

Simposio Satellite

“La Nefrolitiasi nel Terzo Millennio”

COORDINATORI: M.L. Brandi, E. Croppi

Sessione I

MODERATORI: M. Marangella, A. Falchetti

Sessione II

MODERATORI: R. Caudarella, B. Baggio

Mercoledì 14 novembre 2007

Sponsor: Bruno Farmaceutici

EPIDEMIOLOGY OF URINARY STONE DISEASE

Alberto Trinchieri

SC Urology, A. Manzoni Hospital, Lecco (Italy)

Renal stone disease should be considered as a chronic disease owing to the high recurrence rate and because it is frequently associated with metabolic deficiencies. Therefore its epidemiology should be expressed as prevalence rate, that is, the number of cases of the disease in a given population, this estimate including all subjects who have experienced at least one episode of urolithiasis in their lives.

Other parameters, such as age-adjusted prevalence or life expectancy of stones, correct this figure in consideration of its progressive increase as a function of the age of the population.

Less significant figures are hospitalisation rates for urinary stone disease (or renal colic) that evaluate the prevalence of the disease, that is the number of cases occurring in a given population during the course of a year.

The epidemiology of urolithiasis differs according to geographical area, differences being explained in terms of race, diet and climate factors.

However changing socio-economic conditions have generated parallel changes in the incidence and type of lithiasis in terms of both the site and the chemical-physical composition of the calculi.

As poverty and infantile malnutrition have gradually disappeared, paediatric cases of vesical stones, composed of ammonium urate and calcium oxalate and related to dietary deficiency, consequently decreased. In fact this form of urolithiasis is due to malnutrition in the very early years of life and, more particularly, to precocious weaning together with the adoption of a cereal diet. On the other hand, as affluence has spread to all social classes, and with it, the tendency to eat "rich" food in large quantities, reno-ureteral calculosis typical of adult age and featuring mainly calcium oxalate and phosphate has become more and more common.

During the last 30 years, the prevalence rate of renal stones in economically developed countries (North America, Europe, Australia, Japan), has ranged between 4% and 15% whereas the annual incidence of hospitalisation for urinary calculi from 0.03% to 0.06%. Endemic infantile vesical calculosis is still widespread in areas of Turkey, Iran, India, China, Indochina and Indonesia, although the incidence is decreasing in proportion as social conditions gradually improve.

On the contrary reno-ureteral calculosis is becoming more frequent in many regions of Asia and South America with prevalence figures similar to those observed previously in Western countries.

The potential determinants of incidence and prevalence of urolithiasis are age, sex, ethnