,169$, $p < 0,0001$), ma non di quello maschile. Infine, un modello di regressione multipla, in cui il PTH era considerato come variabile dipendente e la 25OHD, il calcio, la creatinina e l'età come variabili indipendenti, ha dimostrato che l'associazione tra la 25OHD ed il PTH rimaneva altamente significativa, anche considerando l'effetto degli altri parametri analizzati, sia nel campione totale ($p = 0,001$) che nel sesso femminile ($p = 0,003$).

In conclusione, i nostri dati hanno dimostrato che lo stato vitaminico D influenza i livelli del PTH, indipendentemente dagli effetti dell'età e della funzionalità renale. Tale rilievo suggerisce un'azione diretta della 25OHD sulla secrezione del PTH. Tuttavia, le variazioni del PTH conseguenti alle modificazioni stagionali della vitamina D risultavano significative soltanto nel sesso femminile e nei soggetti anziani.

QUANTITATIVE ULTRASOUND IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS: CORRELATION WITH BONE MINERAL DENSITY AND RISK OF VERTEBRAL FRACTURES

E. Fracassi, O. Viapiana, L. Idolazzi, M. Rossini, D. Gatti, L. Ambrogi, C. Pompermaier, F. de Terlizzi*, S. Adami

*Osteoporosis Center Regione Veneto, University of Verona
* Biophysics Department, IGEA, Carpi, MO*

In several conditions including Cystic Fibrosis (CF) or corticosteroid induced osteoporosis, bone mineral density (BMD) measurements provide a modest prediction of fracture risk (Rossini et al., Bone, 2004). Aims of this study were to investigate in adult CF patients whether the quantitative ultrasound (QUS) parameters were able to discriminate between patients with or without prevalent vertebral fractures. One-hundred-seventy two adults with CF, 91 men and 81 women, often on chronic oral or inhaled corticosteroid therapy, were studied. BMD at the lumbar spine, proximal femur, and total body were measured by DXA (Hologic 2000). QUS parameters were assessed by Achilles Express (Lunar, USA) at the calcaneus and by the DBM Sonic 1200 (IGEA, Italy) at the phalanges.

All bone measurements by DXA and by QUS were significantly correlated to each other, with the exception of phalangeal amplitude dependent speed of sound (AD-SoS) versus spine BMD. The mean T-score values in CF patients with or without prevalent vertebral fractures was similar for all DXA measurements and for Stiffness Index. A significant difference between the two groups was observed only for phalangeal ultrasound bone profile index (UBPI) values (Relative Risk, RR = 1.25, 95% CI = 1,05-1,49 for each decrease in T-score) and this difference was maintained after adjusting the values for age, body weight, FEV1, gender and corticosteroid use.

In conclusion, in patients with CF only a phalangeal QUS parameter (UBPI), in contrast with calcaneus QUS or DXA measurements, was able of discriminating patients with or without vertebral fractures, possibly as a result of qualitative alterations of bone tissue independent of BMD.

L'OSTEOSONOGRAFIA QUANTITATIVA IN ADULTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA: CORRELAZIONE CON LA DENSITÀ MINERALE OSSEA ED IL RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI

E. Fracassi, O. Viapiana, L. Idolazzi, M. Rossini, D. Gatti, L. Ambrogi, C. Pompermaier, F. de Terlizzi*, S. Adami

*Centro di Riferimento Regione Veneto per l'Osteoporosi, Università degli Studi di Verona
* Dipartimento Biofisica, IGEA, Carpi (MO)*

In alcune patologie tra cui la Fibrosi Cistica (FC), come nell'osteoporosi da corticosteroidi, la valutazione della densità minerale ossea predice poco il rischio di frattura (Rossini et al., Bone 2004). Scopo di questo studio era indagare se in pazienti adulti affetti da FC i parametri osteosonografici quantitativi (QUS) erano capaci di discriminare i pazienti con o senza fratture vertebrali. Sono stati valutati 172 adulti con FC, 91 maschi e 81 femmine, spesso in trattamento cronico orale od inalatorio con corticosteroidi. La BMD della colonna lombare, del femore prossimale e total body è stata valutata con DXA Hologic 2000. I parametri osteosonografici sono stati raccolti al calcagno con Achilles Express (Lunar, USA) ed alle falangi con DBM Sonic 1200 (IGEA, Carpi, MO). Tutti i risultati DXA e QUS erano significativamente correlati tra loro, con l'eccezione della "amplitude dependent speed of sound" (AD-SoS) nei confronti della BMD lombare. I valori medi di T-score nei pazienti con o senza fratture vertebrali erano simili per tutte le valutazioni DXA e per l'indice di "Stiffness". Una differenza significativa tra i due gruppi si è osservata solo per "l'ultrasound bone profile index" (UBPI) (rischio relativo = 1,25 95% CI = 1,05-1,49 per ogni riduzione di T-score), anche dopo la correzione per l'età, il peso corporeo, il FEV1, il sesso e l'uso di corticosteroidi.

In conclusione in pazienti con FC solo un parametro osteosonografico falangeo (l'UBPI), a differenza di quello QUS calcaneare e di quelli DXA, è stato capace di discriminare pazienti con o senza fratture vertebrali, probabilmente perché espressione di alterazioni qualitative del tessuto osseo indipendenti dalla BMD.

TERIPARATIDE THERAPY IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS AND MULTIPLE INSUFFICIENCY FRACTURES

S. Frigelli, N. Pipitone, M.G. Catanoso, P. Macchioni, G. Bajocchi, L. Boiardi, F. Rossi, G. Restuccia, A. Ghinoi, C. Salvarani

Rheumatology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

We describe 17 female patients treated with s.c. teriparatide at a dose of 20 mg daily in the Rheumatology Unit of Reggio Emilia Hospital. The patients' age ranged from 55 to 84 years. All patients had entered menopause physiologically or following surgery between 35 and 54 years, had a past history of osteoporosis diagnosed 2 to 30 years earlier, and had ≥ 2 (up to 9) vertebral fractures. Two patients had also sustained insufficiency wrist fractures, while two others had had insufficiency femoral fractures. VAS-pain before therapy ranged from 7 to 10 out of 10. One patient had undergone percutaneous vertebroplasty 2, 5, and 13 months prior to treatment, respectively. The study population was heterogeneous for coexisting diseases as well as for current and past medications (calcitonin and/or bisphosphonates and/or raloxifene and/or calcium and vitamin D supplements for a minimum of 18 months up to 18 years). Six patients had been on medium- to high-dose glucocorticoids for at least two years.

The aim of our study was to assess treatment efficacy in terms of pain reduction and fracture prevention as well as safety and tolerability.

Our results showed that VAS-pain scores improved by 30-80%, while no new vertebral or femoral insufficiency fractures occurred after treatment. Only one patient developed an insufficiency rib fracture 2 months after therapy onset.

Teriparatide was well tolerated. Altogether, three patients developed asymptomatic skin erythema at injection sites during the first month, which regressed spontaneously. One patient complained of nausea for the first two months, which subsequently disappeared, while one patient reported postural instability 7 months after therapy onset. One patient complained of lower and another of upper limb weakness. None of the above mentioned adverse events necessitated drug withdrawal. A rise in serum parathyroid hormone concentration (still persisting) was noted in two patients. However, no abnormality of calcium plasma levels, liver, or renal function has occurred.

LA TERAPIA CON TERIPARATIDE IN DONNE CON OSTEOPOROSI E FRATTURE MULTIPLE DA FRAGILITÀ

S. Frigelli, N. Pipitone, M.G. Catanoso, P. Macchioni, G. Bajocchi, L. Boiardi, F. Rossi, G. Restuccia, A. Ghinoi, C. Salvarani

Unità Operativa di Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Abbiamo descritto la terapia con teriparatide, al dosaggio di 20 microgrammi /die sottocute, in 17 pazienti trattate presso l'Unità Operativa di Reumatologia dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia.

Le pazienti, attualmente in trattamento, hanno un'età compresa fra i 55 e gli 84 anni, tutte sono in menopausa spontanea o indotta avvenuta tra i 35 e i 54 anni, presentano anamnesi positiva per osteoporosi (diagnosi effettuata dai 30 ai 2 anni prima), due o più (fino a 9) fratture vertebrali. Due pazienti avevano avuto frattura di polso e due frattura femorale da fragilità. Presentavano una VAS prima del trattamento da 7/10 a 10/10. Una paziente ha subito vertebroplastica 13 mesi prima del trattamento, una paziente due mesi prima ed una paziente 5 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Il campione è disomogeneo per patologie concomitanti, terapia in atto, pregresse terapie per l'osteoporosi (sono state trattate con calcitonina e/o bisfosfonati e/o raloxifene e/o calcio e vitamina D per un minimo di 18 mesi e un massimo di 18 anni). Inoltre sei delle pazienti assumono steroidi a dosaggi medio-alti da almeno due anni.

Lo scopo del nostro studio è quello di monitorare le pazienti in trattamento per valutare la tollerabilità del farmaco e l'insorgere di eventuali effetti collaterali e per valutarne l'efficacia sul dolore e sulla prevenzione di ulteriori fratture da fragilità.

Il farmaco è risultato ben tollerato: finora tre pazienti hanno presentato arrossamento cutaneo asintomatico nella sede di iniezione (scomparso dopo il primo mese di trattamento). Una paziente ha riferito nausea (scomparsa dopo due mesi di trattamento). Una paziente ha riferito instabilità posturale dopo 7 mesi di terapia. Una paziente ha riferito astenia agli arti inferiori e una paziente astenia agli arti superiori. Nessuno dei suddetti sintomi ha causato sospensione del farmaco.

Nessuna variazione della calcemia, della funzionalità epatica o renale. Miglioramenti della VAS dal 30 all'80%. Due pazienti hanno presentato aumento del PTH dopo il terzo mese di terapia, tuttora presente.

Una paziente ha presentato frattura costale da fragilità al secondo mese di terapia. Fino ad ora nessun riscontro di nuove fratture da fragilità vertebrali o femorali.

COORDINATION IN THE FIELD OF OSTEOPOROSIS BETWEEN GENERALISTS AND SPECIALISTS: THE EXPERIENCE OF THE ASL 17

B. Fruttero¹, C. Besso², R. Formaggio², C. Giachino³, E. Pedini⁴, P. Milano⁵

¹ *Specialista Ambulatoriale Nefrologia, Ambulatorio Malattie Metaboliche dell'Osso, ASL 17, Savigliano (CN)*

² *Medicina Generale, ASL 17, Savigliano, Saluzzo, Fossano (CN)*

³ *Responsabile Struttura Complessa Fisiatria, Ospedale S.S. Annunziata, Savigliano (CN)*

⁴ *Specialista Ambulatoriale Ginecologia, Ambulatorio Menopausa, Saluzzo (CN)*

⁵ *Dirigente Struttura Complessa di Ortopedia, Ospedale S.S. Annunziata, Savigliano (CN), Italy*

Research has shown that although various studies have produced interesting pieces of evidence as far as Osteoporosis is concerned, it has been suggested that the diagnosis and treatment of Osteoporosis is underrated. Although a thorough analysis has been carried out, there is a paucity of data as far as improvements are concerned. The patients often receive different and sometimes contradictory advice from different medical specialists. In fact osteoporosis patients don't only consult the generalist but also specialists in different fields, Endocrinology, Orthopedics, Nephrology, Gynecology, Rheumatology, and so on. A critical point, that this presentation wishes to stress, is the heterogeneity of the diagnosis and therapy (D-T) approach among different specialists. The patient feels confused, doesn't understand the different approaches, and this mistrust reduces his motivation. This communication explains the project carried out by the ASL 17 to improve the integration of different interventions in Osteoporosis. The reasons patients undergo bone densitometry and address the Metabolic Bone Diseases Surgery in the ASL 17 are also analysed. The project designates a "Coordination Group" between the different surgeries, with the physician in charge of the Metabolic Bone Diseases Surgery as the coordinator. All surgeries share diagnostic and therapeutic guidelines and an "Osteoporosis Case History" is issued showing the patient's D-T course, updated by each physician. This report is handed over to the patient and follows him to the different surgeries in the diagnostic phase and the follow up. Different specialists can refer to this file and add their forms. The file allows every specialist to see the D-T course, what has been done or what has been forgotten. This is the real tool for an integrated intervention.

UN COORDINAMENTO PER L'OSTEOPOROSI TRA MEDICINA GENERALE E SPECIALISTICA: L'ESPERIENZA DELLA ASL 17

B. Fruttero¹, C. Besso², R. Formaggio², C. Giachino³, E. Pedini⁴, P. Milano⁵

¹ *Specialista Ambulatoriale Nefrologia, Ambulatorio Malattie Metaboliche dell'Osso, ASL 17, Savigliano (CN)*

² *Medicina Generale, ASL 17, Savigliano, Saluzzo, Fossano (CN)*

³ *Responsabile Struttura Complessa Fisiatria, Ospedale S.S. Annunziata, Savigliano (CN)*

⁴ *Specialista Ambulatoriale Ginecologia, Ambulatorio Menopausa, Saluzzo (CN)*

⁵ *Dirigente Struttura Complessa di Ortopedia, Ospedale S.S. Annunziata, Savigliano (CN)*

Molti studi hanno dimostrato come, nonostante le evidenze raggiunte in questo campo, l'osteoporosi sia una malattia ancora poco diagnosticata e poco trattata, per ragioni che sono state oggetto di approfondite analisi, mentre vi sono pochi suggerimenti su quali interventi migliorativi intraprendere. Un punto critico è l'eterogeneità di approccio diagnostico e terapeutico nell'ambito medico, per cui il paziente spesso riceve indicazioni diverse, talora contraddittorie, in diversi ambiti professionali. La patologia osteoporotica porta infatti i pazienti a consultare, oltre che il medico di Medicina Generale, diversi specialisti, ortopedici, fisiatri, ginecologi, endocrinologi, nefrologi, ecc., ed è fonte di grave disagio ricevere consigli differenti. Il paziente si sente confuso, non sa giustificare le differenze, non sa a chi dar credito e ciò incide sulla sua motivazione. La comunicazione illustra il progetto della ASL 17 volto ad ottimizzare l'integrazione dei diversi interventi nel settore osteoporosi. Vengono analizzate, inoltre, le motivazioni che portano i soggetti della nostra Azienda alla densitometria e all'Ambulatorio Malattie Metaboliche dell'Osso. Il progetto istituisce un Coordinamento dei vari Ambulatori, con un Coordinatore nella persona del titolare dell'Ambulatorio per la Malattie Metaboliche dell'Osso, che si basa sulla condivisione delle linee guida diagnostico-terapeutiche (D-T) e su uno strumento quale una "Cartella Clinica Osteoporosi" che raccoglie il percorso D-T fatto da ciascun paziente, con qualsiasi medico l'abbia fatto. Essa viene consegnata al paziente e lo segue nei vari Ambulatori nella fase diagnostica e nel follow up. Ad essa fanno riferimento i vari operatori, compilando la parte loro relativa. La "Cartella Clinica Osteoporosi" permette ad ogni medico di vedere a che punto è il percorso D-T, che cosa è stato fatto o che cosa è stato dimenticato. Essa è lo strumento concreto dell'integrazione e dell'unitarietà dell'intervento.

HIGH PREVALENCE OF MORPHOMETRIC AND CLINICAL FRACTURES IN MALE ALCOHOLIC SUBJECTS: DISSOCIATION FROM BONE MINERAL DENSITY

C. Ghidini, L. Galantino¹, M. Pedrazzoni

Centro Osteopatie Metaboliche, Dipartimento Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi di Parma, Italy

¹ SERT di Fidenza, AUSL di Parma, Italy

Chronic alcohol abuse has multiple effects on bone, and increases the risk of fracture, independently of bone mineral density (BMD).

The aim of this study was to assess the prevalence of morphometric and clinical fractures in male alcoholic subjects. We examined 25 men with a mean age of 52 yrs (range 34-69 years) and a mean daily intake of 14 units of alcohol (range 7-20); the median duration of abuse was 20 years (range 2-50). Only 5 subjects had evidence of significant liver disease. Clinical fractures were recorded from history, whereas morphometric vertebral deformities and vertebral and femoral BMD were evaluated by DXA (Hologic QDR 4500A). As suggested by international criteria, a reduction of vertebral heights of at least 20% was considered as a vertebral deformity. Considering the lowest femoral or vertebral BMD, 12 subjects (48%) were normal, 9 (36%) osteopenic and only 4 (16%) osteoporotic. The Z-scores were not significantly different from those expected, suggesting that this BMD results mainly reflect an age-related decline.

On the contrary, 18 subjects (72%) had suffered vertebral or extravertebral fractures: 8 (32%) had previously unrecognized vertebral deformities on DXA morphometry, while 10 (40%) reported a history of clinical extravertebral fractures. Interestingly, no subject had both types of fractures. In multivariate logistic models including age, liver disease, anthropometric parameters, smoking and BMD, the only variable weakly but significantly related to fracture was the duration of abuse (OR 1.55 for every year; $p = 0.05$).

These results emphasize the high prevalence of fractures in alcoholic, far exceeding that expected on the basis of BMD. The assessment of skeletal health in alcohol abusers should include a detailed fracture history and a radiological spine evaluation to detect asymptomatic vertebral deformities.

ELEVATA PREVALENZA DI FRATTURE MORFOMETRICHE E CLINICHE IN ALCOLISTI MASCHI: DISSOCIAZIONE DALLA DENSITÀ OSSEA

C. Ghidini, L. Galantino¹, M. Pedrazzoni

Centro Osteopatie Metaboliche, Dipartimento Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi di Parma

¹ SERT di Fidenza, AUSL di Parma

L'abuso cronico di alcol ha molteplici effetti sull'osso e aumenta il rischio di fratture in modo indipendente dalla densità ossea (BMD).

Lo scopo di questo studio è stato di valutare la prevalenza di fratture morfometriche e cliniche in alcolisti maschi. Abbiamo esaminato 25 uomini con età media di 52 anni (range 34-69) e consumo medio giornaliero di alcol di 14 unità (range 7-20); la durata mediana dell'abuso era di 20 anni (range 2-50). Solo 5 soggetti avevano una grave disfunzione epatica. Le fratture cliniche sono state rilevate mediante anamnesi, mentre le fratture morfometriche sono state evidenziate mediante DXA (Hologic QDR 4500A), così come il BMD vertebrale e femorale. In accordo con i criteri internazionali, sono state considerate come deformate le vertebre con una riduzione almeno del 20% delle altezze.

Considerando il valore più basso di BMD (femorale o vertebrale), 12 soggetti sono risultati normali, 9 (36%) osteopenici e solo 4 (16%) francamente osteoporotici. Gli Z-scores non sono risultati significativamente diversi da quelli attesi per l'età, suggerendo che il BMD di questi soggetti rifletta principalmente il declino legato all'età. Al contrario, 18 soggetti (72%) avevano avuto fratture vertebrali o extravertebrali: 8 (32%) presentavano deformità vertebrali (precedentemente non diagnosticate) alla morfometria mediante DXA, mentre 10 (40%) avevano un'anamnesi positiva per fratture extravertebrali. È interessante notare il fatto che nessun soggetto aveva avuto entrambi i tipi di frattura. In modelli logistici multivariati comprendenti tra gli altri età, disfunzione epatica, parametri antropometrici, fumo e BMD, l'unica variabile debolmente ma significativamente correlata con la presenza di fratture è risultata la durata dell'abuso alcolico (OR 1,55 per ogni anno; $p = 0,05$).

Questi risultati sottolineano l'alta prevalenza di fratture negli alcolisti, ben superiore a quanto ci si potrebbe attendere in base al dato densitometrico. La valutazione della salute ossea negli alcolisti richiede quindi una dettagliata anamnesi per evidenziare pregresse fratture cliniche e una valutazione radiologica per ricercare deformazioni vertebrali asintomatiche.

PREDICTORS OF BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

L. Gianotti, F. Tassone, A. Pia, P. Razzore, F. Cesario, G. Magro, G. Borretta

Division of Endocrinology and Metabolism, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo, Italy

Aim: osteoporosis is common in postmenopausal women and in primary hyperparathyroidism (PHPT). PHPT is more prevalent in postmenopausal women. Aim of the present study was to investigate possible predictors of bone mineral density (BMD) in women with PHPT.

Subjects and methods: 166 consecutive women with PHPT [age: 59.5 ± 13.5 years; Asymptomatic/Symptomatic: 84/82; premenopausal/postmenopausal: 31/135; BMI: 25.6 ± 4.8 kg/m²; PTH: 234.2 ± 287.3 pg/ml; Calcium: 11.2 ± 1.2 mg/dl] were studied. Serum levels of calcium, phosphate, intact parathyroid hormone (PTH), 25 hydroxy-vitamin D (25OHD3), creatinine and creatinine clearance (Ccr) were analyzed and bone densitometry was performed at lumbar spine, hip and forearm.

Results: in univariate analysis, age and menopausal status were negatively related with BMD and T-score at any site. BMI was positively associated with BMD and T-score at femur. PTH levels were negatively associated with T-score and BMD at forearm and lumbar spine, whereas ionized calcium at all the three sites. 25OHD3 was positively associated with BMD at lumbar spine and forearm. Ccr was positively associated with both BMD and T-score at the three sites. In multivariate regression analysis, menopausal status was an independent predictor of T-score at any site (forearm: $\beta = -0.31$, $p < 0.00001$; femur: $\beta = -0.21$, $p < 0.006$; lumbar: $\beta = -0.17$, $p = 0.025$), while PTH resulted an independent predictor of T-score at forearm ($\beta = -0.33$, $p = 0.010$) and lumbar spine ($\beta = -0.30$, $p = 0.037$). Ionized calcium was also independently associated with forearm T-score ($\beta = -0.23$, $p = 0.0025$) while Ccr with T-score at forearm ($\beta = 0.15$, $p = 0.035$, respectively) and femur ($\beta = 0.24$, $p = 0.0016$).

Conclusions: in women with PHPT, menopausal status as well as some factors PHPT-related such as PTH, calcium levels and renal function, are all independent predictors of reduced BMD.

FATTORI PREDITTIVI DI RIDOTTA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN DONNE AFFETTE DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

L. Gianotti, F. Tassone, A. Pia, P. Razzore, F. Cesario, G. Magro, G. Borretta

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Introduzione: l'osteoporosi e l'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) sono patologie prevalenti nella popolazione femminile dopo la menopausa. Scopo dello studio: individuare i fattori predittivi di bassa densità minerale ossea (BMD) in donne affette da PHPT.

Soggetti e metodi: sono state studiate consecutivamente 166 donne affette da PHPT (età: $59,5 \pm 13,5$ anni; asintomatiche/sintomatiche 84/82; premenopausa/postmenopausa 31/135; BMI $25,6 \pm 4,8$ kg/m²; PTH $234,2 \pm 287,3$ pg/ml; calcemia totale $11,2 \pm 1,2$ mg/dl). In tutte le donne sono stati determinati i livelli di calcemia, fosforemia, PTH intatto, 25OHD3, creatinina e clearance creatinica (Ccr) ed è stata condotta la misurazione di BMD tramite DEXA a livello di colonna lombare, anca e radio.

Risultati: applicando l'analisi univariata, l'età e la menopausa sono risultate associate negativamente a BMD e T-score ad ogni sito. Il BMI è risultato associato positivamente a BMD e T-score a livello dell'anca. I livelli di PTH sono risultati associati negativamente a T-score e BMD a livello radiale e lombare, mentre il calcio ionizzato è risultato associato negativamente al T score di ciascun sito. I livelli di 25OHD3 sono risultati associati positivamente alla BMD di colonna e femore, mentre la Ccr con BMD e T-score ad ogni sito. Con l'analisi multivariata, lo stato menopausale è risultato essere un fattore predittivo indipendente del T-score a ciascun sito (radio: $\beta = -0,31$, $p < 0,00001$; femore: $\beta = -0,21$, $p < 0,006$; colonna lombare: $\beta = -0,17$, $p = 0,025$), mentre il PTH è risultato un fattore predittivo indipendente del T-score a livello del radio ($\beta = -0,33$, $p = 0,010$) e della colonna ($\beta = -0,30$, $p = 0,037$). Anche il calcio ionizzato è risultato essere associato indipendentemente al T-score del radio ($\beta = -0,23$, $p = 0,0025$), mentre la Ccr al T-score del radio ($\beta = 0,15$, $p = 0,035$) e del femore ($\beta = 0,24$, $p = 0,0016$).

Conclusioni: nelle donne affette da PHPT, alcuni fattori correlati alla malattia iperparatiroidica, quali PTH, calcemia e funzione renale, nonché lo stato menopausale, risultano essere fattori predittivi indipendenti di bassa massa ossea.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND BREAST CANCER

E. Giustarini, A. Pinchera, E. Fiore, P. Fierabracci, I. Muller, E. Vignali, C. Giani

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Italy

Hypercalcemia is a frequent metabolic disorder in metastatic breast cancer (BC). The incidence of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism (PHPT) is unknown. Aim of this study was to evaluate the incidence of PHPT in BC patients.

The study group included 271 consecutive women, mean age \pm SD 57.7 ± 11.96 yrs. 100/271 (36.9%) evaluated at different times after mastectomy and 171 (63.1%) before surgical treatment. Age matched control group included 108 healthy women (normal controls) and 70 women with thyroid cancer (neoplastic controls) before thyroidectomy. PTH and total serum calcium were measured both in BC patients and in control subjects. The finding of increased serum calcium and PTH concentrations at the initial observation indicated PHPT. Subjects with evidence of PHPT were selected for parathyroid surgery according to the guidelines fixed by the NIH consensus development conference statement on PHPT. The incidence of PHPT was 12/271 (4.42%). There was no PHPT in controls. PHPT incidence in BC evaluated after mastectomy was 7/100 (7%): none had distant metastases.

2/7 (28.6%) were submitted two years before to adjuvant radiotherapy, 2/7 (28.6%) to adjuvant chemotherapy and 4/7 (57.1%) were on Tamoxifen therapy.

All 7 BC met the criteria for parathyroid surgery and a parathyroid adenoma was histologically confirmed in all cases. The difference in the prevalence of PHPT between BC and normal or neoplastic controls was significant ($p = 0.005$, $p = 0.004$ respectively).

In the remaining 93 patients with no evidence of PHPT mean values of serum calcium (9.6 ± 0.5 mg/dl) and PTH (38 ± 16.4 pg/ml) were significantly greater than in both normal controls (PTH 27.9 ± 10.6 pg/ml, $p = 0.0001$; calcium 9.3 ± 0.5 mg/dl, $p = 0.001$) and patients with thyroid cancer (PTH 26.2 ± 11.0 pg/ml, $p = 0.003$; calcium 9.2 ± 0.6 mg/dl, $p = 0.001$). PHPT incidence in BC before treatment was 5/171 (2.92%). 2/5 (40%) were submitted to explorative neck surgery and in both cases a parathyroid adenoma was identified. In this group the mean serum PTH and calcium values were similar to those detected in controls.

The present study indicates an increased incidence of PHPT in BC. In particular the highest frequency of PHPT in BC after mastectomy may be explained by the interferences of Tamoxifen on parathyroid cells activity: in addition the role of previous X-Ray adjuvant treat-

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO E CANCRO DELLA MAMMELLA

E. Giustarini, A. Pinchera, E. Fiore, P. Fierabracci, I. Muller, E. Vignali, C. Giani

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

L'ipercalcemia è una complicanza metabolica frequente del carcinoma mammario (CM) metastatico. L'incidenza dell'ipercalcemia dovuta ad iperparatiroidismo primitivo (PHPT) in questa neoplasia è a tutt'oggi sconosciuta. Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'incidenza del PHPT in un gruppo di donne con CM.

Il gruppo di studio includeva 271 donne di età media \pm DS di $57,7 \pm 11,96$ anni: 100/271 (36,9%) valutate a vario intervallo di tempo dopo la mastectomia e 171/271 (63,1%) prima del trattamento chirurgico. Il gruppo di controllo era rappresentato da donne di pari età di cui 108 controlli normali e 70 con carcinoma tiroideo, valutate prima dell'intervento chirurgico (controlli oncologici). In ogni soggetto venivano dosati il PTH circolante e la calcemia totale. Il rilievo di valori aumentati di calcemia e PTH erano diagnostici per PHPT. Le donne con evidenza di PHPT venivano selezionate per l'intervento di paratiroidectomia in accordo con le linee guida della *Consensus Conference* NIH. L'incidenza del PHPT era di 12/271 (4,42%). Nessun caso di PHPT era riscontrato nei gruppi di controllo. L'incidenza del PHPT nelle donne con CM valutate dopo mastectomia era di 7/100 (7%): nessuna paziente aveva evidenza di malattia metastatica. Due su 7 (28,6%) erano state sottoposte due anni prima a radio-terapia locale adiuvante, 2/7 (28,6%) a chemioterapia adiuvante e 4/7 (57,1%) erano in terapia con tamoxifene.

Le 7 CM con PHPT rispecchiavano i criteri per l'indicazione alla paratiroidectomia ed in tutte è stata confermata istologicamente la presenza di un adenoma paratiroidico. La differenza di prevalenza di PHPT tra le pazienti con CM ed i controlli normali ed oncologici era statisticamente significativa ($p = 0,005$ e $p = 0,004$ rispettivamente). Nelle restanti 93 pazienti senza evidenza di PHPT la concentrazione media di calcio ($9,6 \pm 0,5$ mg/dl) e PTH ($38 \pm 16,4$ pg/ml) era significativamente più elevata di quella riscontrata nel gruppo di controllo normali (PTH $27,9 \pm 10,6$ pg/ml, $p = 0,0001$; calcemia $9,3 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,001$) ed oncologici (PTH $26,2 \pm 11,0$ pg/ml, $p = 0,003$; calcemia $9,2 \pm 0,6$ mg/dl, $p = 0,001$). L'incidenza di PHPT nelle pazienti con CM valutate prima della mastectomia era di 5/171 (2,92%). Due su 5 (40%) sono state sottoposte ad esplorazione chirurgica della regione anteriore del collo, con identificazione di un adenoma paratiroidico. In

ment on parathyroid cells cannot be excluded. The finding of significant increase of mean serum PTH and calcium levels in treated BC patients with no evidence of PHPT seems to confirm this hypothesis.

questo gruppo la concentrazione media di PTH e di calcio era simile a quella rilevata nei controlli.

Il presente studio ha dimostrato un'aumentata incidenza di PHPT nel CM. In particolare l'aumento di frequenza del PHPT nelle pazienti con CM valutate dopo la mastectomia, e sottoposte a chemio, radio od ormonoterapia, può essere spiegato dalla possibile interferenza delle terapia con tamoxifene sull'attività delle cellule paratiroidi: inoltre non si può escludere l'effetto su tali cellule di una pregressa radioterapia adiuvante. Il rilievo di un significativo aumento dei valori sierici medi di PTH e calcio nelle pazienti mastectomizzate, senza evidenza di PHPT, sembra confermare questa ipotesi.

EFFECTS OF A NUTRITIONAL REHABILITATION PROGRAM ON BONE MINERAL DENSITY AND BONE TURNOVER IN WOMEN WITH ANOREXIA NERVOSA

L. Idolazzi, O. Viapiana, E. Fracassi, V. Braga, D. Gatti, M. Rossini, R. Dalle Grave¹, T. Todesco¹, S. Adami

Rheumatologic Rehabilitation, C.O.C. Valeggio S/M, University of Verona, Italy

¹ *Nutritional Rehabilitation, Villa Garda Peschiera (VR), Italy*

Anorexia Nervosa (AN) is a life-threatening eating disorder characterized by an inability to maintain a normal body weight, and amenorrhoea, often associated with osteoporosis and increased risk of fragility fractures.

Materials and methods: bone metabolism, including markers of bone turnover (serum total alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase [bone AP], osteocalcin [OC], and type I collagen C-telopeptide breakdown products [CTX]) and bone mineral density (BMD) by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at the spine and at the hip, were evaluated in 55 consecutive women with AN undergoing a 3 month intensive nutritional rehabilitation program. The control group was constituted of 25 healthy young medical students.

Results: in AN patients body weight increased during the 3 month nutritional program from 37.8 ± 5.1 (mean \pm SD) to 51.5 ± 4.5 kg. The corresponding BMI rose to values > 17.5 kg/m² in all patients. Mean BMD significantly rose by $2.6 \pm 3.5\%$ at the hip and by $1.1 \pm 3.6\%$ at the spine. The markers of bone formation, serum bone AP and osteocalcin, significantly rose by two folds, while sCTX decreased by 16%. The changes in hip BMD were positively related ($p < 0.005$) to changes in body weight and in bone AP ($p < 0.02$). The changes in spine BMD were positively related to changes in serum osteocalcin ($p < 0.05$). In the 25 patients who attended the 12 month post-treatment control mean body weight significantly decreased by 3.6 ± 6.0 kg and this was not associated with any significant change in BMD values. In the patients in whom BMI fell again below 17.5 kg/m² hip BMD values decreased significantly. On the contrary, in the patients who maintained BMI > 17.5 kg/m², BMD values continued to rise up to values over the 15 month observation of 4.8 ± 6.2 and 7.1 ± 12.1 at the spine and hip, respectively.

Conclusions: in this study we have demonstrated that substantial gains in weight in women with chronic AN are associated with remarkable increases in BMD at both the hip and the spine. If weight is maintained the overall improvement approach 1 SD within one year. The changes in both weight and BMD are correlated with improvements in bone formation markers and diminution in a marker of bone resorption.

EFFETTI DI UN PROGRAMMA DI RIABILITAZIONE NUTRIZIONALE SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA E SUL TURNOVER OSSEO IN DONNE CON ANORESSIA NERVOSA

L. Idolazzi, O. Viapiana, E. Fracassi, V. Braga, D. Gatti, M. Rossini, R. Dalle Grave¹, T. Todesco¹, S. Adami

Riabilitazione Reumatologica, C.O.C. Valeggio S/M, Università degli Studi di Verona

¹ *Riabilitazione Nutrizionale, Villa Garda Peschiera (VR)*

L'anorexia nervosa (AN) è un disordine alimentare caratterizzato da un'incapacità a mantenere un peso corporeo normale, cui si associa spesso amenorrea, osteoporosi ed aumento del rischio di fratture da fragilità.

Casistica e metodi: abbiamo valutato i markers del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina sierica totale ed ossea [AP ossea], osteocalcina [OC], C-telopeptide sierico [CTX] del collagene di tipo I) e la densità minerale ossea [BMD] vertebrale e spinale mediante metodica DXA in un campione di 55 donne affette da AN consecutivamente incluse in un programma intensivo di riabilitazione nutrizionale della durata di tre mesi. Il gruppo di controllo era costituito da 25 studentesse di medicina in buone condizioni di salute.

Risultati: nelle pazienti con AN, durante i tre mesi del programma nutrizionale il peso corporeo è aumentato in maniera significativa da $37,8 \pm 5,1$ a $51,5 \pm 4,5$ kg, con conseguente aumento significativo del body mass index (BMI), che in tutte le pazienti ha superato la soglia dei 17.5 kg/m². Dal punto di vista densitometrico abbiamo riscontrato un aumento significativo della BMD femorale ($+2,6\% \pm 3,5$) e vertebrale ($+1,1\% \pm 3,6$) e a livello biomorale un incremento di circa due volte dei markers di neoformazione ossea (AP ossea ed OC), con contemporanea riduzione di circa il 16% del CTX. L'aumento densitometrico femorale è risultato essere positivamente correlato con i cambiamenti del peso corporeo ($p < 0,005$) e della AP ossea ($p < 0,02$), mentre quello vertebrale con le variazioni dell'OC ($p < 0,05$). Nelle 25 pazienti riviste 12 mesi dopo il controllo post-trattamento il peso corporeo medio ha subito un decremento significativo di $3,6 \pm 6,0$ kg, ma ciò non si è associato a variazioni significative nei valori di BMD. In realtà nelle pazienti in cui il BMI è sceso al di sotto di $17,5$ kg/m² i valori di BMD del femore hanno subito un decremento significativo, mentre nelle pazienti che hanno mantenuto un BMI $> 17,5$ kg/m² i valori densitometrici sono andati incontro ad un ulteriore aumento ($+4,8\% \pm 6,2$ e $+7,1\% \pm 12,1$ rispettivamente per la colonna vertebrale e per il femore).

Conclusioni: questo studio dimostra che l'aumento di peso nelle donne con AN produce notevoli e rapidi aumenti nella BMD sia della colonna vertebrale che del femore. Se si mantiene il normopeso, l'aumento densitometrico in un anno può corrispondere a 1 DS. Le variazioni del peso e della BMD si associano ad un aumento dei markers di neoformazione ossea ed alla diminuzione di un marker di riassorbimento.

PATIENTS PREFER PROVEN EFFICACY OVER DOSING REGIMEN IN OSTEOPOROSIS THERAPY WITH BISPHOSPHONATES

G. Iolascon, F. Gimigliano

Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

There is a move towards less frequent dosing with bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. Recent studies have suggested that patients may prefer a monthly over a weekly oral treatment, with this being attributable primarily to the longer interval between doses. Patient preference is however, complex and will be influenced by many factors. In this study we have assessed whether patients' preference would be altered by knowledge about drug efficacy in the prevention of osteoporotic fractures.

Postmenopausal women (n = 250, age \geq 55 yrs, average 71 yrs) with osteoporosis participated in face-to-face interviews across Italy. Participants were presented with a hypothetical scenario in which they had the choice between a weekly or a monthly bisphosphonate with similar dosing instructions and similar types of side effects. The weekly bisphosphonate was demonstrated to have a proven efficacy to reduce the fracture risk at the spine and hip, whereas the monthly had a proven efficacy to reduce the fracture risk at the spine but not at the hip. Participants were asked to express a preference for the weekly or monthly product, and the main reason for their preference was also recorded.

Data was available for 250 women (mean age 71 yrs). Of these, 50% were already taking bisphosphonates. A statistically significant difference was found in their preference for the weekly dosing regimen with proven efficacy at spine and hip (82%; $p < 0.001$). The majority of those preferring the weekly product, expressed efficacy ('reduced risk of broken bones') as the main reason followed by the weekly dosage regimen.

This study demonstrates that patients prefer a weekly bisphosphonate with a proven fracture efficacy at spine and hip over a monthly with proven fracture efficacy only at the spine. These findings suggest that demonstrated efficacy of a bisphosphonate in reducing fracture risk at the hip is important for patients when deciding on treatment, and patients should be fully informed about the differences in proven efficacy between drugs.

TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI CON BISFOSFONATI: I PAZIENTI PREFERISCONO L'EFFICACIA RISPETTO ALLA DIMINUZIONE DELLA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE

G. Iolascon, F. Gimigliano

Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive, Seconda Università degli Studi di Napoli

Nelle patologie croniche, l'aderenza al trattamento, cioè l'assunzione costante e regolare della terapia, è fondamentale per un buon esito della stessa. Al fine di migliorare tale aderenza, nell'osteoporosi vi è un continuo sforzo verso un dosaggio meno frequente dei bisfosfonati. Recenti studi hanno suggerito che i pazienti possono preferire un regime mensile rispetto a quello settimanale. La preferenza da parte dei pazienti, tuttavia, è materia complessa e può essere influenzata da numerosi fattori. In questo studio abbiamo analizzato come la preferenza dei pazienti possa essere alterata da informazioni relative all'efficacia del tipo di terapia utilizzata.

Duecentocinquanta donne osteoporotiche post-menopausali provenienti da tutto il territorio italiano (età \geq 55 anni, media 71 anni) hanno partecipato ad interviste "face to face". Alle partecipanti veniva presentato uno scenario ipotetico nel quale potevano effettuare una scelta tra un bisfosfonato settimanale ed uno mensile con una simile modalità di somministrazione e simili effetti collaterali. Nella brochure di presentazione veniva evidenziato che il bisfosfonato settimanale aveva dimostrato di possedere una comprovata efficacia nel ridurre le fratture vertebrali e di anca, mentre il bisfosfonato mensile aveva dimostrato di possedere una comprovata efficacia nel ridurre solo le fratture vertebrali ma non quelle di anca. Alle partecipanti veniva quindi chiesto di esprimere, sulla base di tale presentazione, una preferenza per uno dei due tipi di bisfosfonato (settimanale o mensile), ed il motivo della scelta. Su 250 donne, il 50% era già in terapia con bisfosfonati. Una differenza significativa veniva riscontrata nella preferenza per il bisfosfonato settimanale con comprovata efficacia su vertebre ed anca (82%, $p < 0,001$). La maggioranza delle donne con preferenza per il bisfosfonato settimanale dichiaravano l'efficacia ("riduce il rischio di frattura") come ragione fondamentale alla base della loro preferenza.

Lo studio dimostra una netta preferenza da parte dei pazienti verso un bisfosfonato settimanale con comprovata efficacia sulle fratture vertebrali e di anca, rispetto ad un bisfosfonato mensile con efficacia comprovata soltanto sulle fratture vertebrali. Queste evidenze suggeriscono che la comprovata efficacia di un bisfosfonato nel ridurre le fratture d'anca sia una importante informazione per pazienti che devono decidere relativamente ad un trattamento per l'osteoporosi: i pazienti dovrebbero quindi essere completamente e costantemente informati relativamente alla comprovata efficacia delle diverse opzioni terapeutiche.

STABLE CELL LINES EXPRESSING CALCIUM SENSING RECEPTOR (CaR): A TOOL TO DETECT AUTOANTIBODIES TO THE CaR

M. Lemmi, S. Borsari, E. Pardi, C. Banti, E. Ambrogini, A. Pinchera, C. Marcocci, F. Cetani

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

The presence of autoantibodies against parathyroid tissue and their association with autoimmune diseases have suggested that acquired hypoparathyroidism (AH) could have an autoimmune origin. Hypoparathyroidism is either a sporadic or is one of the endocrine manifestations in type I autoimmune polyendocrinopathy syndrome (APS I). Previous studies, using different techniques, have demonstrated the presence of antibodies (Abs) directed against the CaR in sera from patients with APS I and AH. The aim of our study was to set up a sensitive and specific method to detect Abs against CaR in AH and APS I patients. For this purpose we prepared a stable cell line transfected with human CaR. The CaR gene vector (pcDNA3) was transfected into CHO-K1 cells using a modified calcium phosphate method. Cells were plated on in 35 mm dishes and after 24h were transfected with the vector. After 6h incubation, cells were washed and selection was started 48h after transfection adding medium with geneticin. When untransfected cells in control dishes had all died, cells were trypsinized and subjected to screening, using IP3 measurement. The mixed CHO cells population was subjected to limiting dilution to produce individual clone cell lines. Ten clones were selected. All clones showed an increase of IP3 concentrations after stimulation with calcium. One clone was used for fluorescence immunocytochemistry to demonstrate the presence of CaR on the cell surface. CHO-CaR were grown on 35 mm dishes (250.000 cells/plate). 24h after seeding, cells were washed with PBS and fixed in 4% paraformaldehyde. Cells were incubated in 5% goat serum for 1h and then incubated with ADD monoclonal mouse antibody at 1:500 dilution and with IgG extracted from serum of APS I patient for overnight incubation at 4°C. Washed cells were incubated for 1h with a goat antimouse fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated antibody. Images were acquired with a Nikon scanning microscope. Strong staining was present at the cell surface of CHO-CaR cells incubated with ADD or IgG but not in mock untransfected cells. In conclusion, our cell line could be a specific tool to detect Abs CaR in patients with AH and APS I.

LINEE CELLULARI STABILI CHE ESPRIMONO IL RECETTORE DEL CALCIO (CaR): UNO STRUMENTO PER LA RICERCA DI AUTOANTICORPI DIRETTI CONTRO IL CaR

M. Lemmi, S. Borsari, E. Pardi, C. Banti, E. Ambrogini, A. Pinchera, C. Marcocci, F. Cetani

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

La presenza di autoanticorpi contro il tessuto paratiroideo e la loro associazione con le malattie autoimmuni ha suggerito che l'ipoparatiroidismo Acquisito (AH) potrebbe avere un'origine autoimmune. L'ipoparatiroidismo può avere natura sporadica o essere una delle manifestazioni endocrine della Sindrome della Poliendocrinopatia Autoimmune di tipo I (APS I). Studi precedenti, che si avvalevano di tecniche diverse, hanno permesso di dimostrare la presenza di autoanticorpi (Abs) diretti contro il CaR nei sieri dei pazienti con APS I e AH. Lo scopo del nostro studio consiste nella messa a punto di un metodo sensibile e specifico per rivelare la presenza di Abs contro il CaR in pazienti affetti da AH e APS I. A questo fine abbiamo preparato una linea cellulare stabilmente trasfettata con il CaR umano. Il plasmide con il gene del CaR è stato trasfettato in cellule CHO-K1 utilizzando il fosfato di calcio. Le cellule sono state seminate in piastre da 35 mm e dopo 24 ore trasfettate con il vettore. Dopo 6 ore di incubazione, le cellule sono state lavate e la selezione è iniziata 48 h dopo la trasfezione, utilizzando un mezzo con geneticina. Dopo la morte di tutte le cellule non trasfettate nelle piastre di controllo, le cellule sono state tripsinizzate e sottoposte a screening, misurando la produzione di IP3. La popolazione di cellule CHO è stata sottoposta a diluizione limite per ottenere linee cellulari clonali. È stato possibile isolare dieci cloni. Tutti i cloni mostravano un aumento nelle concentrazioni di IP3 dopo stimolo con il calcio. Un clone è stato sottoposto ad immunocistochemica a fluorescenza per dimostrare la presenza del CaR sulla superficie cellulare. Le cellule CHO-CaR venivano lasciate crescere su piastre 35 mm (250.000 cellule/piastra); 24 h dopo la semina, le cellule sono state lavate con PBS e fissate in paraformaldeide al 4%. Le cellule sono state incubate in siero di capra al 5% per 1 h e successivamente con un anticorpo monoclonale di topo (ADD) ad una diluizione 1:500 e con IgG estratte dal siero di pazienti con APSI, overnight a 4°C. Le cellule lavate sono state incubate per 1 h con un anticorpo anti-topo di capra coniugato con isotiocianato di fluoresceina (FITC). Le immagini sono state acquisite con un microscopio Nikon. Sulla membrana cellulare delle cellule CHO-CaR incubate con ADD o IgG era presente una forte fluorescenza, che invece mancava nelle cellule non trasfettate. In conclusione, la nostra linea cellulare potrebbe essere uno strumento specifico per rivelare la presenza di autoanticorpi contro il CaR in pazienti con AH e APSI.

THE microRNA *miR-26a* TARGETS THE SMAD1 PROTEIN DURING OSTEOBLASTS DIFFERENTIATION

E. Luzi, F. Marini, S. Carbonell Sala, I. Tognarini, G. Galli, A. Gozzini, M.L. Brandi

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

MicroRNAs (miRNAs) comprise a class of small noncoding RNA oligonucleotides that are processed from larger transcripts and regulate expression of target transcripts through hybridization to their 3'-untranslated regions (3' UTRs), leading to either suppression of mRNA translation or induction of mRNA cleavage via RNA interference. *miRNA* genes may be embedded within intronic regions of coding genes and coregulated with the larger transcript, or may be localized outside of known transcriptional units and thus subjected to independent transcriptional regulation. The primary miRNA (pri-miRNA) transcript is folded into a complex secondary structure, which is cleaved to a precursor miRNA (pre-miRNA) by the nuclear RNase Drosha. The pre-miRNA is transported into the cytoplasm by exportin-5 and further processed into the mature 17 to 25 nucleotide miRNA by the cytoplasmic RNase Dicer. miRNAs are thought to target a broad range of coding transcripts, with a complex level of redundancy. With few exceptions, physiological targets for miRNAs remain to be identified. Understanding microRNAs function is critically dependent on the identification of its targets. Nucleotides 2-8 (referred to as "seed") of the miRNAs are crucial in determining target specificity. Hundreds of miRNAs have been identified and thousands of messages are under selection to maintain pairing to miRNAs seeds, enabling regulatory targets of miRNAs to be predicted simply by searching their 3' UTRs for evolutionarily conserved 7-nt matches to miRNAs seed regions. Several partially complementary mRNA targets have been validated and shown to control a broad spectrum of biological processes, including developmental timing, cell proliferation, cell death, and patterning of the nervous system. It seems that miRNAs can form extensive regulatory network with a complexity comparable to that of transcription factors. Here we report that the combination of expression data and functional assay results identified a role for *miR-26a* in osteoblast differentiation. *miR-26* levels increased in differentiating osteoblast. A 2'-O-Me-antisense RNA complementary to *miR-26a* abrogated *miR-26a* detection in Northern blot increasing protein levels of the proposed *miR-26* target, the SMAD1 transcription factor (the downstream effector of Bone Morphogenetic Proteins signalling) in treated osteoblasts. De-repression of SMAD1 protein upregulated bone marker gene. Taken together, our data indicate that SMAD1 protein is a direct target of *miR-26a* during osteoblast differentiation.

IL microRNA *miR-26a* REGOLA LA SINTESI DELLA PROTEINA SMAD1 DURANTE LA DIFFERENZIAMENTO OSTEOBLASTICA

E. Luzi, F. Marini, S. Carbonell Sala, I. Tognarini, G. Galli, A. Gozzini, M.L. Brandi

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

I microRNA (*miRNA*) sono una classe di piccoli RNA non codificanti che originano da lunghi trascritti e regolano l'espressione di mRNA bersaglio attraverso il legame con le loro regioni 3' non tradotte (3' UTR). In tal modo essi inducono il blocco della traduzione degli mRNA bersaglio e il loro taglio attraverso un meccanismo di *RNA interference*. I geni che codificano i miRNA possono trovarsi nelle regioni introniche di geni codificanti e la loro trascrizione viene perciò coregolata, oppure possono trovarsi esternamente alle unità trascrizionali e quindi la loro trascrizione viene regolata in maniera indipendente. Il trascritto primario del miRNA (pri-miRNA) assume una complessa struttura secondaria che viene tagliata a pre-miRNA dalla RNasi nucleare Drosha. Il pre-miRNA viene trasportato nel citoplasma dalla esportina-5 e quindi processato a miRNA maturo di 17-25 nucleotidi dalla RNasi citoplasmatica Dicer. Si pensa che i miRNA possano legarsi ad una vasta gamma di mRNA codificanti. Salvo rare eccezioni gli mRNA bersaglio dei miRNA restano ancora da identificare. La comprensione della funzione dei singoli miRNA dipende dall'identificazione dei loro mRNA bersaglio. I nucleotidi 2-8 (detti *seed*) dei miRNA sono cruciali per determinare la loro specificità di legame. Centinaia di miRNA sono stati identificati e migliaia di mRNA sono in fase di valutazione come possibili bersagli in quanto i loro 3' UTR presentano una sequenza di 7 nucleotidi, evolutivamente conservata, che è complementare alla regione *seed* dei miRNA. Gli mRNA bersaglio ad oggi identificati sono coinvolti nella regolazione di diversi processi biologici quali lo sviluppo, la proliferazione cellulare, l'apoptosi e lo sviluppo del sistema nervoso. I miRNA costituiscono un'estesa rete regolatoria con una complessità comparabile a quella dei fattori di trascrizione. In questo lavoro la combinazione tra analisi di espressione ed analisi funzionale ha consentito di identificare un possibile ruolo di *miR-26a* nella differenziazione osteoblastica. I nostri dati mostrano che l'espressione di *miR-26a* è aumentata negli osteoblasti in fase di differenziazione. Un RNA oligonucleotide 2'-O-Me-antisense complementare a *miR-26a* è in grado di bloccare la funzionalità, aumentando l'espressione della proteina SMAD1, effettore della via di segnalazione delle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP). Il blocco di *miR-26a* ed il conseguente aumento dell'espressione della proteina SMAD1 regolano positivamente i marcatori della differenziazione osteoblastica. Questi dati preliminari sembrano indicare che l'mRNA di SMAD1 sia diretto bersaglio di *miR-26a* durante la differenziazione osteoblastica.

USE OF MORPHOEXPRESS IN THE CLINICAL PRACTICE ON BONE METABOLISM: EXPERIENCE FROM 250 CASES

U. Massafra, F. Vacca, E. Mascheroni, M. Diaco, A. Capuano, A. Migliore

*Ospedale San Pietro Fatebenefratelli,
Unità Operativa Semplice di Reumatologia, Roma*

Background: vertebral collapses have a great clinical importance and also in the pharmaco-economic field; therefore the early detection of vertebral collapses plays a key role in the clinical practice of bone metabolism. Morphoexpress is a software (P & G) for the morphometric analysis of previously scanned spine XRay, to find any vertebral collapses.

Aim of the study: we report clinical data about 250 subjects, that underwent morphometric analysis, selected in our divisional ambulatory on bone metabolism.

Materials and methods: 250 patients (217F e 33M) were enrolled for morphometric evaluation because of the presence of at least two clinical risk factors for osteoporosis (age, low BMI, family history of OP or fractures, any previous fracture, early or surgical menopause, previous osteopenic therapy, endocrinopathy, malabsorption); BMD was also evaluated, but DEXA or QUS value was not an including criteria. We evaluated the presence of fractures, the fracture's tipology, the fracture's localization, the fracture's severity, the correlation with clinical risk fractures and BMD value (QUS or DEXA).

Results: we found 424 fractures, 357 "wedge", 47 "biconcave" 20 "crush" collapse. Detection of vertebral collapses was reported only in the 65% of XRay examination respect to morphometric analysis. The predictivity of clinical risk factors was 90%; most of all the predictivity of corticosteroid use was 100%. The predictivity of BMD value was 78%. BMD was normal in 4% of cases, even if we found vertebral collapse BMD showed respectively osteopeny in the 24% of cases and osteoporosis in 72% (according WHO criteria).

Conclusions: clinical experience with Morphoexpress may improve clinical practice on bone metabolism and may quickly reveal non clinical collapses; Morphoexpress results suggest interesting evaluations on the accordance between clinical risk factors and Xray examination, confirming the literature data that reduce the role of BMD, which is important but not necessary to find subjects needing treatment for osteoporosis; on the other hand this experience remarked the role of clinical risk scores and stressed the role of corticosteroid therapy, like independent and dramatic risk factor.

UTILIZZO DI MORPHOEXPRESS NELLA PRATICA AMBULATORIALE DEL METABOLISMO OSSEO: ESPERIENZA SU 250 CASI

U. Massafra, F. Vacca, E. Mascheroni, M. Diaco, A. Capuano, A. Migliore

*Ospedale San Pietro Fatebenefratelli,
Unità Operativa Semplice di Reumatologia, Roma*

Premessa: le fratture vertebrali hanno una notevole importanza sia sul piano clinico che su quello farmaco-economico; la precoce individuazione delle fratture riveste pertanto un ruolo chiave nella pratica clinica del metabolismo osseo. Morphoexpress è un software (P&G) per la valutazione morfometrica di radiografie del rachide previamente scannerizzate, al fine di individuare precocemente eventuali fratture vertebrali.

Scopo dello studio: riportare l'esperienza desunta su 250 soggetti sottoposti a valutazione morfometrica reclutati presso l'ambulatorio divisionale del metabolismo osseo.

Materiali e metodi: 250 soggetti (217 F e 33 M) sono stati reclutati per valutazione morfometrica sulla base della presenza di almeno due fattori clinici di rischio (età, BMI basso, familiarità per osteoporosi o frattura, pregressa frattura, menopause precoce e/o chirurgica, pregresse terapie osteopenizzanti, malassorbimenti, disendocrinopatie) indipendentemente dal valore densitometrico (DEXA o QUS). Sono state valutate la presenza di fratture, il tipo di frattura riscontrata, l'ubicazione della frattura, la gravità della frattura, il dato di correlazione (predittività) con i fattori clinici e con il dato densitometrico (QUS o DEXA).

Risultati: sono state individuate 424 fratture, 357 a cuneo, 47 a lente biconcava e 20 crolli completi. Il tasso di concordanza tra il referto radiologico e il dato morfometrico è stato del 65%. Il tasso di predittività della presenza di almeno due dei fattori di rischio clinici sovra-elencati è stato del 90%; il tasso di predittività dell'utilizzo di corticosteroidi è stato addirittura del 100%; il tasso di predittività del dato densitometrico è stato del 78%. Nel 4% dei casi la BMD era normale, pur in presenza di fratture morfometriche, nel 24% dei casi la BMD indicava solo osteopenia e nel 72% indicava osteoporosi (secondo i criteri OMS).

Conclusioni: l'esperienza clinica con Morphoexpress, oltre ad indubbi risvolti pratici in termini di velocizzazione e miglioramento della pratica ambulatoriale morfometrica, ha permesso interessanti valutazioni circa la concordanza clinico-radiologica, confermando il *trend* di letteratura, secondo il quale il dato densitometrico puro non è vincolante per l'individuazione di soggetti che necessitano di terapia osteotrofizzante, ed esaltando il ruolo degli score clinici di rischio e l'importanza dell'uso di cortisonici quale fattore di rischio indipendente.

LONG TERM FOLLOW UP AFTER VERTEBROPLASTY

M. Mazzantini, P. Carpeggiani¹, V. Iacopetti, A. d'Ascanio, S. Bombardieri, O. Di Munno

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna

¹ U.O. Neuroradiologia, A.O.U. Pisana

Introduction: percutaneous vertebroplasty (PV) is a minimally invasive procedure consisting in the injection of polymethylmethacrylate (PMMA) into a vertebral body under radiological guidance. The use of this technique was first reported in 1984 for the treatment of painful spinal hemangiomas. Since then, its application has been extended to stabilize pathologic fractures due to spinal metastasis and finally to treat vertebral osteoporotic fractures (VOFs). The latter is now becoming the principal indication of PV given the high prevalence of patients with clinical VOFs, who are frequently refractory to traditional treatment PV, which is performed under local anesthesia, provides a significant pain relief within the first few days after the procedure and a mechanical restoration of the vertebrae weakened by the disease.

Aim of the study: the purpose of the present study is to determine the long-term efficacy and safety of PV in patients with VOFs.

Patients and methods: patients with osteoporosis (OP) (fragility fracture plus T-score DXA < -1.5) and at least one VOF were considered eligible for PV if they had pain (> 50 mm on Visual Analogic Scale 0-100) refractory to conventional therapy (paracetamol 2 g/day plus diclofenac 50 mg three times daily) lasting > 3 weeks. Before PV, CT scans and MR imaging were obtained. At baseline, after 1, 3, 12 months, and annually thereafter we assessed: analgesics/NSAID/opioids consumption; pain at rest and at motion by VAS; Health Assessment Questionnaire (HAQ, score 0-3); new VOFs were assessed by thoracic-lumbar x-rays every 12 months. P were given ALN 70 mg o RIS 35 mg weekly, Calcium 1.2/day and 400-1200 UI/day Vitamin D supplementation.

Results: 88 P (73 F, 15 M) were evaluated: age 72 ± 8 years (range 48-96), mean follow up 26 ± 15 months (range 3-60). 36% had a secondary form of OP, and 35% was under chronic GC. 168 V were treated, 5 ± 7 months (range 1-42) after the fracture occurrence. Pain at rest was 80 ± 13 mm (range 54-100) and pain after movement 85 ± 13 (range 60-100); VAS mean score decreased significantly after 1, 3 and 12 months ($p < 0.0001$) with respect to pre-treatment values and remained stable afterwards. 43 new VOFs occurred over the follow up period in 21 P (23.9%), 14 ± 12 months after the PV, a mean of 2 VOFs per P (range 1-4). This fracture rate is in line with other prospective studies recently published and is higher than that reported after

FOLLOW UP A LUNGO TERMINE DEL PAZIENTE DOPO VERTEBROPLASTICA

M. Mazzantini, P. Carpeggiani¹, V. Iacopetti, A. d'Ascanio, S. Bombardieri, O. Di Munno

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna

¹ U.O. Neuroradiologia, A.O.U. Pisana

Introduzione: la vertebroplastica (VP) consiste nell'iniezione di sostanza cementante, usualmente il metilmetacrilato (MMA), all'interno del corpo di una vertebra (V). Tale metodica sta trovando larga diffusione nella pratica clinica per il sollievo dal dolore e la stabilizzazione delle V fratturate in pazienti con osteoporosi (OP), poiché permette una precoce mobilizzazione del paziente ed un minor consumo di farmaci antidolorifici. Poco è noto tuttavia circa l'efficacia e la sicurezza della VP nel lungo termine, essendo stata segnalata da più parti un'aumentata incidenza di fratture (Fx) nelle V contigue a quelle trattate.

Scopo dello studio: abbiamo intrapreso uno studio a lungo termine in pazienti (P) con OP per valutare l'efficacia della VP nel breve e nel lungo termine nel ridurre il dolore e l'incidenza di nuove Fx vertebrali.

Pazienti e metodi: sono stati inseriti nello studio e sottoposti a VP pazienti con OP (frattura da fragilità e T-score DXA < -1,5) ed almeno una frattura vertebrale atraumatica, con dolore resistente alla terapia convenzionale, ovvero un dolore spontaneo e a riposo > 50 mm in Scala Visuo-Analogica (VAS, 0-100 mm) dopo 3 settimane di terapia con paracetamolo 2 g/die + diclofenac 150 mg/die o equivalente. Per la conferma eziologica e la correlazione radiologico-clinica sono stati eseguiti Rx standard, TC e RM. Basalmente e dopo 1, 3, 12 mesi ed ogni 12 mesi successivamente sono stati valutati: il consumo di analgesici, FANS o oppioidi; il dolore a riposo ed al movimento tramite VAS; il grado di impedimento funzionale tramite l'Health Assessment Questionnaire (HAQ, score 0-3); annualmente è stata valutata l'incidenza di nuove Fx vertebrali tramite Rx del rachide dorsale e lombare. A tutti i P è stata prescritto alendronato (ALN) 70 mg o risedronato (RIS) 35 mg settimanale, ed assicurati un introito giornaliero di calcio di almeno 1.2 g ed una supplementazione di vitamina D fi 400-1200 UI/die.

Risultati: ad oggi sono stati valutati 88 P (73 f, 15 m), di età 72 ± 8 anni (range 48-96). Il follow up medio di tali pazienti è 26 ± 15 mesi (range 3-60). Il 36% di questi P presentava una forma secondaria di OP, ed il 35% assumeva cronicamente glucocorticoidi. Sono state trattate in tutto 168 V, con una media di 2 V trattate/P. La distanza temporale tra Fx e VP è risultata di 5 ± 7 mesi (range 1-42). L'intensità del dolore a riposo era 80 ± 13 mm (range 54-100) e quella al movimento 85 ± 13 mm (range 60-100); lo HAQ score era $2,2 \pm 0,5$ (range 1,6-

ALN or RIS treatment of P with similar features (ranging from 8 to 18% of new fracture occurrence after 3 years). Femoral neck T-score was significantly lower in the group who had new VOFs with respect to the groups who had not: -3.0 ± 1.1 vs $-1.8 \pm 0,9$ ($p = 0.002$). The new VOF occurred more frequently (11/21, 52%) in the vertebrae adjacent treated with PV, in this case more often (8/11) involving the superior one. 8 P had complication after the procedure of PV: arterial hypotension and transient neurologic deficit (1), acute hypoxemia (1), asymptomatic pulmonary microembolization of PMMA (1), perivertebral venous (3) or intradiscal (2) leakage of PMMA.

Conclusions: PV causes an early and sustained reduction of pain; however the incidence of new VOFs in our study is higher than that reported in literature in P not treated with PV.

3,0). Il dolore (VAS) è stato significativamente e stabilmente ridotto dalla VP. Prima della VP tutti i P assumevano FANS; dopo un mese 13 P (15%) e 6 P (7%) dopo 3 mesi assumevano FANS e percentuali simili sono state rilevate nel successivo follow up. Quarantatre nuove Fx vertebrali (range 1-4), tutte sintomatiche, sono occorse in 21 P (23,9%), in media dopo 14 ± 12 mesi dalla VP. Confrontando questo gruppo di P col gruppo che non ha manifestato nuove fratture, abbiamo rilevato come unica differenza statisticamente significativa il T-score del collo femorale: $-3,0 \pm 1,1$ vs $-1,8 \pm 0,9$ ($p = 0,002$), rispettivamente. In 11 casi su 21 (52%) la nuova frattura era adiacente alla V trattata. In 8 casi su 11 (72%) la nuova frattura si è verificata nella V adiacente superiore. Complicanze durante la VP sono stati rilevati in 8 P: ipotensione con deficit neurologico transitorio (1), insufficienza respiratoria acuta (1), microembolia polmonare di MMA asintomatica (1), leakage di MMA nel plesso perivertebrale (3) o nel disco (2).

Conclusioni: la VP determina precoce e durevole riduzione della sintomatologia dolorosa e minore consumo di FANS; l'incidenza di nuove fratture vertebrali dopo VP sembra superiore a quella dei soggetti trattati con terapia convenzionale.

THE EFFECT OF CYCLOSPORINE A ON BONE DENSITY IN FEMALE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RESULTS FROM A MULTICENTER, CROSS-SECTIONAL STUDY

M. Mazzantini, O. Di Munno, L. Sinigaglia, G. Bianchi, M. Rossini, Q. Mela, A. Del Puente, B. Frediani, F. Cantatore, S. Adami, *for the Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis of the Italian Society for Rheumatology*

Objective: to analyze the influence of cyclosporine A (CYA) on bone using data from a large multicenter, cross-sectional study on bone mineral density (BMD) in rheumatoid arthritis (RA).

Methods: 558 female patients with RA were divided into two groups on the basis of CYA use: never CYA users (n = 467) and CYA users (n = 91; users for < 24 months n = 50; users for > 24 months n = 41). For each patient demographic, disease and treatment related variables were collected. BMD was measured at lumbar spine (L) and femoral neck (FN) by DXA technique. Collected variables underwent a univariate and multivariate statistical procedure. Osteoporosis (OP) was defined as BMD < -2.5 T score.

Results: the frequency of OP among never CYA users and CYA users was 28.2% and 33.3% (p = NS) for L, and 34.2% and 31.3% (p = NS) for FN, respectively. Mean values of T-score at either L spine and FN were comparable in the two groups, even after adjusting for age, menopausal status, body mass index (BMI), Health Assessment Questionnaire (HAQ) score and steroid use. The generalized linear model showed that age, BMI and HAQ score were significant independent predictors of BMD at L or at FN level, whereas CYA use was not. The logistic procedure showed that only age, HAQ score and BMI were significantly associated with the risk of OP. However CYA therapy > 24 months was associated with an adjusted decreased L BMD and a significant decreased FN BMD (p = 0.01). The frequency of FN OP among CYA users for > 24 months was significantly higher than that among CYA users for < 24 months: 46.4% vs 19.44% (p = 0.03). The logistic procedure, when applied to the patients taking CYA, showed that CYA use was an independent predictor of OP at the FN.

Conclusion: long term CYA therapy may have negative effect on BMD in female RA patients.

EFFETTO DELLA CICLOSPORINA A SULLA DENSITÀ OSSEA IN DONNE CON ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DA UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL MULTICENTRICO

M. Mazzantini, O. Di Munno, L. Sinigaglia, G. Bianchi, M. Rossini, Q. Mela, A. Del Puente, B. Frediani, F. Cantatore, S. Adami, *per il Gruppo di Studio sulla Massa Ossea nell'Artrite Reumatoide della Società Italiana di Reumatologia*

Scopo: analizzare l'influenza della ciclosporina A (CYA) sull'osso utilizzando dati di uno studio multicentrico italiano sulla densità minerale ossea (BMD) in donne con artrite reumatoide (AR) (Sinigaglia, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. J Rheumatol., 2000).

Metodi: 558 donne con AR sono state suddivise in due gruppi sulla base dell'uso di CYA: non trattate con CYA (n = 467) e trattate con CYA (n = 91; di cui n = 50 per un periodo inferiore a 2 anni e n = 41 per un periodo superiore). Di ogni paziente sono stati raccolti i dati riguardanti le caratteristiche demografiche, i dati clinici ed i trattamenti eseguiti. La BMD è stata misurata a livello della colonna lombare (L) e del collo femorale (FN) tramite tecnica DXA. I dati raccolti sono stati sottoposti ad analisi statistica univariata e multivariata. L'osteoporosi (OP) è stata definita come un T-score inferiore a -2,5.

Risultati: la frequenza di OP era del 28,2% tra le donne che non avevano mai assunto CYA e del 33,3% tra chi la assumeva (p = NS) per L, e del 34,2% e del 31,3% (p = NS) per FN, rispettivamente. I valori medi del T-score L e FN erano comparabili nei due gruppi, anche dopo aggiustamento per l'età, lo stato menopausale, l'indice di massa corporea (BMI), lo score dello Health Assessment Questionnaire (HAQ) e l'uso di glucocorticoidi. L'analisi statistica ha mostrato che età, BMI e score HAQ erano significativi predittori indipendenti della BMD a livello L e FN, mentre l'uso della CYA non lo era. La procedura di analisi logistica ha evidenziato che solo età, score HAQ e BMI erano associati significativamente al rischio di OP. Tuttavia, le donne che avevano assunto CYA per un periodo superiore ai 2 anni hanno mostrato una riduzione della L BMD e una significativa riduzione della FN BMD (p = 0,01) rispetto alle donne trattate per un periodo inferiore ai 2 anni. La frequenza di OP al FN tra le donne che avevano assunto CYA per più di 2 anni era significativamente più elevata rispetto al dato rilevato tra le donne con uso più breve: 46,4% vs 19,4% (p = 0,03). La procedura di analisi logistica, applicata ai pazienti che assumevano CYA, ha mostrato che la CYA era un predittore indipendente di OP al FN.

Conclusioni: la terapia a lungo termine con CYA può esercitare effetti negativi sullo scheletro di donne con AR.

INCIDENCE OF ADVERSE EFFECTS DURING LONG-TERM, LOW-DOSE GLUCOCORTICOID TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

M. Mazzantini, M. Cazzato, R. Talarico, A. Consensi, M. Doveri, R. Neri and S. Bombardieri

Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

Introduction: the majority of Rheumatoid Arthritis (RA) patients take low-dose GC chronically, but little is known about the long-term toxicity of this treatment. Furthermore, recent studies have suggested that low-dose GC have a disease modifying potential. Whether low-dose GC shows a favorable risk/benefit ratio in RA is now under re-evaluation. In our Institution low-dose GC have been widely used since 1970 in the management of RA patients. Therefore it has been possible to evaluate in a retrospective study the occurrence of adverse events (AEs) related to low-dose GC in a large population of RA patients, with a follow-up of > 10 years.

Patients and method: we have evaluated 2021 RA patients recorded in our outpatient rheumatologic service. Among them we selected those with a follow-up > 10 years: they were 365, 298 (81.6%) GC-users, and 67 (18.4%) not users. The two latter groups were comparable with respect to demographic features, male to female ratio and mean disease duration. Mean \pm SD daily GC (6 methylprednisolone) dose was 4.2 ± 1.4 mg, total mean GC dose 11 ± 10 gr and duration GC therapy 8 ± 6 years. We examined clinical records exploring the following AEs: fragility fractures (Fx) at any major site (vertebrae, femur, pelvis, ribs, distal radius, humerus), arterial hypertension (except for that occurring as effect of drugs other than GC known to induce hypertension), diabetes mellitus (according to WHO definition), cataract, infections (uncomplicated lower urinary tract and upper airways infections were excluded).

Results: comparing GC-users to non-users (χ -squared test) we found the following occurrence of AEs, respectively: any AE 54% vs 32.8% ($p < 0.02$); Fx 18.1% vs 5.9% ($p 0.01$); hypertension 32.5% vs 10.4% ($p < 0.001$); diabetes mellitus 12.0% vs 13.4% ($p = \text{NS}$); cataract 12% vs 10% ($p = \text{NS}$); infections 6.0% vs 2.9% ($p = \text{NS}$).

Furthermore, we categorized GC-treated patients into subgroups of different duration of GC therapy (0, < 2, 2-5, and > 5 years) and found that GC treatment for > 5 years was associated with a higher prevalence of AEs when compared to treatment of 2-5 and < 2 year duration and to no treatment, difference that reached statistically significance for any AE (63.0%, $p < 0.0001$), Fx (26%, $p < 0.0001$), hypertension (37.0%, $p < 0.0002$), and infections (10%, $p < 0.03$).

GLUCOCORTICOIDI A BASSO DOSAGGIO NELL'ARTRITE REUMATOIDE: PREVALENZA DI EVENTI AVVERSI NEL LUNGO TERMINE

M. Mazzantini, M. Cazzato, R. Talarico, A. Consensi, M. Doveri, R. Neri, S. Bombardieri

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

Introduzione: la maggior parte dei pazienti con Artrite Reumatoide (AR) assume cronicamente basse dosi di glucocorticoidi (GC), ma poco è ancora noto sulla tossicità di questo trattamento. Studi recenti suggeriscono inoltre un potenziale ruolo terapeutico dei GC a basse dosi. Occorrono quindi studi che stabiliscano il reale rapporto rischio/beneficio dei GC a basse dosi nell'AR.

Obiettivo: valutare l'incidenza dei più comuni eventi avversi (EA) legati all'uso cronico di GC a basse dosi in uno studio retrospettivo in pazienti con AR con più di 10 anni di follow-up afferenti ai nostri ambulatori.

Metodi: sul totale di 2.021 pazienti con AR attualmente seguiti nei nostri ambulatori, abbiamo individuato 365 pazienti con più di 10 anni di follow-up. Di questi, 298 (81,6%) facevano uso di GC (dose media giornaliera di 6-metilprednisolone: $4,3 \pm 1,2$ mg), mentre i restanti 67 (18,3%) no. Nei due gruppi abbiamo valutato l'incidenza dei seguenti EA: fratture da fragilità, ipertensione arteriosa (esclusa quella iatrogena), diabete mellito, cataratta, infezioni (escluse quelle delle vie aeree superiori e delle vie urinarie non complicate). I due gruppi erano comparabili per caratteristiche demografiche, rapporto maschi/femmine e durata di malattia

Risultati: nei pazienti che facevano uso di GC è emersa (χ -quadro) una significativa maggiore prevalenza di qualsiasi EA, fratture e ipertensione, mentre non risultava una differenza significativa per diabete, cataratta e infezioni.

GC	SI	NO	p
Qualsiasi EA	54%	32.8%	0.0017
Fratture	18.1%	5.9%	0.01
Ipertensione	32.5%	10.4%	< 0.001
Diabete	12%	13.4%	NS
Cataratta	12%	10%	NS
Infezioni	6.0%	2.9%	NS

Inoltre, dal raffronto dei sottogruppi di pazienti suddivisi in base alla durata di terapia con GC (0, < 2, 2-5, > 5 anni), è risultato che i pazienti con > 5 anni di terapia avevano una maggiore prevalenza di EA rispetto agli altri sottogruppi, statisticamente significativa per qualsiasi EA, fratture, ipertensione e infezioni ($p < 0,05$).

Conclusion: from these preliminary data, we can conclude that: 1. > 80% of our RA patient with a follow up > 10 years have been undergone to low dose, continuous GC treatment; 2. In general GC use is associated with a significant increase of fractures and hypertension; 3. Adverse effects, such as fractures, hypertension and infections, observed with low glucocorticoid doses, are more common after 5 years of treatment.

GC durata terapia (anni)	0	0-2	2-5	> 5	p
Numero pazienti	67	52	61	185	
Qualsiasi EA	32%	28%	47%	63%	0,0001
Fratture	5,9%	3,8%	4,9%	26%	< 0,0001
Ipertensione	10,4%	19,2%	29,5%	37%	0,0002
Diabete	13,4%	9,6%	14,7%	11,8%	NS
Cataratta	10,4%	2%	11,4%	15,1%	NS
Infezioni	2,9%	0%	0%	10%	0.03

Conclusioni: i GC a basse dosi, somministrati in dose unica al mattino, sembrano associarsi ad incremento di fratture, ipertensione e infezioni dopo 5 anni di terapia.

EFFECTS OF THERAPY WITH ZOLEDRONIC ACID IN MULTIPLE MYELOMA

D. Merlotti, G. Martini, A. Gozzetti¹, S. Salvadori, L. Gennari, A. Avanzati, B. Franci, M.S. Campagna, F. Valleggi, V. De Paola, F. Lauria¹, R. Nuti

Department of Internal Medicine, University of Siena, Siena, Italy

¹ Division of Hematology and Transplants, University of Siena, Siena, Italy

Multiple myeloma is characterised by the presence of lytic bone lesions, reflecting an increase in osteoclast-mediated bone resorption. Several data have demonstrated that myeloma cells are able to induce an imbalance in the OPG/RANKL system in bone environment and overproduction of MIP-1 α , causing the activation of osteoclastic cells. New bisphosphonate regimens, administered in intravenous way, demonstrated antitumoral effects and inhibitory effects on bone metabolism. The aim of our work was to evaluate the effects of intravenous therapy with zoledronic acid for 6 months (4 mg i.v. for 15 minutes at the time 0, 1, 2, 4, and 5 months) on circulating levels of OPG, RANKL and MIP-1 α in 26 patients with smoldering myeloma without other pharmacological treatments. Fifty-eight healthy subjects, age and sex-matched, were used as controls. Patients with multiple myeloma showed elevated levels of MIP-1 α , reduced basal levels of OPG and increased RANKL:OPG ratio, as expression of osteoclast activation, compared with control group. In patients treated with zoledronic acid we observed a significant early reduction of markers of bone turn-over, as well as increased levels of OPG. The positive effect of zoledronate treatment on bone turn-over was confirmed by the increase in bone mineral density at lumbar spine (DXA) after six months (+3.8% \pm 2.6; $p < 0.05$). There were not significant changes of circulating levels of MIP-1 α during therapy. In conclusion, this work shows, for the first time, a direct effect of intravenous bisphosphonate treatment on serum OPG levels in patients with multiple myeloma, in keeping with preliminary *in vitro* observations. This mechanism may explain the therapeutic effect of zoledronic acid in decreasing osteoclast activity and bone turnover in patients suffering of multiple myeloma.

EFFETTI DELLA TERAPIA CON ACIDO ZOLEDRONICO NEL MIELOMA MULTIPLO

D. Merlotti, G. Martini, A. Gozzetti¹, S. Salvadori, L. Gennari, A. Avanzati, B. Franci, M.S. Campagna, F. Valleggi, V. De Paola, F. Lauria¹, R. Nuti

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

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche,
Università degli Studi di Siena

Il mieloma multiplo è caratterizzato dalla presenza di lesioni litiche del tessuto osseo, determinate da un incremento del processo riassorbitivo mediato dagli osteoclasti. È stato recentemente dimostrato che le cellule mielomatose sono capaci di determinare una alterazione della via di segnale osteoprotegerina/ligando del recettore del NF- κ B (OPG/RANKL) a livello scheletrico ed una iperproduzione della proteina macrofagica infiammatoria 1 α (MIP-1 α), che sarebbero direttamente responsabili dell'attivazione delle cellule osteoclastiche. L'utilizzo del trattamento con bisfosfonati di nuova generazione per via endovenosa ha dimostrato un effetto antitumorale diretto associato ad una azione inibitoria sul riassorbimento osseo osteoclasto-mediato. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto della terapia endovenosa con zoledronato per 6 mesi (4 mg, infusione e.v. in 15 minuti ai tempi 0, 1, 2, 4, e 6 mesi) sui livelli circolanti di OPG, RANKL e MIP-1 α in 26 pazienti con mieloma multiplo di tipo "smoldering", in assenza di altri trattamenti farmacologici. Sono stati inoltre esaminati 58 soggetti non affetti, di pari età, come gruppo di controllo. I pazienti con mieloma avevano elevati valori di MIP-1 α , ridotti livelli basali di OPG ed un parallelo incremento del rapporto RANKL/OPG, espressione dello stato di attivazione degli osteoclasti, rispetto al gruppo controllo. Inoltre, è stata osservata una precoce e significativa riduzione dei markers di rimodellamento osseo, unitamente ad un incremento dei livelli di OPG nei pazienti in trattamento con zoledronato. L'effetto positivo della terapia sul rimodellamento osseo è stato confermato da un aumento della densità minerale ossea a livello del rachide lombare (valutata con tecnica DXA) dopo sei mesi (+3,8% \pm 2,6; $p < 0,05$). Non sono state invece osservate significative variazioni dei livelli sierici di MIP-1 α durante il trattamento. In conclusione, questo studio dimostra per la prima volta un effetto diretto dei bisfosfonati sui livelli di OPG circolante in pazienti affetti da mieloma multiplo, confermando quanto osservato in esperimenti *in vitro*. Tale meccanismo potrebbe quindi essere alla base dell'effetto terapeutico dello zoledronato nella inibizione del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato nei pazienti affetti da mieloma multiplo.

THERAPEUTIC EFFECTS OF ZOLEDRONATE OR NERIDRONATE I.V. IN PAGETIC PATIENTS NON-RESPONDERS TO PAMIDRONATE

**D. Merlotti, L. Gennari, G. Martini, F. Valleggi,
V. De Paola, A. Avanzati, S. Campagna,
B. Franci, R. Nuti**

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

Intravenous bisphosphonates represent a commonly used therapy for Paget's disease of bone (PDB). However, there have been few head to head randomized trials comparing intravenous bisphosphonate regimens. We performed a 15 month, randomized study comparing intravenous pamidronate to zoledronate or neridronate in 90 subjects with active PDB. Randomization was stratified according to baseline total alkaline phosphatase (ALP) levels and previous bisphosphonate treatment. At baseline, patients were randomly assigned to receive either a 4 mg infusion of zoledronic acid over a 15 minute period (n = 30) or a 30 mg infusion of pamidronate 30 mg over a 2-hours period for 2 consecutive days every 3 months (n = 60). After 6 months non-responders to pamidronate were crossed over to zoledronate or neridronate (100 mg infusion over a 2-hours period for 2 consecutive days) treatment. Blood samples were collected at baseline and after 1, 3, 6, 12, and 15 months. The primary efficacy end-point was the rate of therapeutic response at 6 months, defined as normalization of ALP levels or a reduction of at least 75% in total ALP excess.

At 6 months, 97% of patients receiving zoledronic acid had a therapeutic response, as compared with 45% of patients receiving pamidronate. Normalization of ALP levels was achieved in 93% of patients in zoledronate group and in 35% of patients in pamidronate group. Moreover, there was a significantly greater reduction in serum CTX and total or bone-specific ALP for zoledronate compared with pamidronate treatment. Normalization of ALP levels was maintained in 79% and 65% of patients in the zoledronic acid group, after 12 and 15 months, respectively; loss of therapeutic response was observed in 2/30 (6%) at 12 and 15 months. At 6 months, 27 patients showing therapeutic response to pamidronate continued the treatment while non-responders were crossed-over to neridronate (n = 15) or zoledronate (n = 18). Among these subjects, 14/15 (93%) in the neridronate group and 17/18 (94%) in the zoledronate group achieved a therapeutic response at 6 months. Similar normalization rates were also observed between neridronate (80%) and zole-

EFFETTI DELLA TERAPIA ENDOVENOSA CON ZOLEDRONATO O NERIDRONATO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA OSSEA DI PAGET NON-RESPONDERS AL PAMIDRONATO

**D. Merlotti, L. Gennari, G. Martini, F. Valleggi,
V. De Paola, A. Avanzati, S. Campagna,
B. Franci, R. Nuti**

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

I bisfosfonati endovena (e.v.) rappresentano una delle terapie più comuni per la malattia ossea di Paget (PDB). Tuttavia, pochi trials randomizzati hanno comparato i diversi regimi di bisfosfonati e.v. Abbiamo quindi svolto uno studio randomizzato a 15 mesi comparando il pamidronato e.v. con lo zoledronato o con il neridronato in 90 soggetti affetti da malattia ossea di Paget in fase attiva. La randomizzazione è stata effettuata tenendo conto dei livelli basali di fosfatasi alcalina totale (ALP) e di precedenti trattamenti con bisfosfonati. I pazienti sono stati sottoposti ad un'infusione di 4 mg di acido zoledronico in un periodo di 15 minuti (n = 30) o ad un'infusione di 30 mg di pamidronato in 2 ore per due giorni consecutivi ogni 3 mesi (n = 60). Dopo 6 mesi i pazienti non-responders alla terapia con pamidronato sono stati trattati con zoledronato 4 mg o neridronato (infusione da 100 mg per 2 ore in 2 giorni consecutivi). I prelievi sono stati effettuati al tempo 0 e dopo 1, 3, 6, 12 e 15 mesi. Abbiamo considerato come end-point primario la risposta terapeutica a 6 mesi, rappresentata dalla normalizzazione dei livelli sierici di ALP o da una riduzione del 75% dell'ALP totale in eccesso.

A 6 mesi il 97% dei pazienti a cui è stato somministrato acido zoledronico ha presentato una risposta terapeutica rispetto al 47% dei pazienti trattati con pamidronato. La normalizzazione dei valori di ALP è stata riscontrata nel 93% dei pazienti trattati con zoledronato e nel 35% dei pazienti trattati con pamidronato. Abbiamo inoltre osservato una significativa riduzione nei crosslaps sierici (CTX) e nella ALP totale ed ossea nei pazienti trattati con zoledronato rispetto a quelli trattati con pamidronato. La normalizzazione dei livelli di ALP è rimasta costante nel 79% e nel 65% dei pazienti trattati con acido zoledronico, rispettivamente dopo 12 e 15 mesi; la perdita della risposta terapeutica è stata osservata in 2 pazienti su 30 (6%) a 12 e 15 mesi. A 6 mesi, 27 pazienti hanno presentato una risposta al trattamento con pamidronato, mentre coloro che sono risultati non-responders sono stati quindi trattati con neridronato (n = 15) o zoledronato (n = 18). Tra questi soggetti, 14/15 (93%) nel gruppo sottoposto a terapia con neridronato

dronate (83%) treated subjects at 6 months. Normalization and therapeutic response were maintained at 9 months from treatment (corresponding to 15 months from the baseline visit) in either neridronate or zoledronate groups.

In conclusion, single neridronate and zoledronate infusion showed a similar efficacy in achieving biochemical remission in up to 90% of patients nonresponders to pamidronate. Therapeutic response to zoledronate seems to be maintained in most patients at 15 months.

e 17/18 (94%) in quello trattato con zoledronato hanno presentato una risposta terapeutica a 6 mesi. Simili risultati di normalizzazione sono stati osservati nei soggetti trattati con neridronato (80%) e zoledronato (83%). Normalizzazione e risposta terapeutica sono state mantenute a 9 mesi dal trattamento (corrispondenti a 15 mesi dalla visita al tempo 0) sia nel gruppo trattato con neridronato che in quello trattato con zoledronato.

In conclusione, singole infusioni di neridronato e zoledronato hanno mostrato una simile efficacia nella remissione biochimica in oltre il 90% dei pazienti non-responders al pamidronato. La risposta terapeutica allo zoledronato sembra essere mantenuta nella maggior parte dei pazienti dopo 15 mesi.

OSTEOPOROSIS AND CORTICOSTEROID THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

L. Montaldo, M. Pintus, G. Frongia, R.M. Murgia, C. Contu, Q. Mela

Unità di Medicina Interna, Patologie Osteomuscolari, Centro Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi, University of Cagliari, Italy

Osteoporosis (OP) occurs more frequently in patients with rheumatoid arthritis (RA) than in healthy individuals. The aim of this study has been to examine the bone mineral density (BMD) in RA women and to evaluate the effect of steroid therapy on BMD and on fractures.

Materials and methods: we evaluated a group of 71 RA women (mean age 56.1 ± 8.9 years); median disease duration 13.6 ± 7.4 years. All patients were treated with stable therapy of prednisone. Three dose categories were assigned: 20 women were in the low dose group (less than 2.5 mg/day), 39 were in the medium dose group (2.5-7.5 mg/day) and 12 were in the high dose group (> 7.5 mg/day). Cumulative oral GCs dose was estimated too. In the last year 19 women received methotrexate (MTX = 15 mg/week), 13 women received leflunomide (20 mg/day), 10 women received hydroxychloroquine (200 mg/day) and 7 women received etanercept (25 mg, twice/weekly) and methotrexate (MTX = 5-10 mg/week), 22 were treated with prednisone without DMARDS use. 60% of women introduced a supplement of Calcium (500 mg) and Vitamin D (400 UI) with diet. 50% of women in the medium or in the high dose of GCs used bisphosphonates.

Bone mineral density was measured by dual-energy x-ray (DXA) in the lumbar spine at L1-4 and in the femoral bone (femoral neck, total hip).

Results: the results of our study showed a decrease of BMD in all RA women studied. This decrease was significantly higher in RA women in the high dose group compared with women using low doses: [BMD spine: 0.522 ± 0.18 g/cm² (high dose group) versus 0.863 ± 0.10 , (low dose group) $p < 0.005$]; [BMD femoral neck: 0.586 ± 0.10 g/cm² (high dose group) versus 0.645 ± 0.09 , (low dose group) $p < 0.04$].

Patients taking higher daily GCs doses showed increased frequency of fracture relative to patients using medium and low GCs doses: 15% of women in the low dose group, 25.6% of women in the medium dose group and 58.3% of women in the high dose group presented vertebral fractures; 2.6% of women in the low dose group, 5% of women in the medium dose group and 8.3% of women in the high dose group presented femoral fractures. 5% of women in the low dose group, 20.5% of women in the medium dose group and 33% of women in the high dose group presented other fractures.

OSTEOPOROSI E TERAPIA STEROIDEA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

L. Montaldo, M. Pintus, G. Frongia, R.M. Murgia, C. Contu, Q. Mela

Unità di Medicina Interna – Patologie Osteomuscolari, Centro Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi, Università degli Studi di Cagliari

L'osteoporosi (OP) è una complicanza molto frequente nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR). Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la densità minerale ossea (BMD) e la frequenza delle fratture nelle donne affette da AR in terapia con glucocorticoidi (GC).

Materiali e metodi: sono state studiate 71 donne affette da AR (età media $56,1 \pm 8,9$ anni), con durata media di malattia di $13,6 \pm 7,4$ anni. Tutte le pazienti assumevano stabilmente GC. Le pazienti sono state suddivise in tre categorie sulla base della dose giornaliera di GC: 20 donne assumevano basse dosi (inferiori a 2,5 mg/die), 39 erano in trattamento con dosi medie (2,5-7,5 mg/die) e 12 introducevano dosi elevate ($> 7,5$ mg/die). È stata, inoltre, valutata la dose cumulativa di GC assunta da ciascuna paziente. Nell'ultimo anno 19 donne hanno effettuato terapia con methotrexate (MTX = 15 mg/settimana), 13 donne con leflunomide (20 mg/die), 10 con idrossiclorochina (200 mg/die) e 7 donne con etanercept (25 mg, due volte/settimana) e methotrexate (MTX = 5-10 mg/settimana); 22 donne non assumevano farmaci di fondo. Il 60% delle donne esaminate effettuava costantemente una supplementazione dietetica con calcio (500 mg/die) e vitamina D (400 U.I./die). Il 50% delle donne che assumeva dosi medie o alte di GC faceva uso di bisfosfonati.

Su tutte le pazienti esaminate è stata effettuata una valutazione della densità minerale ossea (BMD) mediante tecnica DXA (con apparecchiatura HOLOGIC- QDR 4500 DELPHI), a livello del rachide lombare (L1, L2, L3, L4) e del femore prossimale (neck, hip).

Risultati: i risultati di questo lavoro hanno confermato che la BMD è ridotta nelle pazienti con AR in trattamento con GC. Le pazienti che hanno assunto alte dosi di GC hanno avuto una riduzione maggiore, sia a livello del rachide lombare che a livello del femore prossimale, rispetto alle donne che hanno assunto dosi basse: [BMD rachide lombare: $0,522 \pm 0,18$ g/cm² (alte dosi) verso $0,863 \pm 0,10$ g/cm² (basse dosi), $p < 0,005$]; [BMD collo del femore: $0,586 \pm 0,10$ g/cm² (alte dosi) verso $0,645 \pm 0,09$ g/cm² (basse dosi), $p < 0,04$].

Nelle pazienti in trattamento con dosi elevate di GC si documenta un incremento della frequenza delle fratture rispetto alle pazienti che utilizzano dosi medie e basse: il 15% delle donne con dosi basse, il 25,6% delle donne con dosi medie ed il 58,3% delle donne con alte dosi hanno presentato fratture vertebrali; il 2,6% delle donne

The women who used higher (> 18 g) cumulative doses presented a significant increase of vertebral fractures (40.7%) than women with low (< 5 g) cumulative doses (15.4%).

Conclusion: this data show a BMD decrease in all RA women studied and they confirm that higher doses of GCs are associated with higher decrease in BMD and with increased frequency of bone fractures.

con dosi basse, il 5% delle donne con dosi medie e l'8,3% delle donne con alte dosi hanno avuto fratture femorali. Il 5% delle donne con dosi basse, il 20,5% delle donne con dosi medie e il 33% delle donne con alte dosi di GC hanno avuto fratture in altre sedi.

Le donne che hanno assunto dosi di GC (> 18 g) presentano un maggiore e significativo incremento di fratture vertebrali (40,7% vs 15,4%) rispetto alle donne che hanno ricevuto dosi basse (< 5 g).

Conclusioni: i nostri dati hanno documentato che in tutte le donne con AR studiate la BMD è ridotta. Si conferma che dosi elevate di GC si associano ad una più elevata riduzione della BMD e ad un incremento delle fratture ossee.

EFFECTS OF STRONTIUM RANELATE ON SERUM LEVELS OF IGF-1 IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

N. Morabito¹, A. Lasco¹, L. Sottile¹, A. Catalano¹, A. Gaudio¹, D. Maisano¹, I. Macri¹, A. Xourafa¹, T. Mesiti¹, E. Morini¹, G. Giorgianni², N. Frisina¹

University of Messina, Italy

¹ Department of Internal Medicine

² Department of Biochemical, Physiological and Nutritional Sciences

Introduction: strontium ranelate (StR) is a newly developed antiosteoporotic oral drug that acts by reducing bone resorption and promoting bone formation, thereby inducing a positive bone balance. Clinical trials have proven the efficiency of StR in postmenopausal osteoporosis treatment, through a reduction of both vertebral and non-vertebral fracture risk while improving bone structure. Although the mechanism of action is not completely clarified, *in vitro* studies have demonstrated that it has anabolic and antiresorptive activity, increases collagen and non-collagen protein synthesis, enhances pre-osteoblast differentiation, inhibits osteoclast differentiation, and reduces osteoclast function. IGF-1 is a polypeptide synthesized also by the osteoblasts, that acts as an autocrine and paracrine modulator of bone formation, stimulating function and proliferation of bone forming cells. The aim of our study was to evaluate the impact of StR on IGF-1 serum levels in women with postmenopausal osteoporosis.

Materials and methods: forty postmenopausal women with osteoporosis were enrolled and randomly assigned to two different treatment groups: group A ($n = 20$) was treated with daily calcium and cholecalciferol supplements (500 mg of elemental calcium and 400 IU cholecalciferol), and group B ($n = 20$) received daily, in addition to that supplementation, 2 gr oral of StR for 12 months. IGF-1 serum levels, deoxypyridinoline (DPD) and bone alkaline phosphatase (BALP) were determined at the beginning, after 3, 6 months, and at the end of the study. Lumbar and femoral BMD was evaluated by DXA at baseline and after 1 year of therapy.

Results: after 3, 6 and 12 months, patients in the active treatment group (group B) showed increased levels of IGF-1 ($p = 0.001$) and BALP ($p = 0.001$) and decreased levels DPD ($p = 0.001$) compared with baseline values, whereas in patients treated only with calcium and cholecalciferol (group A) circulating levels of these markers were substantially unchanged. After 1 year of treatment, lumbar and total hip BMD increased significantly ($p = 0.001$) in patients treated with StR (group B), whereas it decreased in the other group (group A). No relevant side effects were recorded during our study in both treatment groups.

Conclusions: Our data showed the efficacy of StR in improving bone turnover and BMD suggesting a possible involvement of IGF-1 in the bone anabolic action of this drug.

EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI RANELATO DI STRONZIO SUI LIVELLI SIERICI DI IGF-1 IN DONNE CON OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

N. Morabito¹, A. Lasco¹, L. Sottile¹, A. Catalano¹, A. Gaudio¹, D. Maisano¹, I. Macri¹, A. Xourafa¹, T. Mesiti¹, E. Morini¹, G. Giorgianni², N. Frisina¹

Università degli Studi di Messina

¹ Dipartimento Medicina Interna

² Dipartimento di Scienze Biochimiche, Fisiologiche e della Nutrizione

Introduzione: il ranelato di stronzio (StR) è un nuovo farmaco orale capace sia di incrementare la neoformazione che di ridurre il riassorbimento osseo inducendo quindi una positivizzazione del bilancio osseo. Trials clinici hanno dimostrato l'efficacia dello StR nel trattamento dell'osteoporosi menopausale nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali e migliorare la struttura ossea. *In vitro* lo StR incrementa la sintesi di proteine collageniche e non collageniche e la differenziazione dei pro-osteoblasti, inibisce la differenziazione e riduce la funzione degli osteoclasti, ma l'intimo meccanismo d'azione non è stato ancora completamente chiarito. L'obiettivo del nostro studio è di valutare gli effetti dello StR sui livelli sierici di IGF-1, peptide sintetizzato anche dagli osteoblasti, che modula la neoformazione ossea

Materiali e metodi: 40 donne, di età media 70 ± 10 anni con osteoporosi postmenopausale sono state arruolate e randomicamente assegnate a due gruppi di trattamento: il gruppo A ($n = 20$) era trattato con un supplemento giornaliero di calcio e colecalciferolo (500 mg di Ca e 400 UI vit. D); il gruppo B ($n = 20$) riceveva, in aggiunta allo stesso supplemento, 2 g/die di StR per os per 12 mesi. I livelli sierici di IGF-1, la fosfatasi alcalina ossea (B-ALP) ed i livelli urinari di desossipiridinolina (DPD) sono stati determinati all'inizio, dopo 3 e 6 mesi e alla fine dello studio. La densità minerale ossea (BMD) vertebrale e femorale è stata valutata con tecnica DEXA e apparecchiatura Hologic 4500QDR all'inizio e dopo un anno di terapia.

Risultati: dopo 3, 6 e 12 mesi, i pazienti trattati con StR (gruppo B) mostrano incremento dei livelli di IGF-1 ($p = 0,001$) e B-ALP ($p = 0,001$) e riduzione dei livelli di DPD ($p = 0,001$) rispetto ai valori basali, mentre i pazienti trattati solo con calcio e colecalciferolo (gruppo A) hanno valori sostanzialmente immutati di tali markers. Dopo un anno di trattamento la BMD vertebrale e femorale risulta significativamente incrementata ($p = 0,001$) nei pazienti trattati con StR (gruppo B), mentre è ridotta nel gruppo A. Durante il nostro periodo di osservazione non si sono verificati rilevanti effetti collaterali.

Conclusioni: i nostri dati dimostrano l'efficacia dello StR nel migliorare il turnover e la densità ossea ed ipotizzano un possibile coinvolgimento dell'IGF-1 nell'azione anabolica dello StR sull'osso.

HIGH CLINICAL SEVERITY OF PAGET'S DISEASE OF BONE IN CAMPANIA, SOUTHERN ITALY

G. Mossetti¹, L. Gennari², D. Rendina¹, D. Merlotti², G. De Filippo³, G. Zampa¹, G. Martini², R. Nuti², P. Strazzullo¹

¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University Medical School, Naples, Italy

² Department of Internal Medicine, Endocrine-Metabolic Sciences and Biochemistry, University of Siena, Italy

³ Unit of Pediatric Endocrinology, Gaetano Rummo Hospital, Benevento, Italy

Paget's disease of bone (PDB) is the second most common bone remodelling disorder after osteoporosis, with an age-related increase in prevalence reaching 2-3% beyond age 60. The Campania region in southern Italy has been recently identified as a high prevalence area for PDB and most pagetic families with multiple occurrence of neoplasm in affected members are from this geographical region. These observations prompted us to establish a registry of patients with PDB from Campania for a systematic assessment of their clinical and epidemiological characteristics and to evaluate whether the sporadic form of PDB differs from the familial type in this geographic area.

We evaluated the PDB clinical features of 125 patients from Campania (M/F = 72/53; mean age = 64.3 ± 13.9 yrs) in comparison with 111 patients from other Italian regions (M/F = 67/44; mean age = 68.8 ± 12.7 yrs). Twenty-three (18.4%) patients from Campania and 26 (23.4%) patients from other Italian areas had at least one first-degree relative affected by PDB ("familial" cases). The remaining patients made the "sporadic" cases.

Among patients from Campania, the mean age and the age at onset of PDB of familial cases were significantly lower in familial than in sporadic cases: 63.3 ± 14.8 vs 69.0 ± 11.4 yrs, $p = 0.042$ and 50.0 ± 13.0 vs 56.9 ± 12.1 yrs, $p = 0.017$. Patients with a family history of PDB tended to come from larger families: 7.3 ± 2.2 vs 5.4 ± 1.5 components, $p = 0.009$. At diagnosis and before any specific therapeutic approach, serum total ALP values (2054 ± 1254 vs 1165 ± 886, U/I, $p = 0.012$), extension of disease (number of sites involved = 4.7 ± 2.5 vs 3.0 ± 1.7, $p < 0.001$), and percentage of skeleton involved (42.4 ± 21.2 vs 28.2 ± 14.9, $p = 0.001$) were significantly higher in familial compared with sporadic cases. The distribution of pagetic lesions among familial cases was also significantly different compared to that observed in sporadic cases, the skull (OR 6.07, 95% C.I. 2.08-17.66), the lumbar (OR 4.37, 95% C.I. 1.65-11.63), the cervical spine (OR 21.87, 95% C.I. 4.17-114.79) and the humerus (OR 4.93, 95% C.I. 1.85-13.09) being sites preferentially involved in familial cases. By contrast, no

ELEVATA SEVERITÀ CLINICA DELLA MALATTIA DI PAGET IN SOGGETTI PROVENIENTI DALL'AREA CAMPANA

G. Mossetti¹, L. Gennari², D. Rendina¹, D. Merlotti², G. De Filippo³, G. Zampa¹, G. Martini², R. Nuti², P. Strazzullo¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli

² Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena

³ Unità di Endocrinologia Pediatrica, A.O.R.N. Gaetano Rummo, Benevento

La malattia di Paget (PDB) è per frequenza la seconda tra le malattie metaboliche dell'osso dopo l'osteoporosi e colpisce il 2-3% dei soggetti di età superiore ai 60 anni con una prevalenza che aumenta progressivamente in rapporto all'età. In Campania è stata recentemente individuata un'area ad elevata prevalenza di malattia di Paget ed in soggetti provenienti da questa Regione sono stati descritti la maggioranza dei casi di degenerazione neoplastica dalla malattia in soggetti con anamnesi familiari positive per malattia di Paget. Questo studio è stato condotto per esaminare le caratteristiche epidemiologiche e l'espressione clinica della malattia in soggetti provenienti dalla Campania e da altre aree geografiche italiane e per valutare se l'espressione fenotipica della malattia è diversa in soggetti con malattia familiare rispetto a quelli con malattia sporadica.

Sono stati studiati 125 soggetti pagetici campani (M/F = 72/53; età media = 64,31 ± 13,85 anni) e 111 soggetti provenienti da altre regioni italiane (M/F = 67/44; età media = 68,8 ± 12,7 anni). Ventitre pazienti campani (18,4%) e 26 pazienti di origine non campana (23,4%) hanno almeno un altro parente di primo grado affetto dalla malattia.

Tra i pazienti campani, quelli con anamnesi familiare positive per malattia di Paget hanno un'età media attuale ed alla diagnosi più basse rispetto ai pazienti con anamnesi familiare negativa: 63,26 ± 14,81 vs 68,97 ± 11,36 anni, $p = 0,042$ e 50,04 ± 12,93 vs 56,94 ± 12,14 anni, $p = 0,017$. Essi provengono da famiglie più numerose: 7,26 ± 2,24 vs 5,43 ± 1,45 parenti di primo grado, $p = 0,009$. Nei pazienti campani con anamnesi familiare positiva, inoltre, sono superiori la percentuale di scheletro coinvolto (42,43 ± 21,17 vs 28,18 ± 14,91, $p = 0,001$), il numero di ossa colpite dalla malattia (4,65 ± 2,46 vs 2,96 ± 1,74, $p < 0,001$) nonché i livelli sierici di fosfatasi alcalina totale pre-trattamento (2.054 ± 1.254 vs 1.165 ± 886 U/I, $p = 0,012$). Anche la distribuzione delle lesioni ossee è diversa fra soggetti con anamnesi familiare negativa e positiva, in quanto il cranio (OR 6,07, 95% CI 2,08-17,66), il rachide cervicale (OR 21,87, 95% CI 4,17-114,79), quello lombare (OR 4,37,

such differences were observed between familial and sporadic PDB cases among patients from other geographical areas, except for a lower age at diagnosis. An increased PDB clinical severity was finally observed in the PDB cohort from Campania in comparison with patients from other Italian regions. In particular, a higher proportion of poliostotic cases, a greater number of sites involved, elevated serum ALP levels at diagnosis and prevalent involvement of the skull were observed more often in PDB patients from Campania than in those from other regions. Neoplastic degeneration of pagetic bones (osteosarcoma and giant cell tumor) was exclusively observed in five patients with poliostotic and multi-drug resistant PDB from Campania.

We demonstrated a higher clinical severity of PDB with more frequent occurrence of neoplastic degeneration in the high prevalence area of Campania, with its maximum expression in cases with familial disease. This peculiar pattern might be traced to genetic predisposition and/or to the abnormal impact of a still undefined environmental trigger.

95% CI 1,65-11,63) e l'omero (OR 4,93, 95% CI 1,85-13,09) sono i siti più frequentemente colpiti dalla malattia nei soggetti campani con anamnesi familiare positiva. Queste differenze non sono state rilevate nei pazienti provenienti dalle altre regioni italiane analizzati contemporaneamente, fatto salvo per la minore età alla diagnosi clinica della malattia nei soggetti con anamnesi familiare positiva. Nei soggetti campani con malattia di Paget è stata inoltre rilevata una più grave espressione clinica della malattia rispetto ai pazienti pagetici non campani. In particolare, nell'intera coorte campana è stata rilevata una maggiore prevalenza di casi con malattia poliostotica, un maggior numero di sedi ossee coinvolte con un prevalente interessamento del cranio e più elevati livelli sierici di fosfatasi alcalina totale pretrattamento rispetto ai pazienti pagetici non campani. Inoltre, gli unici casi di degenerazione neoplastica di ossa pagetiche sono stati osservati in cinque pazienti campani (quattro casi di tumore gigantomucinoso ed un caso di osteosarcoma), tutti con malattia poliostotica non responsiva alle terapie antiriassorbitive.

L'espressione clinica della malattia di Paget appare quindi più severa nei pazienti originari dell'area campana, in particolar modo in quelli con malattia familiare. Questa particolare espressività fenotipica può essere legata a fattori genetici e/o ambientali.

RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND NEPHROLITHIASIS IN A COHORT OF CAUCASIAN SUBJECTS FROM SOUTHERN ITALY

G. Mossetti¹, D. Rendina^{1,2}, G. De Filippo³,
D. Benvenuto², C.L. Vivona², S. Ricchio²,
P. Strazzullo¹

¹ Department of Clinical and Experimental Medicine,
Federico II University Medical School, Naples, Italy

² "Spinelli" Hospital, Belvedere Marittimo (CS), Italy

³ Unit of Pediatric Endocrinology, Gaetano Rummo Hospital,
Benevento, Italy

The metabolic syndrome (MS) is a constellation of inter-related risk factors of metabolic origin, including abdominal obesity, dyslipidemia, high blood pressure and elevated plasma glucose, that directly promotes the development of atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Although in the past few years many of individual components of MS have been related to the occurrence of nephrolithiasis (NL), no data are currently available about the relationship between NL and MS. To evaluate this relationship we performed a cross-sectional study of 2064 Caucasian subjects (M:F 991:1.073; mean age 64.1 ± 16.4 yrs) from southern Italy.

The diagnosis of MS was performed according to the American Heart Association (AHA) / National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) criteria. The presence or absence of NL was assessed on the basis of the ultrasound evidence of one or more stones in the upper urinary tract.

Using a fixed-sequence questionnaire, 148 individuals reported a history of kidney stones (7.2%; M:F 82:66).

In the entire study cohort 701 patients were found to have MS (33.9%; M:F 302:399) and 179 patients (8.4%; M:F 98:81) had echographic evidence of NL. At multinomial logistic regression analysis, the presence of MS (HR = 2.01, 95% C.I. = 1.34-3.00; p = 0.001), a past history of NL (HR = 2.66, 95% C.I. = 1.49-4.76; p = 0.001) and the male sex (HR = 1.85, 95% C.I. = 1.24-2.78; p = 0.003) were all independently related to the echographic evidence of NL.

Among males, the same type of analysis confirmed that MS (HR = 1.80, 95% C.I. = 1.03-3.12; p = 0.038) and a past history of NL (HR = 4.29, 95% C.I. = 2.09-8.79; p = 0.001) are the variables significantly related to echographic evidence of NL, independently of age. A subsequent analysis, based on the occurrence of the single components of MS, pointed to hypertension as the only factor significantly related to NL (HR = 2.42, 95% C.I. = 1.21-4.83; p = 0.013).

Among females, MS was the only variable significantly associated to echographic evidence of NL (HR = 2.16,

CORRELAZIONE TRA SINDROME METABOLICA E NEFROLITIASI IN UNA COORTE DI SOGGETTI CAUCASICI DELL'ITALIA MERIDIONALE

G. Mossetti¹, D. Rendina^{1,2}, G. De Filippo³,
D. Benvenuto², C.L. Vivona², S. Ricchio²,
P. Strazzullo¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi "Federico II", Napoli

² Casa di Cura "Spinelli", Belvedere Marittimo (CS)

³ Unità di Endocrinologia Pediatrica,
A.O.R.N. Gaetano Rummo, Benevento

La sindrome metabolica è costituita da un insieme di fattori di rischio di origine metabolica tra loro strettamente correlati, come l'obesità addominale, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'iperglicemia a digiuno, che sono in grado di promuovere lo sviluppo di malattie cardiovascolari e di diabete mellito tipo 2. Sebbene negli ultimi anni alcuni di questi fattori di rischio che definiscono la sindrome metabolica siano stati messi in relazione con il manifestarsi della nefrolitiasi, non sono attualmente disponibili dati sulla possibile relazione esistente tra sindrome metabolica e nefrolitiasi. Per valutare l'esistenza di questa relazione sono stati studiati 2064 soggetti caucasici (M:F 991:1.073; età media 64,1 ± 16,4 anni) originari del Sud Italia. La diagnosi di sindrome metabolica è stata posta in base ai criteri della American Heart Association (AHA) / National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). La presenza o l'assenza della nefrolitiasi è stata determinata in seguito ad un esame ecografico del rene e delle vie urinarie.

In base ai dati raccolti con l'utilizzo di un questionario, 146 soggetti della coorte di studio presentano un'anamnesi positiva per nefrolitiasi (7,2%; M:F 82:66). La diagnosi di sindrome metabolica è stata formulata in 701 individui dell'intera popolazione esaminata (33,9%; M:F 302:399) mentre 179 individui presentavano evidenza ecografica di calcolosi renale (8,4%; M:F 98:81). All'analisi di regressione logistica multinomiale, la presenza di sindrome metabolica (HR = 2,01, 95% C.I. = 1,34-3,00; p = 0,001), l'anamnesi personale positiva per nefrolitiasi (HR = 2,66, 95% C.I. = 1,49-4,76; p = 0,001) e il sesso maschile (HR = 1,85, 95% C.I. = 1,24-2,78; p = 0,003) apparivano indipendentemente correlati con l'evidenza ecografica di calcolosi renale. Tra i maschi, la stessa tipologia di analisi statistica conferma che la sindrome metabolica (HR = 1,80, 95% C.I. = 1,03-3,12; p = 0,038) e l'anamnesi personale positiva per nefrolitiasi (HR = 4,29, 95% C.I. = 2,09-8,79; p = 0,001) sono le variabili indipendentemente correlate con l'evidenza ecografica di calcolosi renale, indipendentemente dall'età. Una successiva analisi, basata sull'occorrenza dei singoli fattori di rischio per sindrome metabolica, indica che l'iperten-

95% C.I. = 1.19-3.91; $p = 0.011$) independently of age, menopause occurrence and past history of NL. With respect to the individual components of MS, hypertension (HR = 5.56, 95% C.I. = 2.15-14.4; $p = 0.001$) and waist circumference > 88 cm (HR = 2.68, 95% C.I. = 1.10-6.56; $p = 0.031$) were independently and directly related to echographic evidence of NL.

In summary, these results indicate that MS is significantly related to NL but suggest the presence of gender-related differences in the clinical expression of the disorder. A past history of NL was significantly related to present echographic evidence of NL in males but not in females. On the other hand, while hypertension was significantly associated with echographic evidence of NL in both males and females, the occurrence of abdominal obesity was associated with NL only in females.

sione è il solo fattore di rischio significativamente correlato con l'evidenza ecografica di calcolosi renale (HR = 2,42, 95% C.I. = 1,21-4,83; $p = 0,013$).

Tra le donne, la sindrome metabolica è il solo fattore di rischio metabolico associato all'evidenza ecografica di calcolosi renale (HR = 2,16, 95% C.I. = 1,19-3,91; $p = 0,011$), indipendentemente da età, presenza di menopausa ed anamnesi personale positiva per nefrolitiasi. In rapporto all'occorrenza dei singoli fattori di rischio per sindrome metabolica, l'ipertensione (HR = 5,56, 95% C.I. = 2,15-14,4; $p = 0,001$) e la circonferenza addominale > 88 cm (HR = 2,68, 95% C.I. = 1,10-6,56; $p = 0,031$) sono direttamente ed indipendentemente correlate all'evidenza ecografica di calcolosi renale.

In conclusione, i dati esposti indicano che la sindrome metabolica è strettamente associata alla calcolosi renale e suggeriscono la presenza di un dimorfismo sessuale nell'espressione clinica della nefrolitiasi. L'anamnesi personale positiva per nefrolitiasi è significativamente correlata all'evidenza ecografica di calcolosi renale solo nei maschi. D'altra parte, mentre l'ipertensione è significativamente associata all'evidenza ecografica di calcolosi renale sia nei maschi sia nelle donne, l'obesità addominale è associata ad un aumentato rischio di nefrolitiasi solo nelle donne.

RETROSPECTIVE SURVEY BETWEEN ACTIVE LIFE STYLE AND BONE DENSITY

F. Muratore¹, G. Russo², L. Fedeli², F. Cacciola², M. Veca², G. Gravante², E. Faldetta¹, V. Viviano¹, M. Chinnici¹

¹ Villa delle Ginestre, Centro Regionale di Diagnosi Cura e Riabilitazione dei Medullosesi Spinali, Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O." Palermo, Italy

² Sezione di Fisiologia Umana, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Palermo, Italy

Introduction: The World Health Organization, to prevent osteoporosis, recommends to maintain a physically active life style, a right feeding and exposure to sunlight. Several studies suggests that physical activity can reduce the rate of bone loss in women into premenopausal period with normal ormonal condition thanks to continuous mechanical stimulus of muscles on bone.

Objective: The objective of our study was to analyse the relationship between a physically active life style and the degree of bone density in postmenopausal women.

Matherials and methods: to the study taken voluntary part 80 postmenopausal women divided into two groups: 40 sedentary (mean age 61.10 ± 9.73 ; interval 79-47) and 40 (mean age 58.10 ± 8.64 ; interval 82-47) that usually walk about 30' a day three times a week at least.

For every woman bone density was measured with DEXA technology, using a LUNAR model Dpnxt device; not one woman, before this test examination, was tested in a screening for osteoporosis and had never done specific treatment. The parameter used to evaluate the degree of osteopenia/osteoporosis was the t-score value. The statistical significance for the compared analysis was arranged for values of $P < 0.05$.

Results: there are no statistical differences of age and height between two groups, significant differences were found for values of weight ($P = 0.05$), body mass index ($P = 0.009$), t-score of lumbar segment L2-L4 ($P = 0.0013$) and of neck femur ($P = 0.005$).

The mean value of BMI, in sedentary women (31.38 ± 4.66), is superior compared with value of physically active women (28.90 ± 3.55 ; interval 37.16-21.91) (Fig. 1). Sedentary women have a severe osteopenia in lumbar segment (t-score L2-L4 = -2.02 ± 1.44 ; interval -4.80-1.0) compared with physically active women that have a slight degree of osteopenia (t-score L2-L4 = -1.24 ± 1.33 ; interval -4.60-1.30); for values of neck femur, sedentary group have osteopenia (neck femur t-score = -1.70 ± 1.18 ; interval -4.00-1.90), while the values of t-score are considered normal in active women (neck femur t-score = -0.99 ± 1.04 ; interval -2.70-2.90) (Fig. 2).

INDAGINE RETROSPETTIVA TRA STILE DI VITA ATTIVO E DENSITÀ OSSEA

F. Muratore¹, G. Russo², L. Fedeli², F. Cacciola², M. Veca², G. Gravante², E. Faldetta¹, V. Viviano¹, M. Chinnici¹

¹ Villa delle Ginestre, Centro Regionale di Diagnosi Cura e Riabilitazione dei Medullosesi Spinali, Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", Palermo

² Sezione di Fisiologia Umana, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Palermo

Introduzione: l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ai fini della prevenzione dell'osteoporosi, raccomanda di mantenere uno stile di vita fisicamente attivo, un'adeguata alimentazione ed esposizione ai raggi solari. Numerosi studi suggeriscono che l'attività fisica possa ridurre il tasso di perdita ossea nelle donne in periodo premenopausale con stato ormonale normale, grazie ai continui stimoli meccanici del muscolo sull'osso.

Obiettivo: l'obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare la relazione tra uno stile di vita fisicamente attivo ed il grado di densità ossea in donne in postmenopausa.

Materiali e metodi: allo studio hanno partecipato volontariamente 80 donne in postmenopausa suddivise in due gruppi: 40 sedentarie (età media $61,10 \pm 9,73$ anni; intervallo 79-47) e 40 (età media $58,10 \pm 8,64$ anni; intervallo 82-47) che abitualmente fanno circa 30 minuti di passeggiata al giorno per almeno tre volte la settimana. Ad ogni donna è stata misurata la densità ossea con tecnica DEXA, utilizzando una strumentazione LUNAR modello Dpnxt; nessuna donna, prima di questa misurazione, si era sottoposta ad analisi di screening per l'osteoporosi ed aveva mai eseguito trattamenti specifici. Il parametro preso in considerazione per la valutazione del grado d'osteopenia/osteoporosi è stato il valore di T-score. La significatività statistica nell'analisi comparativa dei dati (media \pm DS) è stata fissata per valore di $p < 0,05$.

Risultati: tra i due gruppi non vi sono differenze statistiche significative per età anagrafica e statura, mentre differenze significative vi sono per il peso corporeo ($p = 0,05$), l'indice di massa corporea ($p = 0,009$), i valori di t-score del tratto lombare L2-L4 ($p = 0,0013$) e del collo femore ($p = 0,005$). Il valore medio di BMI nel gruppo di donne sedentarie ($31,38 \pm 4,66$; intervallo 43,94-23,67) è superiore a quello del gruppo di donne fisicamente attive ($28,90 \pm 3,55$; intervallo 37,16-21,91) (Fig. 1). Le donne sedentarie, a livello del rachide lombare, presentano una grave osteopenia (T-score L2-L4 = $-2,02 \pm 1,44$; intervallo -4,80 - 1,0) rispetto alle donne attive con osteopenia di grado lieve (T-score L2-L4 = $-1,24 \pm 1,33$; intervallo -4,00 - 1,30); a livello del collo femore, il gruppo delle sedentarie presenta osteopenia (t-score collo

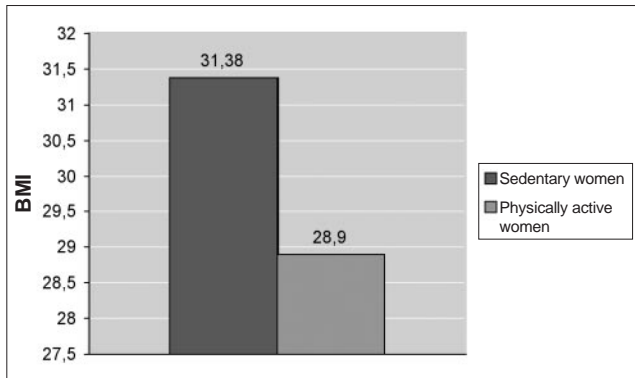


Figure 1 - Comparison of BMI median values between two groups.

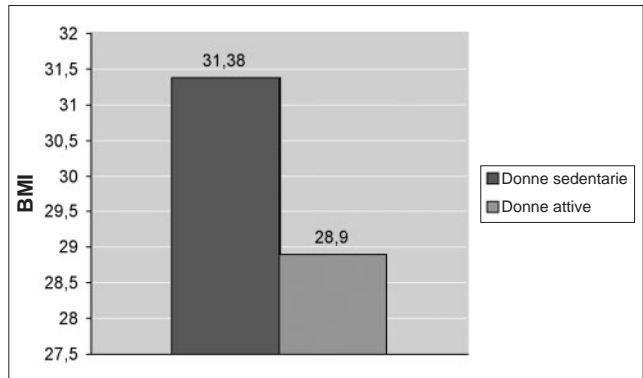


Figura 1 - Confronto dei valori medi di BMI tra i due gruppi.

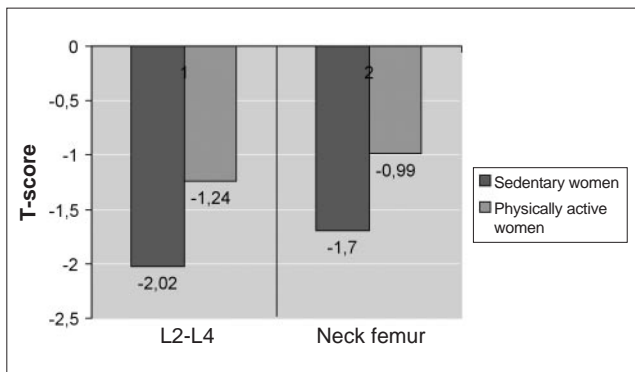


Figure 2 - Comparison of t-score median values between two groups.

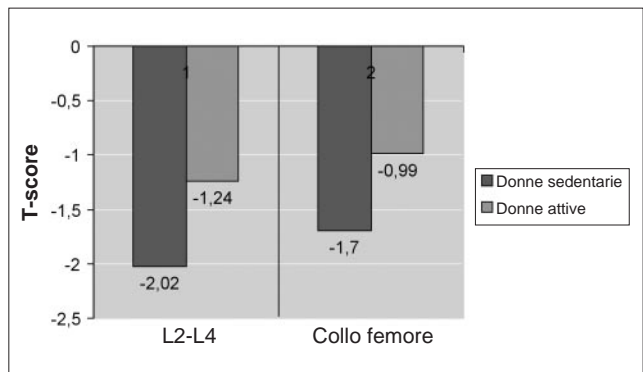


Figura 2 - Confronto dei valori medi di T-score tra i due gruppi.

Conclusions: the results of our study suggests that a physically active life style during pre-menopausal period can slow down the physiological loss of bone mass. Therefore we believe that physical activity must be usually done and inserted into specific programs of prevention and treatment of osteoporosis together with a right diet with an adequate dose of calcium and D vitamin and an appropriate pharmacological therapy.

femore = $-1,70 \pm 1,18$; intervallo $-4,00 - 1,90$), mentre nelle donne attive i valori di t-score rientrano nei parametri della normalità (T-score collo femore = $-0,99 \pm 1,04$; intervallo $-2,70 - 2,90$) (Fig. 2).

Conclusioni: i risultati della nostra indagine suggeriscono che uno stile di vita attivo condotto durante il periodo premenopausale possa rallentare la fisiologica perdita di massa ossea. Pertanto riteniamo che l'attività motoria debba essere svolta abitualmente ed inserita nei programmi specifici di prevenzione e trattamento dell'osteoporosi unitamente ad un regime alimentare con adeguato apporto di calcio e di vitamina D ed eventuale terapia farmacologia.

QUANTITATIVE ULTRASOUND AT THE PHALANGES IN MONITORING ALENDRONATE TREATMENT

M.G. Nicolosi¹, M. Campogrande¹, R. Griò²

¹ *Divisione Ospedaliera B, Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Anna, Torino, Italy*

² *Cattedra Universitaria B, Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Anna, Torino, Italy*

In the present study we evaluated the efficacy of Quantitative Ultrasound (QUS) at the phalanges in monitoring alendronate treatment.

Sixty-seven postmenopausal women were enrolled: 37 subjects entered therapy with Alendronate whilst the remaining 30 didn't follow any therapeutic regimen. All subjects underwent QUS measurement (DBM Sonic Bone Profiler, IGEA, Carpi, MO) before starting treatment and after 12 months.

QUS measurement at the phalanges foresees the evaluation of 2 parameters, AD-SoS (Amplitude Dependent Speed of Sound) in m/s, and BTT (Bone Transmission Time) in μ sec. Precision of the QUS parameters, expressed as coefficient of variation (CV%) was: 0.42% for AD-SoS and 2.60% for BTT. These values have been used for the calculation of the LSC (Least Significant Change) defined as the minimum variation in the single subject reaching the statistical significance ($p < 0,05$). The calculated LSC was: 7.4 m/s for AD-SoS, 0.04 μ sec for BTT.

Mean age of subjects at the beginning of the study was 57.1 ± 5.2 yrs, mean BMI was 26.6 ± 4.2 kg/m² and mean time since menopause was 6.7 ± 5.0 anni; no significant differences could be observed between the groups ($p > 0.05$).

At 12 month follow-up visit, a significant increase of both QUS parameters was observed: $+18.4 \pm 25.8$ m/s (mean \pm st.dev.) for AD-SoS, $p < 0.0001$, $+0.05 \pm 0.09$ μ sec for BTT, $p < 0.001$. In the non treated group AD-SoS was stable (-0.5 ± 37.9 m/s, $p = n.s.$), as well as BTT (-0.07 ± 0.25 μ sec), $p > 0.05$ for both.

In the treated group the percentage of responders (with an increase higher than the LSC) was 64.9% for AD-SoS and 48.6% for BTT. The percentage of non responders (with a decrease higher than the LSC) was 13.5% for AD-SoS and BTT.

The results described confirm that the effect of Alendronate treatment can be significantly detected by QUS at the phalanges after 12 months of treatment. The data on responders and non responders is of great clinical usefulness to evaluate the effect of the treatment on the single subject.

ULTRASONOGRAFIA OSSEA ALLA FALANGE NELLA TERAPIA CON ALENDRONATO

M.G. Nicolosi¹, M. Campogrande¹, R. Griò²

¹ *Divisione Ospedaliera B, Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Anna, Torino*

² *Cattedra Universitaria B, Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Anna, Torino*

In questo studio è stata valutata l'efficacia della ultrasonografia ossea (QUS) alla falange nel monitoraggio longitudinale di soggetti in terapia con alendronato.

Sono stati arruolati nello studio 67 soggetti: 37 soggetti sono entrati in terapia con alendronato mentre 30 non hanno seguito alcun regime terapeutico; tutti i soggetti sono stati valutati mediante QUS alla falange (DBM Sonic Bone Profiler, IGEA, Carpi, MO) prima dell'inizio della terapia e a distanza di circa 12 mesi dalla prima valutazione.

La misura ultrasonografica prevede la valutazione di 2 parametri, l'AD-SoS (Amplitude Dependent Speed of Sound) espressa in m/s e il BTT (Bone Transmission Time) espresso in μ sec. La precisione dei due parametri, espressa come coefficiente di variazione percentuale (CV%) era: 0,42% per AD-SoS e 2,60% per BTT. Tali valori sono stati utilizzati per il calcolo del LSC (Least Significant Change) definito come la minima variazione del parametro misurato sul singolo soggetto che si può considerare statisticamente significativa ($p < 0,05$). Il LSC calcolato per i parametri in studio è: 7,4 m/s per AD-SoS e 0,04 msec per BTT.

L'età media dei soggetti all'inizio della terapia era di $57,1 \pm 5,2$ anni, il BMI medio era di $26,6 \pm 4,2$ kg/m² e il tempo medio dalla menopausa era di $6,7 \pm 5,0$ anni; non si osservano differenze significative fra i due gruppi ($p = n.s.$).

Dopo 12 mesi di terapia è stato osservato un aumento medio significativo di entrambi i parametri in studio: per AD-SoS $+18,4 \pm 25,8$ m/s (media \pm DS), $p < 0,0001$; per BTT $+0,05 \pm 0,09$ μ sec, $p < 0,001$. Nel gruppo non in terapia l'AD-SoS rimaneva pressoché stabile ($-0,5 \pm 37,9$ m/s, $p = n.s.$), così come il BTT ($-0,07 \pm 0,25$ μ sec).

La percentuale di responders (cioè con un aumento superiore al LSC) calcolata per AD-SoS è di 64,9%, mentre per BTT è 48,6%. La percentuale di non responders (cioè con un decremento superiore al LSC) calcolata per AD-SoS è di 13,5%, mentre per BTT è 13,5%.

I risultati ci permettono di concludere che l'effetto della terapia con alendronato è evidente con una elevata significatività statistica dopo 12 mesi di terapia. L'informazione su responders e non responders è di grande utilità clinica per la valutazione dell'effetto della terapia sul singolo soggetto.

DIFFERENT PREVALENCE OF FRACTURES IN WOMEN WITH A HISTORY OF EARLY VS LATE MATERNAL HIP FRACTURE

M. Pedrazzoni, C. Campanini, G. Passeri, C. Ghidini, P. Sansoni

Centro Osteopatie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi di Parma, Italy

A parental history of fracture (particularly a history of maternal hip fracture) confers an increased risk of fracture that is independent of bone mineral density (BMD) and is validated on an international basis, thus supporting its use in case-finding strategies and fracture risk algorithms.

However, it is unclear whether the risk varies with the maternal age of hip fracture. On the basis of limited data, it may be speculated that a femoral fracture occurring in the mother at an advanced age would confer a relatively lesser risk than an early fracture.

To test this hypothesis we compared the prevalence of any fracture and of major osteoporotic fractures (femur, wrist, spine, humerus and ribs) in postmenopausal women with a history of early maternal hip fracture (up to the age of 75; n = 90) and a late maternal hip fracture (after the age of 75; n = 208).

Women in the first group were slightly younger (mean \pm SD: 62.6 \pm 8.2 vs 64.8 \pm 7.9 yrs; p = 0.042), but otherwise the groups were similar for age at menopause, anthropometric features, vertebral and femoral BMD, calcium intake, physical activity and use of osteoporosis medications.

The prevalence of any or major fractures combined was higher in women with a history of early maternal hip fracture, as summarized in the table:

	N	Any fracture n (%)	Major fractures n (%)
Early maternal hip fracture (\leq 75 years)	90	53 (59%)	37 (41%)
Late maternal hip fracture ($>$ 75 years)	208	77 (37%)	54 (26%)
p (Fisher exact test)		0.0006	0.013

The relationship between age of maternal hip fracture and prevalence of fracture was maintained in multivariate models adjusting for age, anthropometric features, femoral BMD, calcium intake, physical activity and use of osteoporosis medications (OR early vs late: 2.6; IC 95%: 1.5-4.6; p = 0.0013).

There are obvious limitations in this cross-sectional study. However, since this historical information might easily improve the risk assessment of the patient at no cost, our results suggest that its importance should be tested in further studies.

DIVERSA PREVALENZA DI FRATTURE IN DONNE CON FAMILIARITÀ PER FRATTURA FEMORALE MATERNA PRECOCE O TARDIVA

M. Pedrazzoni, C. Campanini, G. Passeri, C. Ghidini, P. Sansoni

Centro Osteopatie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi di Parma

Vari studi epidemiologici hanno dimostrato che la familiarità per fratture (e in particolare la frattura di femore materna) rappresenta un importante fattore di rischio per fratture indipendente dalla densità ossea (BMD), validato in studi internazionali e utilizzabile nel case-finding e nel calcolo del rischio di frattura. Non è chiaro se il rischio venga modificato dall'età in cui si è verificata la frattura materna. Dati limitati suggeriscono che il rischio associato a una frattura femorale materna avvenuta in età molto avanzata sia minore rispetto al rischio associato a una frattura verificatisi precocemente. Per valutare tale ipotesi abbiamo confrontato la prevalenza di fratture di ogni tipo e fratture da osteoporosi maggiori (femore, vertebre, polso, omero e coste) in donne postmenopausali con familiarità positiva per frattura del femore materna avvenuta precocemente (entro i 75 anni; n = 90) o in età avanzata (dopo i 75 anni; n = 208). Le donne del primo gruppo sono risultate lievemente più giovani (media \pm DS: 62,6 \pm 8,2 vs 64,8 \pm 7,9 anni; p = 0,042), ma i due gruppi sono risultati simili per età della menopausa, parametri antropometrici, BMD vertebrale e femorale, apporto di calcio, attività fisica e uso di farmaci per osteoporosi. La prevalenza di fratture di ogni tipo e fratture da osteoporosi maggiori è risultata più alta nelle donne con familiarità positiva per frattura del femore materna avvenuta entro i 75 anni, come riassunto nella tabella.

	n	Fratture di ogni tipo n (%)	Fratture maggiori n (%)
Frattura femorale materna (\leq 75 anni)	90	53 (59%)	37 (41%)
Frattura femorale materna ($>$ 75 anni)	208	77 (37%)	54 (26%)
p (test di Fisher)		0,0006	0,013

La relazione tra età della frattura materna e prevalenza di fratture è stata mantenuta anche in modelli multivariati aggiustati per età, BMI, densità ossea femorale, apporto di calcio, attività fisica e uso di terapie osteoprotettive (OR per frattura femorale materna precoce vs tardiva: 2.6; IC 95%: 1,5-4,6; p = 0,0013). Lo studio presenta i limiti legati al disegno cross-sectional. Tuttavia, dato che questa informazione anamnestica potrebbe migliorare la valutazione del rischio di frattura a costo zero, i risultati suggeriscono che la sua importanza dovrebbe essere approfondita con studi ulteriori.

ASSOCIATION OF HIGH ALPHA2-HEREMANS-SCHMID GLYCOPROTEIN/FETUIN CONCENTRATION IN SERUM AND INTIMA-MEDIA THICKNESS (IMT) IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC VASCULAR DISEASE AND LOW BONE MASS

P. Pennisi¹, S.S. Signorelli², G. Celotta², F. Santoro¹, N. Parisi¹, L. Privitelli¹, Z. Castelli¹, R.A. Mangiafico¹, C.E. Fiore¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Catania

² Divisione di Angiologia Medica, Università di Catania

Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG; fetuin), a member of the cystatin superfamily of cysteine protease inhibitors involved in vascular pathology and bone metabolism, has been reported to be reduced in patients with atherosclerosis and medial calcification related to end stage renal disease or dialysis. No data on fetuin in patients with peripheral artery disease associated with low bone mass and normal renal function are available in the literature. In the present study we evaluated serum fetuin concentrations, bone mass, and markers of bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels and normal kidney function.

Ninety consecutive patients with evidence of atherosclerotic plaques at the common carotid or femoral artery were studied. Severity grade of disease was documented by ultrasound measurement of intima-media thickness (IMT). Fasting serum levels of fetuin were measured by sandwich enzyme immunoassay.

The mean patient serum concentration of fetuin was 57.68 ± 13.6 ng/ml, significantly higher than that of control subjects (41.6 ± 7.6 ng/ml; $p < 0.001$). The mean serum concentration of bone-specific alkaline phosphatase (BAP) were 8.4 ± 2.3 µg/l, significantly lower than controls (13.6 ± 1.6 µg/l; $p < 0.001$). Fetuin was correlated with IMT ($r = 0.8530$; $p < 0.0001$) and inversely correlated with BAP ($r = -0.5503$; $p < 0.0001$). Patients had a vertebral and femoral bone mass significantly lower than controls.

This study documented for the first time that, in patients with atherosclerosis of peripheral vessels, serum fetuin levels were higher than in healthy subjects, and correlated with the severity of disease; further studies are required to analyse the role of AHSG as an independent predictor of atherosclerotic disease and low bone mass in patients with normal renal function.

ASSOCIAZIONE TRA ALPHA2-HEREMANS-SCHMID GLICOPROTEINA ED INTIMA-MEDIA THICKNESS (IMT) IN PAZIENTI CON BASSA MASSA OSSEA E ATEROSCLEROSI DEI VASI PERIFERICI

P. Pennisi¹, S.S. Signorelli², G. Celotta², F. Santoro¹, N. Parisi¹, L. Privitelli¹, Z. Castelli¹, R.A. Mangiafico¹, C.E. Fiore¹

Università degli Studi di Catania

¹ Dipartimento di Medicina Interna

² Divisione di Angiologia Medica

L'alpha2-Heremans-Schmid glicoproteina (AHSG-fetaina) è una proteina appartenente alla famiglia delle cistatine (inibitori della cisteina) coinvolte nella patologia vascolare e nel metabolismo osseo. Studi epidemiologici hanno evidenziato una significativa riduzione della fetuina in pazienti con aterosclerosi e calcificazioni vascolari correlate all'insufficienza renale severa e in pazienti dializzati. Non sono ancora disponibili dati sull'associazione tra fetuina e bassa massa ossea in pazienti affetti da patologia aterosclerotica dei vasi periferici con normale funzionalità renale.

Scopo della nostra ricerca è stato di valutare l'associazione tra livelli sierici di fetuina, massa ossea e markers del turnover osseo in pazienti con aterosclerosi dei vasi periferici e senza insufficienza renale.

Sono state studiati 90 pazienti (52 uomini, 38 donne) età media $60,6 \pm 7,6$ anni, con evidenza clinica di patologia aterosclerotica periferica (AP) alla carotide comune e/o alle arterie femorali. La severità della patologia è stata valutata con metodica ad ultrasuoni, misurando l'IMT (*intima-media thickness*). I livelli di fetuina sono stati misurati con metodo immunoenzimatico su campioni di sangue prelevati a digiuno. Ottanta soggetti di pari età e sesso costituivano i controlli.

La concentrazione media dei livelli di fetuina nel gruppo studio era di $57,68 \pm 13,6$ ng/ml, significativamente più alta rispetto ai controlli ($41,6 \pm 7,6$ ng/ml; $p < 0,001$); la concentrazione media dei livelli di fosfatasi alcalina ossea (BAP) era di $8,4 \pm 2,3$ µg/l, statisticamente più bassa rispetto ai controlli ($13,6 \pm 1,6$ µg/l; $p < 0,001$). La fetuina era direttamente correlata con l'IMT ($r = 0,8530$; $p < 0,0001$) e risultava inoltre inversamente correlata con la BAP ($r = -0,5503$; $p < 0,0001$). I pazienti del gruppo studio presentavano una massa ossea (vertebrale e femorale) ridotta rispetto ai controlli.

Questo studio dimostra un aumento dei livelli sierici di fetuina in pazienti affetti da AP, ed una correlazione con la severità stessa della AP, suggerendo un possibile ruolo di AHSG nella patogenesi della malattia vascolare nelle sue varie espressioni, indipendentemente dalla funzionalità renale. Sono tuttavia necessari altri studi per analizzare il ruolo della AHSG come fattore di rischio indipendente di patologia aterosclerotica e di bassa massa ossea in pazienti con normale funzionalità renale.

APPRAISAL OF THE CORTICAL INDEX IN PATIENT WITH PRIMITIVE HYPERPARATHYROIDISM

N. Piolanti¹, S. Marchetti¹, G. Viccica², E. Vignali², C. Baggiani³, A. Faldini¹

Department of ¹ Orthopaedics and Traumatology,

² Endocrinology, University of Pisa

³ Department of Radiology, University of Pisa, Italy

The primitive hyperparathyroidism (PHPT) is associated with reduction of bony mass and to an increased risk of fracture. The aim of the study was to evaluate the cortical index (IC), (a parameter that can give the appraisal of bone density, measured on x-rays, calculate as the ratio between the thickness of the bone and its cavity), at the level of the shoulder and of the II metacarpal in patients with PHPT and compared with a control group. 44 female patients with PHPT (group A) who were enrolled in the study underwent radiographic evaluation of shoulder and metacarpus.

The control group was represented by people who underwent xrays because of trauma or pain, but they were not affected by metabolic pathologies of the bone. The control group was formed by 57 subjects that were investigated with x-rays of the shoulder (group B) and 48 subjects with metacarpal x-rays. The two groups did not differ in sex and age. The radiographes were digitized using a digital camera, and then elaborated in jpg files.

The measurement of the cortical index was taken at the level of metaphyseal bone using a free software available in net. The humeral IC has been of 0.776 ± 0.065 (range 0.513-0.885) in the group A and 0.715 ± 0.05 (range 0.606-0.803) in group B. The difference between the two groups was statistically meaningful ($p = 6.982E-06$). The value of IC at the level of the metacarp has been of $0,656 \pm 0,073$ (range 0.772 and 0.400) in the group A and 0.560 ± 0.069 (range 0.686-0.371) in group B. The difference between the two groups was statistically meaningful ($p = 2,56E-09$).

Conclusion: although the self limits of the study the authors developed at low cost and fast protocol to evaluate the cortical index, the result showed statistical difference between the two groups. By the end the humeral and the metacarpal cortical index can be improved by adding markers during the roentgenograms. DEXA is still the golden standard, however a reasonable idea of bone density can be obtained using the IC. It is the authors opinion that this technique could place indications to undergo a densitometric study.

VALUTAZIONE DELL'INDICE CORTICALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

N. Piolanti¹, S. Marchetti¹, G. Viccica², E. Vignali², C. Baggiani³, A. Faldini¹

Dipartimento di ¹ Ortopedia e Traumatologia, ² Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Pisa

³ Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Pisa

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) è associato ad una ridotta massa ossea e ad un aumentato rischio di frattura. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'indice corticale (IC) – un parametro che può dare una valutazione di densità dell'osso, misurato dalle radiografie come il rapporto fra lo spessore dell'osso rispetto alla sua cavità – a livello della spalla e del II metacarpo in pazienti affetti da PHPT e confrontato con quello di un gruppo di controllo. Sono stati arruolati 44 pazienti di sesso femminile affette da PHPT (gruppo A) e sottoposte a valutazione radiografica di spalla e metacarpo.

I soggetti del gruppo di controllo avevano eseguito la radiografia della spalla o del metacarpo per trauma o dolori ossei, ma non presentavano patologie metaboliche dell'osso. Il gruppo di controllo comprendeva 57 soggetti che avevano eseguito la radiografie della spalla (gruppo B) e 48 soggetti che avevano eseguito quella del metacarpo. Il gruppo di controllo e quello delle pazienti non differivano per sesso e età. Le immagini radiografiche sono state analizzate dopo elaborazione fotografica tramite una fotocamera digitale e acquisite come file jpg.

La misurazione dell'indice corticale a livello del secondo raggio metacarpale è stata eseguita tramite un software liberamente disponibile in rete. Il valore di IC a livello dell'omero è stato di $0,776 \pm 0,065$ (range 0,513-0,885) nel gruppo A e $0,715 \pm 0,05$ (range 0,606-0,803) nel gruppo B. La differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa. Il valore di IC a livello del metacarpo è stato di $0,656 \pm 0,073$ (range 0,772 e di 0,400) per il gruppo A e $0,560 \pm 0,069$ (range 0,686-0,371) per il gruppo B. La differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa.

In conclusione il sistema di misurazione dell'indice corticale omerale e del metacarpo potrebbe aiutarci nella valutazione delle radiografie di soggetti affetti da iperparatiroidismo.

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DECREASES THE BENEFICIAL EFFECT OF ALENDRONATE ON BONE MINERAL DENSITY IN OSTEOPOROTIC WOMEN

G. Pioli¹, A. Barone², G. Girasole³, A. Giusti²,
M. Pizzonia², M. Razzano², V. Siccardi³,
E. Palummeri², G. Bianchi³

¹ Geriatric Unit, ASMN Hospital, Reggio Emilia

² Gerontology and Musculoskeletal Sciences, Galliera Hospital, Genoa

³ Rheumatology Unit, "La Colletta, Hospital", Arenzano, Italy

It is well established that bisphosphonates represent the first choice treatment in postmenopausal osteoporosis. Nevertheless it is not known whether the beneficial effect of these drugs on bone mineral density (BMD) is affected by the presence of secondary hyperparathyroidism that recent evidences indicate highly prevalent in the european elderly population. In order to clarify this issue a randomized placebo-controlled trial was designed to evaluate the one-year potential changes in BMD induced by alendronate therapy in osteopenic-osteoporotic postmenopausal elderly women with secondary hyperparathyroidism. Ninety five women (age, mean \pm SD: 72.3 \pm 6.4) with low BMD (T score < -2.0 at the femoral neck) were randomized in two groups: the first group received alendronate 70 mg weekly (group A; N = 47), the second one received alendronate 70 mg weekly plus calcitriol, 0.5 ug/die (group B; N = 48). After calcium dietetic evaluation by a self-administered questionnaire, all subjects received a calcium supplementation in order to obtain an overall daily intake of 1500 mg. Parathyroid hormone (PTH) levels as well as lumbar (L2-L4) and femoral (neck and total) BMD were measured before and after the treatment period. In the group A, PTH levels did not significantly change after 1 year treatment compared to baseline [percent change vs. baseline (Mean \pm SD): -3.8 \pm 2.7, $p = 0.94$]; in contrast, in group B, PTH values significantly decreased by about -22.1 \pm 2.3% ($p = 0.001$) and these changes were different to those of group A ($p < 0.001$). Moreover, the group of women taking calcitriol shared a higher percent of normalized levels in PTH (78%) compared to that of group A (31%). Both groups showed a significant increase in spine BMD after 1 year of treatment. More important, the percent increase of group B (6.8 \pm 4.8%) was about twice higher than that of group A (3.7 \pm 3.2%) with a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.001$). The small but non significant increase in femoral BMD after 12 months in the group A (neck: 2,2 \pm 2.7%, total: +2.3 \pm 2.4%) was comparable to that of group B (neck: 2,5 \pm 4.9%, total: +3.5 \pm 4.6%). In addition, in the group B, there was an inverse relationship between changes in spine BMD and reductions in

L'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO RIDUCE L'EFFETTO DELL'ALENDRONATO SULLA DENSITÀ MINERALE SCHELETRICA IN DONNE OSTEOPOROTICHE

G. Pioli¹, A. Barone², G. Girasole³, A. Giusti²,
M. Pizzonia², M. Razzano², V. Siccardi³,
E. Palummeri², G. Bianchi³

¹ Unità di Geriatria, Ospedale ASMN, Reggio Emilia

² Gerontologia e Scienze Muscoloscheletriche, Ospedale Galliera, Genova

³ Unità di Reumatologia, Ospedale "La Colletta", Arenzano

Un numero crescente di segnalazioni sta evidenziando quanto sia elevata la prevalenza di iperparatiroidismo secondario nelle donne anziane affette da osteoporosi. Nonostante numerosi farmaci siano stati approvati per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle fratture da fragilità, incerto resta quanto l'effetto di tali farmaci sulla densità minerale ossea possa essere influenzato dalla presenza di iperparatiroidismo secondario.

Allo scopo di valutare se l'iperparatiroidismo secondario può condizionare la risposta della densità minerale ossea ai bisfosfonati, è stato disegnato un trial randomizzato-controllato dove donne anziane affette da iperparatiroidismo secondario e bassa densità minerale ossea (osteoporosi) sono state trattate con alendronate solo o associato a calcitriolo.

Novantuno donne sono state arruolate in due centri per l'osteoporosi della Regione Liguria (Arenzano La Colletta, Genova Ospedale Galliera). I criteri di inclusione erano: età > di 65 anni, DXA T-score < -2,5 in almeno uno dei distretti analizzati (colonna lombare, collo femorale o femore totale), presenza di iperparatiroidismo secondario normocalcemico. Sono stati esclusi tutti i soggetti affetti da neoplasia, insufficienza epatica o renale, malattie metaboliche ossee o alterazioni della calcemia, o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo osseo (formulazioni di vitamina D, farmaci antiassorbitivi, teriparatide, diuretici tiazidici). Dopo la valutazione basale (PTH, 25OH vitamina D, calcemia, fosforemia, albumina sierica, fosfatasi alcalina ossea, calciuria delle 24 ore e DXA lombare e femorale), i soggetti sono stati randomizzati in 2 gruppi: alendronate 70 mg/sett; alendronate 70 mg/sett + calcitriolo 0,5 ug/die. In tutti i soggetti è stata inoltre eseguita una integrazione calcica, dopo valutazione dietetica, per mantenere un apporto di calcio pari a 1.500 mg/die. Come outcome dello studio sono stati considerati le variazioni dei valori densitometrici a livello della colonna lombare e del femore prossimale e totale e l'andamento del paratormone dopo 12 mesi di trattamento.

I due gruppi di trattamento presentavano caratteristiche basali simili sia per quanto riguarda i valori densitometrici che per i parametri sierologici. In particolare tutti i sog-

PTH levels after twelve months (Pearson correlation coefficient = -0.246, $p = 0.022$). These results indicate that secondary hyperparathyroidism decreases the alendronate effects on bone mass. Normalization of serum PTH levels, induced by calcitriol, allows to obtain an increase in spine BMD similar to that observed in clinical trials with alendronate.

getti avevano livelli di vitamina D insufficienti e circa l'80% presentava un'ipovitaminosi D severa. A 12 mesi di trattamento, solo il gruppo trattato con alendronato + calcitriolo mostrava una significativa riduzione dei valori medi di PTH ($60,1 \pm 22,6$ pg/mL vs $91,4 \pm 27,2$ pg/mL, $p < ,001$) che invece risultavano sostanzialmente invariati nel gruppo trattato con alendronato ($83,7 \pm 21,5$ pg/mL vs $89,9 \pm 20,7$ pg/mL, $p = 0,132$). Inoltre, statisticamente significativa è risultata la variazione percentuale media del PTH nel confronto tra i due gruppi ($-3,8 \pm 2,7$ vs $-22,1 \pm 2,3$, $p < ,001$). Indipendentemente dal gruppo di trattamento, i soggetti che presentavano una normalizzazione dei valori di PTH a 12 mesi hanno evidenziato un incremento della densità ossea lombare (LS-BMD) maggiore rispetto a i soggetti con valori di PTH persistentemente elevato ($p = ,001$); lo stesso trend, anche se non significativo, è stato osservato a livello femorale. Le variazioni percentuali nella LS-BMD hanno mostrato una correlazione negativa significativa con i valori di PTH a un anno ($\rho = -.399$, $p < 0,001$) e con la percentuale di variazione di tale valore ($\rho = -.337$, $p = 0,001$). La presenza di iperparatiroidismo secondario sembra ridurre l'effetto dell'alendronato che risulterebbe viceversa ripristinato con l'associazione di metaboliti della vitamina D in grado di migliorare lo stato di iperparatiroidismo. Questa ricerca sottolinea l'importante ruolo del PTH sugli incrementi di densità ossea in risposta all'alendronato e suggerisce la necessità di dosare il PTH nei soggetti anziani ad alto rischio di iperparatiroidismo secondario prima di iniziare una terapia antiassorbitiva, al fine di implementare strategie per normalizzare eventuali alterazioni del PTH.

INCIDENCE AND COSTS OF HIP FRACTURES IN ITALY BETWEEN 1999 AND 2003

P. Piscitelli¹, G. Iolascon², R. Gimigliano², G. Guida², A. Angeli³, M. Rossini⁴, S. Adami⁴, A. Distante¹

¹ Università di Pisa

² Seconda Università di Napoli

³ Università di Torino

⁴ Università di Verona, Italy

Objective: monitor the incidence and costs of hip fractures in Italy across 5 years.

Methods: we examined the latest available data (1999-2003) from the national hospitalization database (SDO) at the Italian Ministry of Health, including the following ICD-9CM diagnosis codes: 820.0-820.1 (femoral head fractures); 820.2-820.3 (inter-trochanteric femoral fractures); and 820.8-820.9 and 821.1 (other femoral fractures). Analysis of direct costs was based on the costs ascribed to diagnosis-related groups (DRGs): DRG 209, 210, 211, 235 and 236.

Results: hospitalizations for hip fractures were increasing year after year (Table I), especially in subjects aged > 75 years old and among women, consistently with the prevalence of osteoporosis in Italy. Direct costs of hip fractures are sustained mainly for treating elderly patients and accounted for 570 million euros in 2003 (Table II). It also should be considered that rehabilitation and disability-related costs must be added to hospitalization costs.

Table I - Hip fractures and average duration of hospitalization (1999-2002), by age and gender.

Age group	1999		2000		2001		2002		2003	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
45-64 years										
Fractures, n	2.520	3.633	2.527	3.259	2.550	3.584	2.510	3.405	3.361	4.049
Hospitalization days	15.4	14.4	14.5	14.4	14.1	14.2	14.0	13.9	13.8	
65-74 years										
Fractures, n	3.573	9.854	3.611	9.589	3.716	9.618	3.715	9.879	4.107	10.903
Hospitalization days	16.3	16.2	16.4	16.0	16.0	15.7	16.0	15.3	15.7	15.2
≥ 75 years										
Fractures, n	11.702	47.552	12.426	47.867	13.153	51.867	13.582	53.628	15.613	59.173
Hospitalization days	15.9	16.7	16.0	16.6	15.9	16.2	15.6	15.7	15.1	15.5
Total fractures, n	17.795	61.039	18.564	60.715	19.419	65.069	19.807	66.912	23.081	74.125
Overall average hospitalization days	15.9	15.6	15.9	16.4	15.7	16.0	15.5	15.5	14.8	15.4

INCIDENZA E COSTI DELLE FRATTURE FEMORALI IN ITALIA DAL 1999 AL 2003

P. Piscitelli¹, G. Iolascon², R. Gimigliano², G. Guida², A. Angeli³, M. Rossini⁴, S. Adami⁴, A. Distante¹

¹ Università degli Studi di Pisa

² Seconda Università degli Studi di Napoli

³ Università degli Studi di Torino

⁴ Università degli Studi di Verona

Obiettivi: monitorare l'incidenza e i costi delle fratture femorali in Italia nell'arco di 5 anni.

Metodi: abbiamo esaminato il database nazionale SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) del Ministero della Salute relativo ai ricoveri ordinari dell'ultimo quinquennio, considerando i codici ICD-9CM di diagnosi principale per frattura femorale: 820.0 e 820.1 (fratture del collo di femore), 820.2 e 820.3 (fratture intertrocanteriche), 820.8, 820.9 e 821.1 (altre fratture femorali). Per la stima dei costi, sono stati considerati i dati SDO relativi ai DRG (Diagnosis Related Groups) utilizzati per la remunerazione: DRG 209, 210, 211, 235 e 236.

Risultati: il numero dei ricoveri per fratture femorali risulta in aumento (Tabella I), con un'incidenza massima negli ultrasettantacinquenni ed in particolare nelle donne, in accordo ai tassi di prevalenza dell'osteoporosi.

Tabella I - Numero e durata media dei ricoveri per fratture femorali dal 1999 al 2003 (per sesso ed età).

Classe di età	1999		2000		2001		2002		2003	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
45-64 anni										
Fratture, n.	2.520	3.633	2.527	3.259	2.550	3.584	2.510	3.405	3.361	4.049
Degenza media, giorni	15,4	14,4	14,5	14,4	14,1	14,2	14,2	14,0	13,9	13,8
65-74 anni										
Fratture, n.	3.573	9.854	3.611	9.589	3.716	9.618	3.715	9.879	4.107	10.903
Degenza media, giorni	16,3	16,2	16,4	16,0	16,0	15,7	16,0	15,3	15,7	15,2
≥ 75 anni										
Fratture, n.	11.702	47.552	12.426	47.867	13.153	51.867	13.582	53.628	15.613	59.173
Degenza media, giorni	15,9	16,7	16,0	16,6	15,9	16,2	15,6	15,7	15,1	15,5
Totale fratture, n.	17.795	61.039	18.564	60.715	19.419	65.069	19.807	66.912	23.081	74.125
Degenza media complessiva, giorni	15,9	15,6	15,9	16,4	15,7	16,0	15,5	15,5	14,8	15,4

I costi diretti ospedalieri delle fratture femorali sono ascrivibili per la maggior parte agli anziani e raggiungono i 570 milioni di euro nel 2003 (Tabella II). A tali costi vanno aggiunti quelli sostenuti per la riabilitazione e quelli generati dalle disabilità.

Table II - Direct costs due to hospitalization for hip fractures in Italy (million euros) between 1999 and 2003.

Year	Total adults aged > 45	Elderly patients aged > 65
1999	417	341
2000	442	343
2001	480	373
2002	510	394
2003	572	489

Tabella II - Costi diretti ospedalieri sostenuti per il trattamento delle fratture femorali (milioni di euro) dal 1999 al 2003 in Italia.

Anno	Totale adulti > 45 anni	Sottogruppo anziani > 65 anni
1999	417	341
2000	442	343
2001	480	373
2002	510	394
2003	572	489

EFFECTS OF TITANIUM SURFACE TOPOGRAPHY ON THE BIOLOGICAL BEHAVIOUR OF HUMAN GINGIVAL FIBROBLASTS

L. Postiglione¹, G. Di Spigna¹, R. Saviano²,
A.E. di Lauro², G. Rossi¹, L. Ramaglia²

Università "Federico II", Napoli, Italy

¹ Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare "L. Califano"

² Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali

Background: Titanium (Ti) alloys are widely used as dental and orthopaedic implants, but the "in vivo" effects of the different surface characteristics, including roughness, on the response of target tissues are not well understood. Surface characteristics of titanium dental implants seem to modulate the cellular phenotypic expression and metabolic activity thus affecting perimplant tissues healing.

Aims: in order to investigate *in vitro* effects of surface topography on the biological behaviour of fibroblasts, human gingival fibroblast cells from primary cultures were cultured in DMEM supplemented with 10% FCS at 37°C in 5% CO₂ on commercially pure titanium disks of 2 cm in diameter and 1,5 mm in thickness with two different surface topographies: smooth (S) and dual acid-etched (osseotite) (R).

Methods: cell adhesion and DNA synthesis were tested by means of measuring ³H-thymidine incorporation while production of some extracellular matrix (ECM) proteins was assessed by indirect enzyme-linked immunoassay (ELISA) *in situ* as well as by immunoblotting, using specific monoclonal antibodies.

Results: the adhesion of ³H-thymidine labeled gingival fibroblasts measured after 3 h of culture and cell proliferation up to 14 days of culture did not show any statistically significant difference between the surfaces. The ECM proteins Collagen I (Coll), Fibronectin (FN) and Tenascin (TN) were progressively produced between 1 and 14 days of culture on both surfaces with a greater expression of Coll and FN on the surface R but without any statistically significant difference among the surfaces.

Conclusions: the preliminary results indicate that *in vitro* both the smooth and the osseotite surfaces show a favourable interaction with human gingival fibroblasts supporting cell proliferation and differentiation and suggest that the microtopography of a dual acid-etched surface may not modify *in vivo* the biological behaviour of human gingival fibroblasts.

EFFETTI DI TOPOGRAFIE SUPERFICIALI IN TITANIO SUL COMPORTAMENTO BIOLOGICO DI FIBROBLASTI UMANI DI GENGIVA

L. Postiglione¹, G. Di Spigna¹, R. Saviano²,
A.E. di Lauro², G. Rossi¹, L. Ramaglia²

Università degli Studi "Federico II", Napoli

¹ Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare "L. Califano"

² Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali

Introduzione: le bioprotesi in titanio sono ampiamente utilizzate per gli impianti dentari, ma gli effetti *in vivo* delle differenti caratteristiche di superficie nel modulare la risposta cellulare di fibroblasti umani di gengiva non sono ancora ben conosciuti. Le caratteristiche di superficie degli impianti dentari in titanio sembrano infatti modulare l'espressione fenotipica e l'attività metabolica delle suddette cellule in modo da guarire il tessuto perimplantare danneggiato.

Scopi: valutazione degli effetti *in vitro* della topografia superficiale di due differenti impianti in titanio, con una superficie liscia (S) ed una superficie rugosa (osseotite) (R), sul comportamento biologico di fibroblasti umani di gengiva. Sono state eseguite colture primarie *in vitro* di cellule di fibroblasti umani ottenute da biopsie di gengiva.

Metodi: sono stati eseguiti i seguenti saggi: adesione cellulare mediante saggio di incorporazione di ³H-timidina; proliferazione cellulare mediante studio della sintesi del DNA (incorporazione di ³H-timidina); valutazione quantitativa di tre componenti della matrice extracellulare (ECM), quali il Collagene I (Col I), la Fibronectina (FN) e la Tenascina (TN), mediante saggio immunoenzimatico (ELISA) *in situ*; valutazione quantitativa di FN e TN utilizzando la tecnica del Western blotting.

Risultati: i saggi di adesione dopo 3 ore e di proliferazione fino a 14 giorni non mostrano nessuna significativa differenza tra le due diverse superfici. Col I, FN e TN sono progressivamente prodotte tra 1° e 14° giorno di coltura su entrambe le superfici con una maggiore espressione di Col I e FN sulla superficie rugosa (R), ma senza mostrare una differenza statisticamente significativa tra le due diverse superfici.

Conclusioni: i risultati preliminari indicano che *in vitro* entrambe le superfici mostrano una favorevole interazione con i fibroblasti umani di gengiva promuovendo la proliferazione e la differenziazione cellulare e suggeriscono che anche la topografia della superficie rugosa più innovativa possa non modificare *in vivo* il comportamento biologico dei fibroblasti umani di gengiva.

LOSS OF BONE MINERAL DENSITY AND SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ARE COMPLICATIONS OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

A.M. Scarponi, R. Ria¹, F. Falzetti², M. Di Ianni², S. Ballanti², G. Fabbriani, C. Leli, M. Brozzetti, A. Tabilio², E. Mannarino

Internal Medicine and Angiology, University of Perugia

¹ *Internal Medicine and Clinical Oncology, University of Bari*

² *Hematology and Clinical Immunology, University of Perugia, Italy*

Loss of bone mass has been detected in patients after autologous bone marrow transplantation (ABMT). While this may result from several factors, including high-dose chemotherapy, administration of G-CSF, reinfusion of bone marrow cells and use of corticosteroids, it is possible that vitamin D deficiency and subsequent secondary hyperparathyroidism play a critical role in the loss of bone mass in patients following ABMT.

Aim of the study: to evaluate bone mineral density, bone remodelling markers (osteocalcin, urinary hydroxyproline) and serum PTH in patients undergoing ABMT for hematological disorders.

Materials and methods: 180 patients (98 males and 82 females) subjected to ABMT and 20 patients receiving chemotherapy only, all in complete remission, were included in this study. Changes in bone mineral density were monitored every six months for 10 years by dual-energy x-ray absorptiometry. Moreover, serum PTH, osteocalcin, 25OH-D and urinary hydroxyproline were measured in all patients. Patients, in which a decrease of bone mineral density was detected, received calcium and vitamin D.

Results: a significant decrease of vertebral bone mineral density ($p < 0.01$) was detected in ABMT patients compared to patients who received chemotherapy only. Moreover, serum PTH was significantly higher in ABMT patients compared to control patients and correlated with decrease of bone mineral density ($p < 0.005$), while serum levels of vitamin D were 17.2 ± 5 ng/dl. ABMT patients had also lower levels of osteocalcin ($p < 0.05$), while urinary hydroxyproline was higher compared to control patients ($p < 0.05$). ABMT patients who were treated with calcium and vitamin D showed normalization of bone remodelling indices, serum PTH and vitamin D levels, at two years of follow-up.

Discussion: loss of bone mass was significantly higher in patients after ABMT compared to patients treated with chemotherapy only. ABMT was associated with increased incidence of secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency.

PERDITA DI MASSA OSSEA ED IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO AUTOLOGO

A.M. Scarponi, R. Ria¹, F. Falzetti², M. Di Ianni², S. Ballanti², G. Fabbriani, C. Leli, M. Brozzetti, A. Tabilio², E. Mannarino

Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università degli Studi di Perugia

¹ *Medicina Interna ed Oncologia Clinica, Università degli Studi di Bari*

² *Ematologia ed Immunologia Clinica, Università degli Studi di Perugia*

Nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo autologo (TMO-A), la chemioterapia ad alte dosi, la somministrazione di G-CSF, la reinfusione di midollo e gli steroidi determinano un incremento acuto del riassorbimento osseo. Un ruolo importante nella perdita di massa ossea potrebbe essere imputato anche all'ipovitaminosi D ed al conseguente iperparatiroidismo secondario.

Scopo dello studio: valutare in soggetti sottoposti a TMA per malattie ematologiche la perdita di massa ossea, le variazioni dei *markers* del rimodellamento osseo (osteocalcina, desossipiridolina urinaria) e del PTH.

Materiali e metodi: sono stati arruolati 180 pazienti (98 maschi, 82 femmine) sottoposti a TMO-A e 20 pazienti trattati con sola chemioterapia (controlli) in remissione completa. I pazienti sono stati sottoposti a controllo semestrale della densità minerale ossea (DMO) per 10 anni a livello del rachide lombare e del radio sinistro, mediante densitometro a doppio raggio X, e dei livelli ematici di PTH, osteocalcina, 25OH-D e desossipiridolina urinaria. I pazienti con perdita di massa ossea documentata alla densitometria, tranne coloro affetti da mieloma multiplo, sono stati trattati con calcio e vitamina D.

Risultati: rispetto ai pazienti sottoposti a sola chemioterapia, il trapianto di midollo osseo ha comportato una perdita statisticamente significativa della DMO, in particolare a carico del distretto vertebrale ($p < 0,01$). I livelli ematici di PTH nei pazienti sottoposti a TMO-A sono risultati significativamente maggiori rispetto ai controlli, mentre il dosaggio della 25OH-D era di $17,2 \pm 5$ ng/dl. Nei pazienti sottoposti a TMO-A i livelli di osteocalcina sono risultati significativamente minori ($p < 0,05$) e l'escrezione urinaria di desossipiridolina è risultata aumentata rispetto ai controlli ($p < 0,05$). Inoltre l'incremento dei valori di PTH nei pazienti sottoposti a TMO-A correleva significativamente con il decremento della DMO ($p < 0,005$). I pazienti sottoposti a TMO-A, trattati con supplemento di calcio e vitamina D, mostravano normalizzazione degli indici di turnover osseo, del PTH e dei livelli di vitamina D al secondo anno di follow-up.

Conclusions: ABMT is associated secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency ultimately resulting in loss of bone mass. Supplementation with calcium and vitamin D could represent a valuable therapeutic approach to prevent loss of bone mass in patients undergoing ABMT.

Discussione: la perdita di massa ossea nei pazienti sottoposti a TMO-A risulta essere significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati mediante sola chemioterapia. I dati ematobiochimici e densitometrici dei pazienti sottoposti a TMO-A depongono per una maggiore incidenza di iperparatiroidismo secondario ad ipovitaminosi D.

Conclusioni: la perdita di massa ossea in pazienti sottoposti a TMO-A potrebbe essere in relazione all'iperparatiroidismo secondario ad ipovitaminosi D che si realizza. La supplementazione di calcio e vitamina D potrebbe rappresentare una profilassi della perdita di massa ossea nei pazienti da sottoporre a TMO-A.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ACTIVIN A SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOPOROSIS: A PRELIMINARY REPORT

C. Sferrazza¹, G. Di Fede², L. Incorvaia²,
G. Badalamenti², N. Gebbia², G.B. Rini¹, G. Leto²

University of Palermo, Palermo, Italy

¹ Department of Internal Medicine

² Department of Surgery and Oncology

Background: activin A is a multifunctional cytokine belonging to the transforming growth factor- β (TGF- β) family of growth factors. Recent studies have indicated that this growth factor appears to be also involved in bone remodelling processes associated to several physiological and pathological conditions. Therefore, we have undertaken some investigations to assess the role and the clinical significance of the circulating levels of Activin A in patients with primary osteoporosis.

Methods: activin A serum levels were determined by a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Activin A Assay kit, Serotec, Oxford Bio-Innovation LTD, UK) in 44 female patients with primary osteoporosis (pOP) and in 41 female healthy female subjects (HS). Data were correlated with a number of clinicobiological parameters of this disease.

Results: activin A concentrations were significantly higher in the serum of pOP patients (mean 0.57 ± 0.36 ng/ml) as compared to those determined in HS (0.36 ± 0.18 ng/ml) ($p = 0.0009$). Interestingly, in these patients the serum levels of this cytokine were significantly correlated with patients age ($r_s = 0.52$ $p = 0.007$) and years from menopause (YSM) ($r_s = 0.32$ $p = 0.05$) while they were inversely correlated with femoral T score ($r_s = -0.39$ $p = 0.037$ and femoral bone mineral density (BMD-F) ($r_s = -0.41$, $p = 0.038$) while no correlation was noted with lumbar spine bone mineral density (BMD-LS), C-telopeptide (CTX) and bone alkaline phosphatase (BPA) serum levels, calcium intake, fertility or menopausal status.

Conclusions: These preliminary data indicate that activin A may be involved in bone remodelling processes associated to pOP. Therefore, further studies are in progress to assess the clinical usefulness of this cytokine as a new possible independent marker in the diagnosis and therapeutic monitoring of this disease.

Supported by funds from Ministero Istruzione, Università e Ricerca (MIUR 60%) and Piano Sanitario Nazionale 2004, Ministero della Salute (Prof G.B. Rini).

SIGNIFICATO CLINICO DEI LIVELLI SIERICI DI ACTIVINA A IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI PRIMARIA: DATI PRELIMINARI

C. Sferrazza¹, G. Di Fede², L. Incorvaia²,
G. Badalamenti², N. Gebbia², G.B. Rini¹, G. Leto²

Università degli Studi di Palermo

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti

² Sezione di Oncologia, Dipartimento di Discipline Chirurgiche ed Oncologiche

Introduzione: l'activina A è una citochina multifunzionale appartenente alla famiglia dei fattori di crescita del transforming growth factor- β (TGF- β). Dati recenti suggeriscono che tale fattore di crescita sembra essere coinvolto nei processi di rimodellamento osseo associati a diversi processi fisiologici e patologici. Sulla base di tali osservazioni abbiamo condotto alcuni studi per chiarire il ruolo e il significato clinico dei livelli circolanti dell'activina A nelle pazienti con osteoporosi primitiva (pOP).

Metodi: lo studio è stato condotto su 44 pazienti con pOP e 41 soggetti normali di sesso femminile (gruppo controllo). Le concentrazioni sieriche di activina A sono state determinate con metodiche ELISA mediante un kit disponibile in commercio (Activin A Assay kit, Serotec, Oxford Bio-Innovation LTD, UK) e correlate con alcuni parametri clinici e biologici della pOP.

Risultati: i livelli sierici di activina A sono risultati significativamente più elevati ($p = 0,0009$) nelle pazienti con pOP ($0,57 \pm 0,36$ ng/ml) che nel gruppo di controllo ($0,36 \pm 0,18$ ng/ml). Inoltre, nelle pazienti con pOP si è potuta evidenziare una correlazione positiva tra concentrazioni sieriche di activina A ed età delle pazienti ($r_s = 0,52$, $p = 0,007$) e con gli anni dall'insorgenza della menopausa ($r_s = 0,32$ $p = 0,051$) e una correlazione inversa con la BMD femorale ($r_s = -0,41$, $p = 0,038$) e il T score femorale ($r_s = -0,39$, $p = 0,037$). D'altra parte, nessuna correlazione è stata notata tra activina A e telopeptide C-terminale (CTX), fosfatasi alcalina ossea (BPA), stato menopausale, periodo di fertilità e apporto di calcio.

Conclusioni: questi dati preliminari suggeriscono che l'activina A possa giocare un ruolo nei processi di rimodellamento osseo associati all'osteoporosi. Ulteriori studi sono in corso per stabilire l'utilità clinica di questa citochina come possibile marker indipendente per la diagnosi e il monitoraggio terapeutico delle pazienti con pOP.

Finanziato con fondi del MIUR (ex 60%) e Piano Sanitario Nazionale 2004, Ministero della Salute (Prof. G.B. Rini).

COLIA1 POLYMORPHISM AND BONE MASS IN AN ELDERLY POPULATION

F. Silva-Netto¹, E. Musacchio¹, E. Perissinotto⁵,
E. Manzato¹, G. Baggio³, S. Zambon⁴, M.C. Corti⁶,
G. Crepaldi², G. Realdi¹, L. Sartori¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Padova

² Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale
delle Ricerche (CNR), Padova

³ Unità Operativa di Medicina Generale,
Azienda Ospedaliera di Padova

⁴ Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

⁵ Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica,
Università di Padova

⁶ Direzione Sanitaria, Azienda ULSS n. 16, Padova

COLIA1 and *COLIA2* genes, codifying for type I collagen – the most abundant protein of skeletal tissue – are important candidate genes for the regulation of bone mineral density. It is known that mutations in the codifying region of these genes are associated with *Osteogenesis Imperfecta*. Moreover, the guanine to thymine polymorphism affecting a binding site for the transcription factor Sp1 in the first intron of *COLIA1*, has been reported to be associated with osteoporosis.

The aim of this study was to analyse the S/s polymorphism in the *COLIA1* gene in two different population of the Veneto Region of Italy (young adults and elderly subjects), to evaluate the distribution of the genotypes and verify its possible association with reduced bone mineral density.

We studied 1326 subjects: 1196 elderly (M:F, 2:3) 76.0 ± 7.3 yrs and 130 controls (M:F, 2:3) 29.0 ± 3.0 yrs. The elderly group was randomly selected from the population of the PRO.V.A., an epidemiological study on disability in the Veneto Region of Italy. All subjects underwent a quantitative ultrasound assessment at the heel. The elderly population was also tested for biochemical markers of mineral metabolism such as bALP, Xlaps, vitamin D, PTH and DHEA.

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leucocytes and subsequently amplified by PCR. The PCR product was then digested with the restriction enzyme *MluNI* and the resulting fragments were separated on 3% agarose gel, for the determination of the genotypes SS, Ss, ss.

The genotypes distribution in the young and the elderly populations was not significantly different. Analyzing the populations according to age and sex, no difference was detected.

A decrease of SOS values was found in the ss group compared to the SS in the elderly population. Z-score was decreased in the ss subjects, while the little number of ss subjects in the young population did not allow an adequate statistical analysis.

POLIMORFISMO DEL COLIA1 E MASSA OSSEA IN UNA POPOLAZIONE ANZIANA

F. Silva-Netto¹, E. Musacchio¹, E. Perissinotto⁵,
E. Manzato¹, G. Baggio³, S. Zambon⁴, M.C. Corti⁶,
G. Crepaldi², G. Realdi¹, L. Sartori¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Padova

² Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale
delle Ricerche (CNR), Padova

³ Unità Operativa di Medicina Generale,
Azienda Ospedaliera di Padova

⁴ Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

⁵ Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica,
Università degli Studi di Padova

⁶ Direzione Sanitaria, Azienda ULSS n. 16, Padova

I geni *COLIA1* e *COLIA2*, codificanti per il collagene tipo I, la proteina più abbondante del tessuto scheletrico, sono importanti candidati per la regolazione genetica della densità minerale ossea. È noto che mutazioni a livello della regione codificante di questi geni sono responsabili dell'*osteogenesis imperfecta*. Inoltre, il polimorfismo Ss, che determina la sostituzione di una guanina con una timina nella prima base del sito di legame per il fattore di trascrizione Sp1 nel primo introne del *COLIA1*, è risultato associato all'osteoporosi.

Scopo di questo lavoro è stata l'analisi del polimorfismo Ss all'interno del gene *COLIA1* in due distinte popolazioni della Regione Veneto (giovani adulti ed anziani), per valutarne le distribuzioni genotipiche e verificare se questo polimorfismo sia associato a ridotta densità minerale ossea.

Abbiamo studiato 1326 soggetti: 1196 anziani (M:F, 2:3) di 76.0 ± 7.3 anni d'età e 130 controlli giovani (M:F, 2:3) di 29.0 ± 3.0 anni d'età. La popolazione anziana era stata individuata in maniera randomizzata fra quella partecipante allo studio PRO.V.A., un'indagine epidemiologica sulla disabilità nella Regione Veneto. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una densitometria ossea ad ultrasuoni a livello calcaneare. Sulla popolazione anziana sono state inoltre effettuate alcune valutazioni biochimiche specifiche per il metabolismo scheletrico quali bALP, Xlaps, vitamina D, PTH e DHEA. Dal prelievo del sangue periferico è stato estratto il DNA genomico poi amplificato tramite PCR. I frammenti sono stati digeriti con l'enzima di restrizione *MluNI* e separati su gel di agarosio 3%, determinando quindi i genotipi SS, Ss, ss.

La distribuzione dei genotipi nelle popolazioni giovane e anziana non ha evidenziato differenze significative. Suddividendo le popolazioni per sesso e per età, non è stata riscontrata alcuna differenza di distribuzione all'interno delle singole popolazioni. È stata rilevata una diminuzione dei valori di SoS negli anziani ss rispetto agli SS. Lo Z-score medio diminuisce nei soggetti ss, mentre la scarsa numerosità di questo genotipo nei giovani non ha

When the elderly population was classified according to Z-score value cut offs (≤ -1 and > -1), the prevalence of ss subjects was higher in the more demineralized as compared to the less demineralized group (8% vs 4%).

The genotypes distribution in elderly with femoral fracture was not significantly different from that of the total population.

No significant difference was found in the distribution of genotypes with respect to the biochemical parameters, but for a slight decrease in vitamin D and a concomitant increase of PTH levels in the ss subjects.

These data suggest a possible correlation between reduced SOS values and the ss genotype.

consentito una analisi statistica adeguata. Suddividendo gli anziani in base ai valori densitometrici riferiti dello Z-score (≤ -1 e ≥ -1), abbiamo riscontrato una prevalenza del genotipo ss nei soggetti più demineralizzati rispetto a quelli meno demineralizzati (8% vs 4%).

La distribuzione dei genotipi negli anziani con frattura di femore non era significativamente diversa dal resto della popolazione. Per quanto riguarda i parametri bioumorali, non abbiamo trovato alcuna differenza significativa nella distribuzione dei genotipi, a parte una lieve diminuzione del 25-idrossicalciferolo ed un concomitante aumento del PTH nei soggetti ss.

Questi dati suggeriscono una possibile correlazione fra ridotti valori di SoS e il genotipo ss.

THE EFFECTS OF ESTROGEN RECEPTORS AND AROMATASE GENE POLYMORPHISMS ON BONE MINERAL DENSITY, LIPID PROFILE AND THE RESPONSE TO HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN POST-MENOPAUSAL WOMEN

S. Silvestri¹, A. Bloch Thomsen², A. Gozzini¹,
C. Christiansen², M.L. Brandi¹

¹ Department of Internal Medicine, University of Florence, Italy
² Centre for Clinical and Basic Research, CCBR, Ballerup, Denmark

Estrogen receptor alfa (ER α) genes' polymorphisms have been widely studied in the evaluation of several chronic disorders, such as breast cancer, Alzheimer's dementia, cardiovascular disease (CVD), and osteoporosis. However, results are often conflicting. Controversely limited information is available on the relation of ER β genotype with osteoporosis, with the body mass index and with ovarian dysfunction. The effect of ER β polymorphism on lipid profile as well as on the response to hormone replacement therapy (HRT) has never been investigated before. The aromatase is an enzyme that catalyzes the formation of estrogens from C19 steroids both in men and in women and its polymorphisms, together with the ones of the ER alfa, have been associated with low BMD in postmenopausal women. The purpose of our study was to evaluate the influence of ER α , ER β and aromatase genes' polymorphisms on both lipid profile and BMD in a population of healthy postmenopausal women. Additionally in a subpopulation who completed one year treatment with HRT, the potential influence of ERs and aromatase genotypes on the response to HRT was evaluated. Segregation analysis of two polymorphisms in the ER α gene (PvuII and XbaI) and one polymorphism in the ER β gene (AluI) as well as the TTTA repeats of the aromatase gene with bone mineral density at the lumbar spine and forearm and with lipid profile was performed in 1098 women. In a subpopulation of 280 women who completed 1 year of treatment with HRT, the response of both bone phenotype and lipid profile to treatment was compared with genotypes.

Results: baseline BMD, incidence of spinal fractures and response to HRT did not significantly relate to ER α gene polymorphisms as well as to aromatase gene polymorphism, while a borderline difference in baseline vertebral BMD with the ER β gene polymorphism was found ($p = 0.07$). Additionally, the ER β gene polymorphism was significantly associated with the response in total cholesterol during treatment with HRT after 1 year ($p = 0.05$).

Conclusions: in a Caucasian population of postmenopausal women, no association between ER α and aromatase gene polymorphisms was found with bone mineral density and lipid profile at baseline as well as with their response to one year hormone replacement therapy. Conversely, the ER β genotype appeared to segregate with bone loss and lipid profile in response to hormone replacement treatment.

L'EFFETTO DEI POLIMORFISMI DEI RECETTORI ESTROGENICI E DEL GENE DELLA AROMATASI SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA, SUL PROFILO LIPIDICO E SULLA RISPOSTA TERAPEUTICA ALLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN DONNE IN POSTMENOPAUSA

S. Silvestri¹, A. Bloch Thomsen², A. Gozzini¹,
C. Christiansen², M.L. Brandi¹

¹ Università degli Studi di Firenze,
Dipartimento di Medicina Interna
² Centre for Clinical and Basic Research,
CCBR, Ballerup, Danimarca

I polimorfismi del recettore estrogenico alfa (ER α) sono stati ampiamente studiati nella patogenesi di molteplici patologie croniche quali il carcinoma mammario, l'Alzheimer, le malattie cardiovascolari e la osteoporosi. I risultati di tali studi sono stati spesso contrastanti. Al contrario gli studi sul recettore estrogenico beta (ER β) sono limitati e sono stati condotti sulla sua associazione con l'osteoporosi, l'indice di massa corporea e la disfunzione ovarica. L'effetto di ER β sul profilo lipidico e sulla risposta alla terapia sostitutiva non ci risulta essere mai stato investigato prima.

L'aromatasi è l'enzima che catalizza la conversione degli steroidi C19 in estrogeni sia nell'uomo sia nella donna e i suoi polimorfismi, insieme a quelli dei recettori estrogenici, sono stati associati a bassa BMD in donne in epoca postmenopausale.

L'obiettivo di questo studio è di valutare l'influenza dei polimorfismi di ER α , ER β e dell'aromatasi sia sul profilo lipidico sia sulla BMD in una popolazione di donne sane in epoca postmenopausale. Inoltre, in un sottogruppo di donne trattate con terapia ormonale sostitutiva per almeno un anno è stato analizzato l'effetto di tali polimorfismi sulla risposta terapeutica.

Risultati: la BMD a livello basale, l'incidenza di fratture vertebrali e la risposta alla terapia ormonale sostitutiva non correlano in modo significativo con i polimorfismi di ER α e dell'aromatasi, mentre una differenza ai limiti della significatività è stata dimostrata tra la BMD vertebrale basale ed i polimorfismi di ER β ($p = 0,07$). Il polimorfismo di ER β è risultato significativamente associato alla risposta terapeutica alla terapia ormonale sostitutiva in termini di riduzione del colesterolo totale dopo un anno di trattamento ($p = 0,05$).

Conclusione: in una popolazione caucasica di donne in epoca postmenopausale non è stata dimostrata alcuna correlazione tra i polimorfismi di ER α e della aromatasi e la BMD o il profilo lipidico basale né con la risposta terapeutica dopo un anno di trattamento con terapia ormonale sostitutiva. Al contrario il genotipo di ER β si è dimostrato segregare con la perdita di massa ossea ed il profilo lipidico in risposta alla terapia ormonale sostitutiva.

DEXA AND QUS IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

C. Tani, C. Neri, M. Mazzantini, A. Delle Sedie, M. Mosca, S. Bombardieri, O. Di Munno

U.O. Reumatologia, A.U.O. Pisana, Pisa

Introduction: patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) have an increased risk of osteoporosis (OP) and fractures. Long-term glucocorticoid (GC), sunshine avoiding, immunosuppressive and anticoagulant therapies, endocrine imbalance, reduced motility and systemic effect of pro-inflammatory cytokines are the factors potentially affecting bone mass. Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard in evaluating bone loss. In the recent years quantitative ultrasounds (QUS) measurement at the calcaneus have found widespread use in the assessment of bone status in OP because of lower cost and lack of ionizing radiation. However their use in Rheumatic Diseases is scarcely documented.

Objectives: to evaluate bone mineral density (BMD) and OP in a cohort of premenopausal SLE patients with DXA (Hologic QDR 4500) and QUS (Achilles Express Lunar), to compare the results and to establish correlations with clinical and therapeutic variables.

Patients and methods: 82 premenopausal SLE patients underwent DXA examination and 36 of these also QUS. For DXA, OP and osteopenia were classified according to the WHO criteria (OP: T score below -2.5 SD; osteopenia: T-score between -2.5 and -1). For QUS we considered the normal range of the Stiffness Index (SI) value according to the "Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis" (ESOPO) performed on 11011 Italian women (OP: $SI \leq 65$; Osteopenia SI between 65 and 86; normality $SI \geq 86$). The clinical variables evaluated were: disease duration, renal involvement, cumulative damage index (SLICC/ACR) excluding OP, cumulative dose of GC, pregnancy, PTH and Vit. D serum levels.

Results: the mean age was 34 ± 6 years (range 15-52) and the mean disease duration was 9.5 ± 5.9 years (range 0.5-24). Mean cumulative GC dose was 4 g (range 0.5-24); 70 patients (85.3%) were under chronic GC at the time of evaluation. Only one patient had had a clinical fracture. DXA mean T-score was at the femoral neck (FN) -0.9 ± 0.1 (range $-3.1/+2.7$) and at the lumbar spine (LS) -1.05 ± 1.05 (range $-3.1/+1.8$); the mean Z-score was at FN -0.81 ± 1 (range $-3.1/+1.7$) and at the LS -0.8 ± 1 (range $-3.1/+1.9$). 12 patients (14.6%) had OP and 33 (40.2%) had osteopenia.

With QUS mean SI value resulted 87.3 ± 17.6 (range 51-121) and 6 patients (16.6%) had OP and 9 (25%) os-

VALUTAZIONE DELLA MASSA OSSEA TRAMITE DEXA E QUS IN PAZIENTI IN PREMENOPAUSA AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

C. Tani, C. Neri, M. Mazzantini, A. Delle Sedie, M. Mosca, S. Bombardieri, O. Di Munno

U.O. Reumatologia, A.U.O. Pisana, Pisa

Introduzione: le pazienti affette da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presentano un elevato rischio di sviluppare osteoporosi (OP) e fratture. È noto che la terapia prolungata con glucocorticoidi (GC), anticoagulanti, immunosoppressori, la ridotta esposizione al sole, alterazioni endocrine, la ridotta mobilità e gli effetti sistemici delle citochine pro-infiammatorie sono fattori che possono modificare la massa ossea. La densitometria ossea a raggi X (DXA) è considerata il gold standard per la valutazione della densità minerale ossea (BMD). Recentemente anche il densitometro ad ultrasuoni (QUS) ha trovato impiego offrendo i vantaggi di un risparmio di costi e dell'assenza di radiazioni ionizzanti. Al momento l'applicazione di tale metodica per la valutazione della densità ossea in pazienti con malattie reumatiche è scarsamente documentata.

Oggetto: valutazione della BMD e della prevalenza dell'OP in pazienti affette da LES mediante DXA (Hologic QDR 4500) e QUS (Achilles Express Lunar); confronto dei risultati e studio delle correlazioni con variabili cliniche e terapeutiche.

Pazienti e metodi: sono state arruolate 82 pazienti in premenopausa affette da LES (criteri ACR). La BMD è stata valutata con metodica DXA ed in un sottogruppo di 36 pazienti anche con metodica QUS. Per la metodica DXA i valori densitometrici sono stati interpretati in base ai criteri WHO (OP: T-score -2,5 DS; osteopenia: T-score tra -1 e -2,5). I risultati ottenuti con la tecnica QUS – Stiffness Index (SI) – sono stati valutati in accordo con l'Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis (ESOPO), effettuato su 11.011 donne italiane, in cui si definisce OP uno $SI \leq 65$ e osteopenia un valore tra 65 e 86. Sono state valutate le seguenti variabili cliniche: durata di malattia, indice cumulativo di danno (SLICC/ACR, non tenendo in considerazione l'item OP), dose cumulativa e dose media di GC, gravidanza, livelli sierici di PTH e vitamina D.

Risultati: l'età media della popolazione in esame è risultata 34 ± 6 anni (range 15-52) e la durata media di malattia $9,5 \pm 5,9$ anni (range 0,5-24). La dose media cumulativa di GC assunti è risultata 4 g (range 0,5-24); 70 pazienti stavano assumendo GC al momento dell'analisi (85,3%). Una sola paziente presentava fratture cliniche. Con DXA il T-score medio è risultato $-1,05 \pm 1,05$ (range $-3,1/+1,8$) a livello della colonna lombare (LS) ed a livello del collo del femore (FN) $-0,9 \pm 0,1$ (range

teopenia. FN and SI T-score were significantly correlated ($p = 0.004$) whereas LS T-score and SI T-score did not ($p = 0.06$). Mean serum PTH level was 48.1 ng/ml (range 1.9-53.9), 25 OH Vit. D 19.4 ng/ml (range 1.2-53.9) and 1.25 OH Vit. D 43.2 ng/ml (range 1.9-125). Twenty patients (24%) had Vit. D deficiency (i.e. 25 OH Vit. D < 12 ng/ml). DXA and QUS results were significantly correlated with cumulative GC dosage and the mean disease duration ($p < 0.0001$).

Conclusion: premenopausal SLE patients have a high frequency of OP and osteopenia; a significant correlation between DXA at FN and QUS was found; Vit. D deficiency was observed in a significant proportion of the patients.

-3,1/+2,7); lo Z-score medio è risultato $-0,8 \pm 1$ (range -3,1/+1,9) e quello FN $-0,81 \pm 1,0$ (range -2,7/+2,7). Dodici pazienti (14,6%) sono risultate osteoporotiche e 33 (40,2%) osteopeniche. Secondo la metodica QUS il valore medio dello SI è risultato $87,3 \pm 17,6$ (range 51-121); con tale metodica 6 pazienti (16,6%) sono risultate osteoporotiche, 9 (25%) osteopeniche e le restanti 21 con valori nella norma. FN e SI T-score sono risultati significativamente correlati ($p = 0,004$); al contrario, LS e SI T-score non sembrano correlare in modo significativo ($p = 0,06$). I valori medi di PTH sono risultati 48,1 ng/ml (range 10,9-211), quelli di 25OH Vit. D 19,4 ng/ml (range 1,2-53,9) e quelli di 1,25OH Vit. D 43,2 ng/ml (range 1,9-125). Venti pazienti (24%) presentavano ipovitaminosi D (intesa come 25 OH Vit. D < 12 ng/ml). I valori di T-score ottenuti con DXA e i valori T-score con QUS correlano con la dose cumulativa di GC e con la durata di malattia ($p < 0,0001$).

Conclusioni: nelle pazienti in premenopausa con LES è stata rilevata una elevata frequenza di OP e osteopenia; esiste una significativa correlazione tra DXA femorale e QUS; infine è stata riscontrata una elevata incidenza di ipovitaminosi D.

BONE MASS IN LONG-TERM SURVIVORS AFTER ALLOGENEIC OR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

L. Tauchmanovà, A. Rusciano, M.C. Savanelli, M. Galdiero, G. De Rosa, V. Ramundo, G. Lombardi, B. Rotoli, A. Colao, C. Selleri

Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, Division of Hematology, Federico II University of Naples

Background: bone loss is an important long-term complication of both solid organ and stem cell transplantation (SCT). SCT is associated with specific features of bone damage that are related to the type of patients, underlying diseases, pre-transplant treatments and general health conditions after transplant. It was reported that bone loss is more severe and prolonged after allogeneic SCT (allo-SCT) than after autologous (auto-) SCT. Indeed, scarce data are available for long-term survivors.

Material and methods: we evaluated BMD, serum calcium, Vitamin D, endocrine parameters and cytokine levels in a group of 200 patients (100 allo- and 100 auto-transplanted: 86F and 114M, time from transplant, 33 ± 18 mos). BMD was measured at the lumbar spine and femoral neck by DEXA technique and repeated after 12 months in 78 patients. Both groups were similar for F/M ratio, body mass index, time elapsed from SCT and duration of amenorrhea in women. Auto-SCT patients were older than those allo-transplanted (39 ± 12 vs. 32 ± 12 yrs, $p < 0.01$). Amenorrhea duration, corticosteroid and cyclosporin A (CsA) dose and duration of treatment, and the presence of acute or chronic graft-vs-host disease (cGVHD) in the allogeneic setting were evaluated as possible risk factors for bone loss. DHEAS and IGF-I were considered, too. All patients received vitamin D (400 UI daily) and calcium (500 mg daily) during the whole observation period.

Results: both lumbar and femoral BMD were significantly lower in allo- than in auto- transplanted patients both at lumbar spine (-1.14 ± 1.33 vs. -0.39 ± 1.5 SD, $p < 0.0001$) and femoral neck (-0.75 ± 1.19 vs. -0.26 ± 1.4 SD, $p = 0.008$). DHEAS and IGF-I levels were lower ($p < 0.05$), while INF- γ and TNF- α were significantly higher after allo-SCT than after auto-SCT ($p < 0.05$). No significant difference was found in BMD values regarding chronic GVHD occurrence when any vs no cGVHD were considered, while lumbar BMD resulted significantly lower in patients with extensive cGVHD compared to those not affected by any cGVHD ($p < 0.05$). Prolonged administration of CsA (> 200 days) and steroids (> 215 days) was associated with lower BMD at lumbar spine ($p = 0.05$, both). Length of amenorrhea correlated with lumbar BMD ($r = -0.42$, $p = 0.03$). Age at SCT correlated in-

MASSA OSSEA NEI PAZIENTI LUNGO SOPRAVVIVENTI DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO O AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI

L. Tauchmanovà, A. Rusciano, M.C. Savanelli, M. Galdiero, G. De Rosa, V. Ramundo, G. Lombardi, B. Rotoli, A. Colao, C. Selleri

Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Divisione di Ematologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

Background: la perdita di massa ossea è una importante complicanza sia dopo trapianti di organi solidi che di cellule staminali (TCS). Il danno osseo in seguito a TCS è caratterizzato da un quadro che è legato al tipo di paziente, alle patologie sottostanti, ai trattamenti pre-trapianto e alle condizioni di salute generale. È stato descritto che la perdita ossea è maggiore dopo TCS allogeneico (allo-TCS) che dopo TCS autologo (auto-TCS). Comunque, scarsi dati esistono nei pazienti lungo sopravvivenza dopo TCS.

Materiali e metodi: abbiamo valutato la BMD, il calcio sierico, la vitamina D, parametri endocrini e livelli di citochine in un gruppo di 200 pazienti (100 allo- e 100 auto-trapiantati: 86 F e 114 M; tempo dal trapianto 33 ± 18 mesi). La BMD è stata misurata sulla colonna lombare e sul collo femorale con la tecnica DEXA e ripetuta dopo 12 mesi in 78 pazienti. Entrambi i gruppi erano simili per rapporto F/M, BMI, tempo trascorso dal TCS e durata dell'amenorrea. I pazienti con auto-TCS erano più vecchi di quelli allo-trapiantati (39 ± 12 vs 32 ± 12 anni, $p < 0,01$). La durata dell'amenorrea, la dose e la durata del trattamento corticosteroideo e con ciclosporina A (CsA) e la presenza di graft-versus-host disease acuta o cronica (cGVHD) nei pazienti allo-trapiantati sono state considerate possibili fattori di rischio per la perdita di massa ossea. Abbiamo dosato anche i livelli di DHEAS e l'IGF-I. Tutti i pazienti hanno ricevuto vitamina D (400 UI al giorno) e calcio (500 mg al giorno) durante l'intero periodo di osservazione.

Risultati: la BMD sia lombare che femorale era ridotta nei pazienti dopo allo-TCS rispetto ad auto-TCS (Z-score: $-1,14 \pm 1,33$ vs $-0,39 \pm 1,5$ DS, $p < 0,0001$ e $-0,75 \pm 1,19$ vs $-0,26 \pm 1,4$ DS, $p = 0,008$, rispettivamente). I livelli di DHEAS e IGF-I erano più bassi ($p < 0,05$) mentre INF- γ e TNF- α erano più alti dopo allo-TCS che dopo auto-TCS ($p < 0,05$). I valori di BMD erano simili tra i pazienti senza e con GVHD, quando abbiamo considerato qualsiasi grado della cGVHD, mentre la BMD lombare risultava inferiore nei pazienti con cGVHD estesa, paragonati a quelli non affetti ($p < 0,05$). L'uso prolungato di CsA (> 200 gg) e di steroidi (> 215 gg) è stato associato con più bassa BMD sulla colonna lombare ($p = 0,05$). La durata dell'amenorrea correlava con la BMD lombare (r

versely with lumbar BMD in the autologous setting ($r = -0.6$, $p < 0.01$). Serum 25(OH)D concentrations were within the normal range, but were lower in the allogeneic than autologous setting ($p < 0.05$), suggesting a need of larger doses of this vitamin after allo-SCT, likely due to reduced gastrointestinal absorption. The average 12-month lumbar and femoral BMD decrease was 3.5% and 3.9%, respectively after SCT, while a mild improvement was observed in the autologous setting (+1.9 and +1.3%, respectively, NS). The amount of BMD decrease after allo-SCT was correlated with the presence of cGVHD, ongoing immuno-suppressive treatments, and amenorrhea duration ($p < 0.05$). The amount of femoral BMD decrease was directly related to TNF- α levels, and inversely correlated to the levels of DHEAS and IGF-F.

Conclusions: our findings confirm that bone damage persists in long-term survivors to allo-SCT, while it improves in the autologous setting. Greater and persistent BMD decrease after allo-SCT has a multifactorial origin and is at least partly related to the major degree of derangement of the immune system, which is in turn directly related to the transplant procedure. However, it is difficult to separate the systemic effects of the immune system deregulation from the effects of immunosuppressive treatments. Long-term survivors after allo-SCT who continue to lose bone mass require prolonged monitoring for their bone status.

= -0,42, $p = 0,03$). L'età al TCS correlava inversamente con la BMD lombare dopo auto-TCS ($r = -0,6$, $p < 0,01$). Le concentrazioni sieriche di 25(OH) Vit. D erano nella norma, ma risultavano più basse dopo allo- rispetto ad auto-TCS ($p < 0,05$), suggerendo la necessità di dosi maggiori dopo allo-TCS, probabilmente a causa di una maggiore riduzione dell'assorbimento gastrointestinale. La riduzione annua della BMD è stata del 3,5% in sede lombare e del 3,9% sul femore dopo allo-TCS, mentre un lieve ma non significativo miglioramento è stato riscontrato negli autotrapiantati (+1,9 e +1,3%). Il grado di riduzione della BMD dopo allo-TCS era significativamente correlato con la presenza di cGVHD, con i trattamenti immunosoppressivi in atto e con la durata dell'amenorrea ($p < 0,05$). La riduzione della BMD femorale era correlata ai livelli di TNF- α , ed inversamente ai livelli di DHEAS e di IGF-I.

Conclusioni: il nostro studio conferma che il danno osseo è persistente nei pazienti dopo allo-TCS, mentre questo migliora dopo auto-TCS. Il danno osseo dopo allo-TCS ha un'origine multifattoriale ed è almeno in parte correlato al maggior grado di alterazione del sistema immunitario, e questo è direttamente correlato al tipo di trapianto. Comunque, è difficile separare gli effetti sistemici della disregolazione del sistema immunitario dagli effetti dei trattamenti immunosoppressivi. I pazienti lungo sopravvissuti dopo allo-TCS che continuano a perdere massa ossea richiedono un monitoraggio protratto.

TERIPARATIDE INCREASES SERUM FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 IN OSTEOPOROTIC WOMEN

F. Valleggi, G. Martini, S. Gonnelli, L. Gennari, S. Salvadori, C. Caffarelli, B. Franci, M.S. Campagna, A. Avanzati, D. Merlotti, V. De Paola, R. Nuti

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

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a newly identified phosphaturic factor which also inhibits vitamin D 1- α -hydroxylase activity. While the importance of FGF-23 is established in phosphate-wasting disorders, little is known about the mechanism regulating its circulating level and particularly about the correlation with serum parathyroid hormone (PTH). Clinical studies have presented positive correlations between parathyroid function and serum FGF-23 levels in dialysis patients, while discordant data are reported in primary hyperparathyroidism.

The aims of this study was to evaluate the effect of teriparatide administration (20 μ g/die for six months) on serum FGF-23 levels and the relationships of this factor with the variables of calcium metabolism. We enrolled twenty-one women with one or more vertebral fractures and a T-score at densitometric examination of lumbar spine or proximal femur lower than -2.5. Patients on treatment were included in the study after a three months wash-out period. As control group, we studied fifteen age-matched women without osteoporotic fractures. A blood sample was drawn from each patient at baseline and after two, four and six months from the beginning of teriparatide administration. Serum FGF-23 was assessed using ELISA [Human FGF-23 (C-term) ELISA Kit, Immunotopics, San Clemente, CA]. At baseline, serum FGF-23 values did not differ from those of control group: mean value 26.1 RU/mL (range 3-90 RU/mL) vs. 23.3 RU/mL (range 5-105 RU/mL), respectively. Moreover no correlations were found between FGF-23 and serum calcium, phosphorus, PTH, 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and markers of bone turnover.

Patients on treatment showed a significant increase in both formation and resorption markers as bone alkaline phosphatase, osteocalcin, propeptide of type-I collagen and C-telopeptide of type-I collagen. Serum FGF-23 increased significantly after two months of treatment and peaked at six months (mean value 63.3 RU/mL, range 10-257 RU/mL). Serum 1,25-dihydroxyvitamin D, serum calcium, serum and urinary phosphorus did not change significantly, though they showed a tendency to increase. The response of FGF-23 to teriparatide resulted independent of basal values of 25-hydroxyvitamin D and serum PTH.

LA TERAPIA CON TERIPARATIDE DETERMINA UN AUMENTO DI FGF-23 NELLE DONNE OSTEOPOROTICHE

F. Valleggi, G. Martini, S. Gonnelli, L. Gennari, S. Salvadori, C. Caffarelli, B. Franci, M.S. Campagna, A. Avanzati, D. Merlotti, V. De Paola, R. Nuti

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

Il fattore di crescita 23 (FGF-23) è un fattore fosfaturico recentemente identificato che oltre al suo effetto sull'eliminazione urinaria di fosforo inibisce anche l'attività dell'enzima vitamina D 1- α -idrossilasi. Mentre l'importanza del FGF-23 nelle malattie da deplezione del fosfato è ben riconosciuta, restano ancora poco conosciuti i meccanismi che ne regolano la produzione ed i livelli circolanti nei soggetti normali così come le sue possibili correlazioni con l'ormone paratiroideo sierico (PTH). Studi clinici preliminari hanno dimostrato una positiva correlazione tra la funzione paratiroidea e i livelli sierici di FGF-23 nei pazienti dializzati, mentre sono stati riportati dati discordanti per quel che riguarda l'iperparatiroidismo primario.

In questo studio abbiamo valutato l'effetto della somministrazione di teriparatide (20 μ g/die per 6 mesi) sui livelli sierici di FGF-23 e la relazione tra questo fattore ed alcuni parametri del metabolismo fosfo-calcico. Per tale scopo, abbiamo selezionato 21 donne con una o più fratture vertebrali e con un T-score densitometrico a livello della colonna e/o del femore prossimale inferiore a -2,5. Tali pazienti sono state reclutate dopo un periodo di tre mesi di wash-out da precedenti trattamenti. Come gruppo controllo, abbiamo selezionato 15 donne di pari età, con valori di T-score superiori a -2,5 e senza fratture osteoporotiche. I campioni di sangue sono stati prelevati per ogni paziente al tempo 0 e dopo 2, 4 e 6 mesi dalla prima somministrazione di teriparatide. I livelli sierici di FGF-23 sono stati misurati tramite tecnica ELISA [Human FGF-23 (C-term) ELISA Kit, Immunotopics, San Clemente, CA]. Al tempo 0, i valori di FGF-23 dei pazienti osteoporotici non differivano significativamente da quelli del gruppo controllo: valore medio 26,1 RU/mL (range 3-90 RU/mL) vs. 23,3 RU/mL (range 5-105 RU/mL), rispettivamente. Inoltre non sono emerse significative correlazioni tra valori di FGF-23 ed i livelli sierici di calcio, fosforo, PTH, 1,25-diidrossivitamina D, 25-idrossivitamina D e markers del turnover osseo.

I pazienti trattati con teriparatide hanno mostrato un significativo aumento sia dei markers di formazione che di quelli di assorbimento osseo, come la fosfatasi alcalina ossea, l'osteocalcina, il propeptide ed il telopeptide c-terminale del collagene di tipo I. I livelli di FGF-23 risultavano significativamente aumentati dopo due mesi dal trattamento e si riducevano drasticamente dopo 6 mesi

In conclusion these observations suggest that teriparatide increases circulating FGF-23 directly without the mediation of serum calcium, phosphorus and 1,25-dihydroxyvitamin D. The clinical meaning of this observation is unclear and needs further investigation.

(valore medio 63,3 RU/mL, range 10-257 RU/mL). Sia i livelli di 1,25-diidrossivitamina D e calcio plasmatici che i livelli sierici ed urinari di fosforo non cambiavano significativamente dopo la terapia, benché abbiano dimostrato una tendenza ad aumentare. La risposta terapeutica del FGF-23 al teriparatide è risultata indipendente dal valore basale della 25-idrossivitamina D e del PTH sierico.

In conclusione questi dati sperimentali suggeriscono che la terapia con teriparatide aumenta in modo diretto i livelli circolanti di FGF-23 senza la mediazione del calcio sierico, del fosforo sierico e della 1,25-diidrossivitamina D. La significatività clinica di questi dati non è ancora chiara e necessita di ulteriori indagini.

CIRCULATING OPG, RANKL, AND CATHEPSIN K LEVELS BEFORE AND AFTER INTRAVENOUS BISPHOSPHONATE TREATMENT IN PAGET'S DISEASE OF BONE

F. Valleggi, L. Gennari, G. Martini, D. Merlotti, V. De Paola, S. Salvadori, A. Avanzati, B. Franci, S. Campagna, R. Nuti

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

Paget's disease of bone (PDB), is a focal disorder of bone remodelling characterized by increased osteoclast-mediated bone resorption. Even though increasing evidence indicates enhanced NF κ B signalling as a common mechanism involved in PDB and other related disorders, few studies investigated circulating osteoprotegerin (OPG) and receptor of activator of nuclear factor κ B-ligand (RANKL) levels in PDB patients.

In this study we evaluated circulating OPG, RANKL, and cathepsin K (CK, the most abundantly synthesized protein of the active, resorbing osteoclast, involved in the degradation of organic bone matrix) in 60 patients with active PDB before and after intravenous bisphosphonate treatment (30 mg infusion of pamidronate over a 2-hours period for 2 consecutive days every 3 months). Response to treatment was defined as normalization of alkaline phosphatase (ALP) levels or a reduction of at least 75% in total ALP excess.

OPG, RANKL and CK were markedly elevated in PDB patients with respect to control groups (healthy or osteoporotic postmenopausal women and elderly men) and were positively associated with bone turnover markers. In particular, baseline CK positively correlated with sCTX ($r = 0.44$, $p < 0.01$) but not with total and bone specific ALP. Higher levels of OPG, RANKL and CK were observed in polyostotic than monostotic PDB cases.

The ratio between RANKL and OPG was more than 3-fold higher in PDB patients than in controls. Interestingly, in the group of patients treated with pamidronate, we found an increase in OPG levels which become statistically significant after 3 and 6 months from treatment. A trend toward a decrease in RANKL after treatment was also observed.

The RANKL/OPG ratio was significantly reduced after 3 and 6 months of therapy. Statistically significant reductions of CK levels were also observed at 3, 30, 90 and 180 days. Conversely, in patients classified as non-responders, OPG and RANKL levels after pamidronate infusion did not significantly differ with respect to pre-treatment values and a progressive increase in circulating CK was also observed from 90 to 180 days.

These data suggest that measurement of serum CK, OPG, and (to a lesser extent) RANKL could be a valuable parameter in the evaluation of subjects with PDB

LIVELLI CIRCOLANTI DI OPG, RANKL E CATEPSINA K PRIMA E DOPO IL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI ENDOVENA NELLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

F. Valleggi, L. Gennari, G. Martini, D. Merlotti, V. De Paola, S. Salvadori, A. Avanzati, B. Franci, S. Campagna, R. Nuti

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

L'osteodistrofia di Paget (PDB) è un disordine focale del rimodellamento osseo caratterizzato da un aumento del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Sebbene sia stato descritto un aumento della cascata del segnale di NF- κ B come uno dei più comuni meccanismi alla base della malattia ossea di Paget e di altre patologie osteometaboliche, esistono attualmente pochi dati riguardanti i livelli circolanti di osteoprotegerina (OPG) e del recettore dell'attivatore del ligando del fattore nucleare κ B (RANKL) nei pazienti affetti da PDB.

In questo studio abbiamo valutato i livelli circolanti di OPG, RANKL e catepsina K (CK, la più abbondante proteina sintetizzata dagli osteoclasti attivi in fase di riassorbimento e coinvolta nella degradazione della matrice ossea organica), in 60 pazienti con PDB in fase attiva prima e dopo il trattamento con bisfosfonati endovena (infusioni di 30 mg di pamidronato per un periodo di 2 ore per 2 giorni consecutivi ogni 3 mesi). La risposta al trattamento è data dalla normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina totale (ALP) o dalla riduzione del suo eccesso del 75%.

OPG, RANKL e CK sono risultati marcatamente elevati nei pazienti affetti da PDB rispetto al gruppo controllo (donne sane o donne osteoporotiche in postmenopausa e uomini anziani) e sono risultati positivamente associati con i markers del turnover osseo. In particolare, i livelli basali di CK correlavano positivamente con i crosslaps sierici (sCTX) ($r = 0,44$, $p < 0,01$), ma non con la ALP totale e l'isoenzima osseo. Livelli più elevati di OPG, RANKL e CK sono stati riscontrati nei pazienti affetti dalla forma poliostotica rispetto a quelli affetti dalla forma monostotica.

Il rapporto tra RANKL e OPG è risultato tre volte superiore nei pazienti affetti da PDB rispetto ai controlli. In particolar modo nel gruppo di pazienti trattati con pamidronato abbiamo riscontrato un incremento del livello di OPG che diventa statisticamente significativo dopo 3 e 6 mesi dal trattamento. Inoltre, abbiamo osservato un trend di riduzione dei livelli di RANKL dopo il trattamento. Il rapporto RANKL/OPG è risultato significativamente ridotto dopo 3 e 6 mesi dalla terapia. Inoltre abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa dei livelli di CK a 3, 30, 90 e 180 giorni. Viceversa, nei pazienti classificati come non-responders, i livelli di OPG e

and particularly in predicting the recurrence in disease activity after treatment. Moreover, the positive effect of aminobisphosphonates in the treatment of PDB may be due to either direct or indirect suppression of NFκB-induced bone resorption through decreased osteoclast activity and increased OPG production.

RANKL dopo l'infusione di pamidronato non differivano significativamente rispetto ai valori pre-trattamento e inoltre è stata osservata una progressiva riduzione della CK circolante dai 90 ai 180 giorni.

Questi risultati suggeriscono che le misurazioni dei livelli sierici di CK, OPG e in minor misura di RANKL potrebbero costituire dei parametri utili nella valutazione dei soggetti con PDB ed in particolare nel prevedere la ripresa della malattia dopo il trattamento. Inoltre, l'effetto positivo degli aminobisfosfonati nel trattamento della malattia ossea di Paget potrebbe essere dovuto sia alla soppressione diretta che indiretta del riassorbimento osseo NFκB-indotto, tramite un effetto diretto sull'attività osteoclastica ed aumentata produzione di OPG.

OSTEOPOROSIS AND NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS: PATHOGENETIC ROLE OF A LOW DIETARY CALCIUM INTAKE

M. Varenna¹, L. Binelli¹, A.M.P. Lurati², D. Mazzocchi¹, L. Sinigaglia¹

¹ Department and Chair of Rheumatology "Gaetano Pini" Institute, Milan, Italy

² Rheumatologic Unit, Hospital of Magenta, Milan, Italy

The relationship between non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and bone metabolism are controversial because of some variables also linked to diabetes itself, such as an increased body weight, disease duration, diabetes-related medication use and the level of glycemic control. Recently, some studies reported that low dietary calcium intake is an independent risk factor for NIDDM. The aim of this study was to investigate the relationship between NIDDM, Osteoporosis (OP) and fracture risk and the pathogenetic role of a low dietary calcium intake. We enrolled 152 consecutive postmenopausal women affected by NIDDM without diabetic complications and all treated with oral hypoglycaemic medications. They did not report other diseases or drug consumption known to affect bone metabolism. As a control group we selected 2280 healthy postmenopausal women at their first densitometric measurement, matched for age and age of menopause. Univariate analysis showed that diabetic women had a lower calcium intake and a greater prevalence of insufficient dietary calcium intake (< 400 mg/day; 40.8% vs. 26.1%; $p < 0.0001$). Consistently with Literature data, no difference in lumbar BMD (L₂-L₄; Hologic QDR 4500) was found between diabetic women and control group, but a greater prevalence of subjects reporting low trauma fractures occurring after menopause was found in diabetic subjects (17.1% vs. 6.8%; $p < 0.0001$). Multiple logistic regression analyses showed that diabetes and disease duration were independent risk factors for OP; diabetes was associated with fracture risk independently of confounders such as OP and BMD values; a dietary calcium intake lower than median value (655 mg/day) showed a predictive role toward the risk of diabetes (OR 2.26; 95% CI 1.29-3.95). Furthermore, the level of calcium intake significantly influenced the age at onset of diabetes (Cox-Mantel test $p = 0.001$). Finally, in diabetic women dietary calcium intake below the median value (I and II quartiles) acted as predictive independent variable toward OP risk (OR 3.48; 95% CI 1.91-4.90). Our data are consistent with the hypothesis that a low dietary calcium intake influences both the development of NIDDM and an earlier onset of disease. An insufficient calcium intake can probably worsen the negative calcium balance in diabetic subjects, increasing the risk for OP in these women.

OSTEOPOROSI E DIABETE MELLITO NON INSULINO-DIPENDENTE: RUOLO PATOGENETICO DI UN BASSO INTROITO CALCICO

M. Varenna¹, L. Binelli¹, A.M.P. Lurati², D. Mazzocchi¹, L. Sinigaglia¹

¹ Dipartimento e Cattedra di Reumatologia, Istituto "Gaetano Pini", Milano

² Unità Operativa di Reumatologia, Ospedale di Magenta, Milano

I rapporti tra diabete mellito non insulino-dipendente (DMNID) e metabolismo osseo appaiono controversi in ragione anche di alcune variabili connesse alla malattia diabetica quali, ad esempio, l'elevato peso corporeo, la durata di malattia, il tipo di trattamento ed il grado di compenso metabolico. Recentemente alcuni studi segnalano quale fattore favorente la comparsa di DMNID una dieta a basso introito di calcio. Scopo di questo studio è stato quello di indagare i reciproci rapporti tra DMNID, Osteoporosi (OP) e rischio di frattura alla luce di un possibile ruolo patogenetico esercitato da una dieta a basso introito di calcio. Sono state consecutivamente reclutate 152 donne in postmenopausa affette da DMNID e in trattamento con ipoglicemizanti orali, che non presentavano altre patologie e non avevano mai seguito alcun trattamento per OP. Quale gruppo di controllo sono state selezionate 2.280 donne in postmenopausa alla loro prima valutazione densitometrica, pareggiate per età ed età di menopausa, che non riferivano in anamnesi patologie o assunzione di farmaci in grado di interferire con il metabolismo osseo. L'analisi univariata mostrava nei soggetti diabetici un apporto dietetico di calcio globalmente inferiore e una maggior prevalenza di soggetti con un introito insufficiente (< 400 mg/die; 40,8% vs 26,1%, $p < 0,0001$). In accordo con i dati della letteratura, i soggetti diabetici mostravano una BMD lombare (L₂-L₄; Hologic QDR 4500) sovrapponibile al gruppo di controllo, ma una più elevata prevalenza di soggetti con fratture da trauma minimo verificatesi dopo la menopausa (17,1% vs 6,8%, $p < 0,0001$). Modelli di analisi logistica multivariata mostravano che: la presenza di diabete e la durata di malattia erano predittori indipendenti di OP; la presenza di diabete era un predittore del rischio di frattura indipendentemente dalla presenza di OP e dai valori di BMD; un introito calcico giornaliero al di sotto dei valori di mediana (655 mg/die) era in grado di influenzare il rischio di diabete (OR 2,26; 95% IC 1,29-3,95). Il livello di introito calcico influenzava inoltre l'età d'esordio della malattia diabetica (test di Cox-Mantel $p = 0,001$). Infine, nei soggetti diabetici un introito calcico al di sotto dei valori di mediana (I e II quartile) si comportava come una variabile predittiva indipendente nei confronti del rischio di OP (OR 3,48; 95% IC 1,91-4,90). È quindi verosimile ipotizzare che una dieta con un ridotto apporto di calcio rappresenti una variabile in grado di influenzare la comparsa di DMNID e la precocità d'esordio di malattia. Inoltre, un apporto insufficiente di calcio è probabilmente in grado di amplificare il bilancio calcico negativo presente nei soggetti diabetici, incrementando quindi il rischio di OP.

CALCIUM-SENSING RECEPTOR (CaSR): A CANDIDATE-GENE FOR CALCIUM KIDNEY STONE DISEASE

G. Vezzoli, T. Arcidiacono, A. Terranegra, R. Biasion, V. Paloschi, G. Gambaro, A. D'Angelo, M.L. Brandi, A. Tanini, A. Falchetti, E. Croppi, R. Caudarella, A. Trinchieri, P. Strazzullo, G. Mossetti, L. Borghi, F. Macciardi, D. Cusi, L. Soldati

*Universities of Bologna, Firenze, Milano, Napoli, Parma and Verona
Hospitals San Raffaele Milano; Careggi, Firenze and Lecco*

CaSR controls calcium reabsorption in distal tubule and water reabsorption in collecting duct. Therefore it could be involved in kidney stone formation. To explore this hypothesis we studied 601 patients with calcium kidney stones (60% M and 40% F, age 46 ± 0.7 yrs, weight 69 ± 0.7 kg) e 338 healthy controls (30% M e 70% F, age 44 ± 1.2 yrs, weight 65 ± 1 kg). In these subjects we genotyped 28 genetic polymorphisms (SNPs) having minor allele frequency of 10% or greater and mapping CaSR gene, at the distance of 5 kb each other, from 5' untranslated region (5'UTR) to the 3' terminal region.

Four SNPs at 5'UTR region of CaSR gene resulted more frequent in stone formers than in controls (rs765289 $p = 0.014$, rs4678013 $p = 0.004$, rs1501898 $p = 0.03$, rs1501899 $p = 0.002$). Analysis with the software provided on the web by the International HapMap Project indicated that these SNPs belonged to the first haplotype block of the gene that contains its promoters. The haplotype associated to kidney stones was characterized by the sequence C..A..T..T..C..A at the six tag SNPs of the first block ($\chi^2 = 6.96$, $p = 0.008$).

Then we considered only the three SNPs associated to stones (rs765289, rs4678013 and rs1501899, that are the second, fourth and sixth tag SNPs of the first block). ATA was the combination of their minor alleles, associated with stones, whereas GGG was that of their major alleles, not associated with stones: 17% ($n = 47$) stone formers and 9.9% ($n = 17$) controls carried ATA as homozygous or heterozygous (OR = 2, $p = 0.025$).

Risk of kidney stone production decreased according to the total number of variant alleles at the three considered SNPs on the two homologous chromosomes. Homozygous ATA patients ($n = 24$; 3 variant alleles on both chromosomes): 83.3% stone formers, OR 3.4 ($p = 0.03$). Individuals bearing 4-5 variant alleles ($n = 60$): 73.3% stone formers, OR = 1.85 ($p = 0.04$). Individuals bearing 3 variant alleles ($n = 184$): 69% stone formers, OR = 1.5 ($p = 0.03$). Individuals bearing 1-2 variant alleles ($n = 200$): 65.5% stone formers, OR = 1.3 ($p = 0.18$). Individuals with genotype GGG (no variants; $n = 383$): 59.8% SF. No relationships were observed among haplotype or genotype and the measured phenotypes (ex-

CALCIUM-SENSING RECEPTOR (CaSR): UN GENE-CANDIDATO PER LA CALCOLOSI RENALE DI CALCIO

G. Vezzoli, T. Arcidiacono, A. Terranegra, R. Biasion, V. Paloschi, G. Gambaro, A. D'Angelo, M.L. Brandi, A. Tanini, A. Falchetti, E. Croppi, R. Caudarella, A. Trinchieri, P. Strazzullo, G. Mossetti, L. Borghi, F. Macciardi, D. Cusi, L. Soldati

*Università degli Studi di Bologna, Firenze, Milano, Napoli, Parma e Verona
Ospedali San Raffaele di Milano, Careggi di Firenze e di Lecco*

Il CaSR regola il riassorbimento renale di calcio nel tubulo distale e il riassorbimento di acqua nel tubulo collettore; per tale motivo potrebbe intervenire nella formazione dei calcoli di calcio. Per esplorare questa ipotesi abbiamo genotipizzato 601 pazienti con calcolosi renale di calcio (60% M e 40% F, età 46 anni $\pm 0,7$ anni, peso 69 kg $\pm 0,7$) e 338 controlli sani (30% M e 70% F, età 44 anni $\pm 1,2$ anni, peso 65 kg ± 1) per 28 polimorfismi genetici (SNPs) con frequenza dell'allele minore superiore al 10% e posti a distanza di 5 Kb lungo il gene CaSR, dalla regione 5' non tradotta (5'UTR), che comprende i promotori del gene, fino all'esone 7 all'estremo 3' del gene.

Quattro SNPs della regione 5'UTR del gene CaSR sono risultati più frequenti nei pazienti calcolotici rispetto ai controlli (rs765289 $p = 0,014$, rs4678013 $p = 0,004$, rs1501898 $p = 0,03$, rs1501899 $p = 0,002$). Lo studio mediante software dall'International HapMap Project ha permesso di definire che questi SNPs appartenevano al primo blocco aplotipico del gene contenente i promotori. L'aplotipo associato alla calcolosi renale era caratterizzato dalla sequenza C..A..T..T..C..A, ai sei SNPs indicativi del primo blocco aplotipico ($\chi^2 = 6,96$, $p = 0,008$).

Sono stati quindi considerati solo i tre SNPs i cui alleli minori fanno parte di questo aplotipo (rs765289, rs4678013 e rs1501899, che corrispondono al secondo, quarto e sesto tag SNPs del primo blocco). La combinazione dei loro alleli minori, associati alla calcolosi, era ATA mentre quella degli alleli maggiori, non associati alla calcolosi, era GGG. ATA era presente in omozigosi o eterozigosi nel 17% ($n = 47$) dei pazienti con calcolosi renale e nel 9,9% ($n = 17$) dei controlli (OR = 2, $p = 0,025$).

Il rischio di calcolosi decresceva in base al numero di varianti alleliche presenti ai tre SNPs sui cromosomi omologhi. Omozigoti ATA ($n = 24$; 3 varianti in entrambi i cromosomi): 83,3% calcolotici, OR 3,4 ($p = 0,03$). Soggetti con 4-5 varianti ($n = 60$): 73,3% calcolotici, OR = 1,85 ($p = 0,04$). Soggetti con 3 varianti ($n = 184$): 69% calcolotici, OR = 1,5 ($p = 0,03$). Soggetti con 1-2 varianti ($n = 200$): 65,5% calcolotici, OR = 1,3 ($p = 0,18$). Soggetti con genotipo GGG (nessuna variante; $n = 383$):

cretion of calcium, citrate, urate, oxalate, sodium, age, plasma concentrations of PTH and calcium).

These findings indicate that the genotypes of the 5'UTR tract of CaSR gene and the haplotype of the first block of CaSR gene are associated to kidney stone disease. As this sequence comprises the regions that regulate CaSR gene transcription, we hypothesize that an alteration of CaSR expression could favor the formation of kidney stones through an influence on water and/or calcium metabolism in distal and collecting tubule within kidney papilla.

59,8% calcolotici. Non si osservava alcuna relazione tra genotipi/aplotipi e i valori dei fenotipi studiati (escrezione di calcio, citrato, urato, ossalato e sodio, età, BMI, calcemia, PTH).

Questi risultati indicano che il genotipo del segmento 5'UTR del gene CaSR e l'aplotipo del primo blocco del gene CaSR si associano alla calcolosi renale di calcio. Poiché questo segmento comprende la zona di regolazione della trascrizione del gene, si può ipotizzare che differenze nella espressione del CaSR potrebbero favorire la formazione di calcoli di calcio, influenzando il metabolismo dell'acqua e/o del calcio nella papilla renale.

PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURES: EFFECT OF CAPACITIVELY COUPLED ELECTRIC FIELD ON PAIN RELEASE

O. Viapiana, L. Idolazzi, E. Fracassi, M. Rossini, D. Gatti, A. Zambito, D. Bianchini, F. de Terlizzi¹, S. Adami

Rheumatologic Rehabilitation, University of Verona
¹ *Biophysics Department, IGEA, Carpi, MO, Italy*

Objectives: the pain in patients with multiple vertebral fractures represents a frequent issue in the elderly population. In the orthopaedic field capacitively coupled electric field is used for fracture healing in post-traumatic fractures or in spinal fusion (Goodwin CB et al, Spine, 1999); some positive effects on pain have been also described. In the present, randomised, double blind, prospective pilot study we have evaluated the effects of capacitively coupled electric field (Osteospine, IGEA, Italy) on chronic pain in patients with multiple vertebral fractures.

Methods: thirty-one females older than 60 years, with multiple vertebral fractures and chronic lumbar pain, on treatment with analgesic drugs for at least 6 months have been recruited. The patients were randomised in 2 groups: group A (n = 16) the patients were treated with capacitively technique with an electric signal already used for fracture healing; it is an electrical signal based on sinusoidal waves of 60kHz frequency and automatically settled amplitude; group B (n = 15) the patients were treated with same technique but amplitude of electric signal reduced to 0.5%. All subjects were proposed to follow a treatment of 10 hours per day for 60 days; total hours of therapy were memorized in the devices. Patients were periodically evaluated (2,4 and 8 weeks) during treatment and after 4 weeks and 4 months of follow-up post treatment. Pain was evaluated by VAS, pain specific QUALEFFO and analgesic consumption.

Results: twenty-seven patients concluded the study: 13 in group A and 14 in group B. In both groups we observed pain reduction, already at first visit; no significant statistical difference could be observed between the groups (2 tails Student t-test). By the way in group A we observed a significant negative correlation between hours of treatment and pain, evaluated by VAS ($r = -0.65$, $p < 0.05$), and by specific QUALEFFO ($r = -0.71$, $p < 0.05$); these correlations were maintained up to 1 month after conclusion of treatment. In group B we didn't observe any association between hours of treatment and VAS or QUALEFFO ($r = 0.12$ e $r = -0.34$ vs VAS and QUALEFFO respectively, non significant). In group A we observed a tendency toward the reduction in the use of analgesic (chi-square test $p = 0.07$) and toward

PAZIENTI CON FRATTURE VERTEBRALI OSTEOPOROTICHE: EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE ELETTRICA CON TECNICA CAPACITIVA SUL DOLORE

O. Viapiana, L. Idolazzi, E. Fracassi, M. Rossini, D. Gatti, A. Zambito, D. Bianchini, F. de Terlizzi¹, S. Adami

Riabilitazione Reumatologica, Università degli Studi di Verona
¹ *Dipartimento di Biofisica, IGEA, Carpi*

Scopo dello studio: il trattamento del dolore in un paziente con fratture osteoporotiche vertebrali multiple rappresenta un problema frequente nella popolazione anziana. Da diversi anni in campo ortopedico la stimolazione elettrica con accoppiamento capacitivo viene utilizzata per favorire la guarigione di fratture post-traumatiche e di artrodesi (Goodwin et al., Spine, 1999); sono stati descritti inoltre possibili effetti positivi sul dolore. In questo studio pilota, randomizzato, prospettico ed in doppio cieco, abbiamo voluto indagare gli effetti sul dolore cronico della stimolazione mediante tecnica capacitiva (Osteospine, IGEA, Italia) in pazienti con fratture osteoporotiche vertebrali multiple.

Casistica e metodi: sono stati reclutati 31 pazienti di sesso femminile di età superiore a 60 anni, con fratture osteoporotiche vertebrali multiple e dolore dorso-lombare cronico, in trattamento con farmaci analgesici da almeno 6 mesi. Le pazienti sono state randomizzate in due gruppi: a) gruppo A (N = 16), a cui è stato applicato localmente una tecnica capacitiva che impiegava il segnale già utilizzato per favorire la osteogenesi; si tratta di un segnale basato su un treno d'onda sinusoidale di 60 kHz e di ampiezza regolata automaticamente da un microprocessore in grado di correggere per l'impedenza elettrica del corpo interposto tra i due elettrodi; b) gruppo B (N = 15) stimolato localmente con ampiezza del segnale ridotta allo 0,5%. A tutti i soggetti è stato proposto un trattamento di 10 ore al giorno per 60 giorni; il numero totale di ore di terapia è stato memorizzato nelle apparecchiature in uso alle pazienti. Le pazienti sono stati rivalutati periodicamente (a 2, 4 e 8 settimane) durante la terapia e dopo 4 settimane e 4 mesi di follow-up post-trattamento. Il dolore è stato valutato mediante VAS, questionario QUALEFFO specifico e consumo di analgesici.

Risultati: hanno terminato lo studio 27 pazienti; 13 del gruppo A e 14 appartenenti al gruppo B. In entrambi i gruppi si è osservata una riduzione della intensità del dolore, già alla prima visita; non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi (Student t-test eteroschedastico a 2 code). Tuttavia nel gruppo A abbiamo osservato una significativa correlazione negativa tra le ore di trattamento ed il dolore, valutato sia con VAS ($r = -0,65$, $p < 0,05$), sia con il questionario

the complete interruption of its use ($p < 0.05$), especially in patients with basal QUALEFFO higher than 40.

Conclusion: these data, despite the low number of subjects, indicates that a particular capacitively coupled electric field may have positive effects on chronic pain and on reduction of use of analgesic drugs in patients with osteoporotic vertebral fractures.

QUALEFFO specifico ($r = -0,71$, $p < 0,05$), che si manteneva sino ad un mese dal termine della terapia. Nel gruppo B invece non abbiamo osservato alcuna relazione tra le ore di terapia e il livello del dolore ($r = 0,12$ e $r = 0,34$ per VAS e QUALEFFO specifico rispettivamente, entrambi NS). Nel gruppo A si è inoltre osservata una maggiore tendenza alla riduzione dell'uso di analgesici (test chi-quadro $p = 0,07$), specie nelle pazienti con QUALEFFO basale uguale o superiore a 40 ed alla sospensione del trattamento ($p < 0,05$).

Conclusioni: questi dati, nonostante l'esiguo numero di soggetti, indicano che una determinata stimolazione elettrica con tecnica capacitiva può avere effetti positivi sul dolore cronico dorso-lombare di pazienti affetti da fratture vertebrali osteoporotiche e ridurre il ricorso a farmaci analgesici.

VERTEBRAL FRACTURE ASSESSMENT BY MORPHOMETRIC X-RAY ABSORPTIOMETRY IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

G. Viccica, E. Vignali, D. Diacinti¹, R. Del Fiacco¹, L. Cianferotti, F. Cetani, A. Picone, E. Ambrogini, C. Banti, A. Pinchera, C. Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Pisa

¹ *Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is recognized as a disorder that frequently causes secondary osteoporosis, but there have been controversies about fracture risk.

In the present study we evaluated the assessment of vertebral fracture in a population with PHPT. We consecutively evaluated 86 postmenopausal women with PHPT. Each patient was compared with two age-month since menopausal-matched controls (C). In all patients and controls ionized calcium (Ca²⁺⁺), parathyroid hormone (PTH), 25-OH-vitamin D (25-OH vit. D), osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (B-ALP) and serum and urinary cross-laps (S-CTX and U-CTX, respectively) were measured.

Lateral scan of the vertebrae from T₄ to L₄ were acquired using a QDR-4500A (Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) DXA machine. On the lateral DXA images, morphometric X-ray absorptiometry (MXA) was performed by a trained operator, using the standard semi-automatic analysis with software supplied by the manufacturer. According to visual semiquantitative Genant's method, reductions in anterior, middle or posterior vertebral height, were classified as mild (20-25% reduction), moderate (25-40% reduction) or severe (> 40% reduction) vertebral fracture. Bone mineral density (BMD) were measured at spine (anterior-posterior, L1-L4) (BMD-V), femur (neck and total) (BMD-N and BMD-T, respectively) and radius (1/3 distal) (BMD-R) using QDR-4500.

Descriptive statistics are expressed as the mean ± SD for each index. Comparisons between groups were performed by t-test and differences between frequencies were assessed by χ^2 -analysis. Statistical significance was set at $p < 0.05$. There were no difference between PHPT and C in age, weight, height, body mass index (BMI) and month-since-menopause (MSM). The vertebral fracture prevalence was higher in PHPT (27.9%, $n = 24$) than C (5.8%; $n = 10$) ($p < 0.0001$). Odds Ratio (OR) between PHPT and C was 6.3 (CI = 2.88-13.65). BMD-N and BMD-R of PHPT fractured patients were significantly lower than unfractured ones ($p < 0.05$ and $p < 0.04$, respectively) (Table), but six of PHPT fractured patients had BMD > -2.5 on one of three measured sites.

VALUTAZIONE MORFOMETRICA DELLE FRATTURE VERTEBRALI IN DONNE AFFETTE DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

G. Viccica, E. Vignali, D. Diacinti¹, R. Del Fiacco¹, L. Cianferotti, F. Cetani, A. Picone, E. Ambrogini, C. Banti, A. Pinchera, C. Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Pisa

¹ *Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) è una causa riconosciuta di ridotta massa ossea, ma esistono controversie circa il rischio di frattura.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza di fratture vertebrali in una popolazione non selezionata di 86 donne in postmenopausa affette da PHPT, valutate consecutivamente. Ogni paziente è stata confrontata con due soggetti di controllo (C) di pari età e mesi dalla menopausa (MSM). In tutte le pazienti e nei soggetti di controllo sono stati misurati il calcio ionizzato (Ca²⁺⁺), il paratormone (PTH), la 25OH-vitamina D (25-OH vit D), l'osteocalcina (OC), la fosfatasi alcalina ossea (B-ALP), il cross-laps sierico ed urinario (S-CTX e U-CTX, rispettivamente). È stata eseguita una proiezione laterale della colonna vertebrale da T₄ a L₄ tramite apparecchio DXA QDR-4500A (Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) e su tali immagini è stata poi eseguita la morfometria ad assorbimento di raggi X da parte di un operatore con esperienza, utilizzando un programma per l'analisi semi-automatica fornito dalla casa costruttrice. La frattura vertebrale è stata valutata secondo l'entità della riduzione delle altezze vertebrali anteriore, media e posteriore e classificata di grado lieve (20-25%), moderata (25-40%) o severa (> 40%). La densità minerale ossea (BMD) è stata misurata a livello vertebrale (anteriore-posteriore, L1-L4) (BMD-V), femorale (collo e totale) (BMD-N e BMD-T, rispettivamente) e radiale (1/3 distale) (BMD-R) tramite apparecchio DXA QDR-4500. È stata eseguita un'analisi statistica descrittiva per ogni parametro misurato ed il risultato è stato espresso come media ± deviazione standard (DS). Il confronto tra i due gruppi è stato eseguito tramite t-test e le differenze tra le frequenze sono state analizzate tramite il χ^2 -test. La significatività statistica è stata posta a $p < 0,05$.

Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi PHPT e C per quanto riguarda l'età, il peso, l'altezza, l'indice di massa corporea (IMC) e MSM. La prevalenza delle fratture vertebrali è risultata più elevata nel gruppo PHPT (27,9%, $n = 24$) rispetto al gruppo C (5,8%; $n = 10$) ($p < 0,0001$). L'Odds Ratio (OR) tra il gruppo PHPT e C era 6.3 (CI = 2,88-13,65). Nel gruppo PHPT, la BMD-N e la BMD-R delle pazienti fratturate è risultata statisticamente più bassa ri-

	Fractured PHPT	Unfractured PHPT	p
Age	63.6 ± 7.7	62.5 ± 7.9	0.56 NS
Weight	70.2 ± 12.7	68.5 ± 13.4	0.59 NS
Height	159.0 ± 6.2	158.6 ± 6.3	0.77 NS
MSM	184.5 ± 118.7	151.1 ± 102	0.19 NS
Ca ²⁺	1.46 ± 0.1	1.40 ± 0.1	0.48 NS
PTH	154.9 ± 70.4	132.4 ± 69.8	0.18 NS
25OH Vit. D	15.9 ± 8.3	15.9 ± 8.1	0.95 NS
B-ALP	30.6 ± 22.9	24.4 ± 12.7	0.12 NS
S-CTX	7.035 ± 4.304	6394 ± 2978	0.44 NS
OC	27.8 ± 17.9	25.6 ± 16.3	0.61 NS
Calciuria	316 ± 161	247 ± 99	0.025
BMD-V	0.727 ± 0.13	0.796 ± 0.20	0.06 NS
BMD-N	0.599 ± 0.09	0.651 ± 0.01	0.047
BMD-R	0.510 ± 0.07	0.558 ± 0.01	0.03

In conclusion, PHPT represents a clinical condition predisposing to vertebral fracture. BMD reduction observed in PHPT might account for the increased fracture prevalence, but other factors could influence bone quality and fracture risk.

	PHPT fratturate	PHPT non-fratturate	p
Età	63,6 ± 7,7	62,5 ± 7,9	0,56 NS
Peso	70,2 ± 12,7	68,5 ± 13,4	0,59 NS
Altezza	159,0 ± 6,2	158,6 ± 6,3	0,77 NS
MSM	184,5 ± 118,7	151,1 ± 102	0,19 NS
Ca ²⁺	1,46 ± 0,1	1,40 ± 0,1	0,48 NS
PTH	154,9 ± 70,4	132,4 ± 69,8	0,18 NS
25OH Vit. D	15,9 ± 8,3	15,9 ± 8,1	0,95 NS
B-ALP	30,6 ± 22,9	24,4 ± 12,7	0,12 NS
S-CTX	7.035 ± 4.304	6394 ± 2978	0,44 NS
OC	27,8 ± 17,9	25,6 ± 16,3	0,61 NS
Calciuria	316 ± 161	247 ± 99	0,025
BMD-V	0,727 ± 0,13	0,796 ± 0,20	0,06 NS
BMD-N	0,599 ± 0,09	0,651 ± 0,01	0,047
BMD-R	0,510 ± 0,07	0,558 ± 0,01	0,03

petto a quelle delle non fratturate ($p < 0,05$ e $p < 0,04$, rispettivamente) (Tabella), ma tuttavia sei delle pazienti PHPT fratturate presentavano valori di BMD $> -2,5$ ad uno dei tre siti misurati.

In conclusione, l'PHPT rappresenta una malattia predisponente alle fratture vertebrali. La riduzione della BMD osservata nel gruppo PHPT potrebbe in parte giustificare l'aumentata prevalenza delle fratture vertebrali, ma altri fattori potrebbero influenzare la qualità ossea ed il rischio di frattura.

EFFECTS OF TERIPARATIDE AND ALENDRONATE ON BMD AND BIOMECHANICAL CHARACTERISTICS OF THE HIP IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

M. Zanatta, F. Bertoldo, L. Dalle Carbonare, S. Zenari, B. Giovanazzi, M.T. Valenti, V. Lo Cascio

Department of Biomedical and Surgical Sciences, Internal Medicine D, University of Verona, Italy

BMD does not completely capture the mechanical factors that lead to fragility. The structural analysis of bone mass provide a more complete evaluation of pharmacological efficacy of treatment for osteoporosis than the conventional are3al BMD measurement. We planned an open case-control longitudinal study to compare the impact of teriparatide (20 mcg/d; TPTD) and alendronate (70 mg/w; AL) on BMD and the spatial distribution of cortical bone at the femoral neck and to compare the biomechanical consequences of these changes. BMD and hip structure analysis were derived from DXA scan data (Lunar Expert).

BMD and biomechanical parameters changes after 12 months of treatment with TPTD in 30 women with postmenopausal osteoporosis were compared with those observed in 30 women treated with AL and 30 women treated with calcium (500-1.000 mg/d)/Vitamin D (800 U/d) supplementation (CaD) matched for age and BMD. At the baseline the three groups were comparable for height, weight, endocortical (ED) and periosteal (PD) diameters, cross sectional area (CSA) and mean cortical thickness (CT), Buckling Ratio (BR) and Bending Resistance (BBRI).

After 12 months in CaD group hip BMD decreased but not significantly (-0.5%), but ED and PD significantly increased (+2.9% and 1.57% respectively, $p < 0.01$). Consequently CSA, CT and BBRI significantly decreased (-1%, -0.23% and -2% respectively) and BR increased (+3.5%; $p = 0.64$).

In TPTD and AL group BMD and all biomechanical and geometrical parameters improved significantly vs baseline values and vs CaD after 12 months. BMD increased was not significantly different between TPTD and AL group (1.48% vs 1.98% respectively). There was a significantly greater expansion of PD and ED in TPTD patients than in AL patients ($2.62 \pm 1.52\%$ vs $0.98 \pm 0.85\%$, $p = 0.003$ and $2.38 \pm 1.81\%$ vs $1.52\% \pm 1.1\%$ $p = 0.027$ respectively). CSA and CT increased more in TPTD than in AL group ($5.03 \pm 3.6\%$ vs $1.86 \pm 2.86\%$ $p = 0.048$ and $3.02 \pm 4.7\%$ vs $1.44 \pm 4.3\%$ $p = 0.056$ respectively) and this led to a +60% ($p < 0.03$) increase in BBRI and a 92% ($p < 0.05$) improvement of BR in TPTD group vs AL group. These data suggest that TPTD and AL improve bone strength differently in

EFFETTO DEL TERIPARATIDE E DELL'ALENDRONATO SULLA BMD E SUI PARAMETRI BIOMECCANICI DEL COLLO FEMORALE IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

M. Zanatta, F. Bertoldo, L. Dalle Carbonare, S. Zenari, B. Giovanazzi, M.T. Valenti, V. Lo Cascio

Dipartimento Scienze Biomediche e Chirurgiche, Medicina Interna D, Università degli Studi di Verona

La densitometria ossea (BMD) non riesce a catturare i fattori meccanici e strutturali che influenzano la resistenza scheletrica. L'integrazione del dato densitometrico con l'analisi strutturale della massa ossea fornisce una valutazione più completa sul rischio fratturativo e sull'effetto farmacologico delle terapie utilizzate nell'osteoporosi postmenopausale (OP). Abbiamo pianificato uno studio longitudinale caso-controllo al fine di confrontare l'effetto del teriparatide (20 mcg/die; TPTD) e dell'alendronato (70 mg/sett; AL) sulla BMD, sulla distribuzione dell'osso corticale, sulla bending resistance (BBRI) e sul buckling ratio (BR) del collo femorale. I dati sulla BMD e sull'analisi strutturale sono stati ricavati dalla scansione densitometrica standard del distretto femorale mediante densitometro Lunar Expert.

Le variazioni della BMD e dei parametri biomeccanici dopo 12 mesi di trattamento con TPTD in 30 donne con OP sono state confrontate con quelle osservate in 30 donne con OP trattate per 12 mesi con AL e in 30 donne con OP in terapia con calcio (500-1.000 mg/die) e vitamina D (800 U/l) (CaD). Le pazienti dei tre gruppi erano paragonabili per età e BMD femorale e al momento del reclutamento (tempo 0) erano, inoltre, paragonabili per altezza, peso, valori dimensionali e biomeccanici del collo femorale (diametro endocorticale, DE; diametro periostale, DP; area della sezione corticale, CSA; spessore corticale, SC; BR; BBRI).

Dopo 12 mesi di terapia con CaD la BMD del collo femorale si è ridotta in modo non significativo (-0,5%), mentre il DE e il DP sono aumentati in modo significativo (+2,9% e +1,59% rispettivamente, $p < 0,01$). Come conseguenza si è assistito ad una riduzione significativa del CSA, del CT e del BBRI (-1%, -0,23% e -2% rispettivamente) e ad un aumento del BR (+3,5%; $p = 0,64$).

Dopo 12 mesi di terapia nei gruppi TPTD ed AL la BMD e tutti i parametri biomeccanici e geometrici sono migliorati significativamente rispetto al valore basale e rispetto al gruppo CaD. L'aumento della BMD non è stato significativamente diverso tra TPTD ed AL (1,48% vs 1,98% rispettivamente), mentre l'espansione del DP e del DE è stata significativamente maggiore nel primo gruppo rispetto al secondo ($2,62 \pm 1,52\%$ vs $0,98 \pm 0,85\%$ e $2,38 \pm 1,81\%$ vs $1,52 \pm 1,1\%$ rispettivamente, $p = 0,027$). Il CSA e lo SC sono aumentati di più nelle pazienti TPTD

fluencing CT and cortical bone displacement and that conventional areal BMD could not detect these differences.

rispetto alle pazienti AL ($5,03 \pm 3,6\%$ vs $1,86 \pm 2,86\%$, $p = 0,048$ e $3,02 \pm 4,7\%$ vs $1,44 \pm 4,3\%$, $p = 0,056$, rispettivamente) e ciò ha determinato incrementi del BBRI e del BR nel gruppo TPTD che sono risultati rispettivamente del 60% ($p < 0,03$) e del 92% ($p < 0,05$) maggiori rispetto al gruppo AL.

I nostri dati suggeriscono che TPTD ed AL aumentano la massa ossea, ma influenzano in modo diverso lo SC e la distribuzione spaziale dell'osso corticale e che la semplice BMD non riesce a catturare queste importanti differenze.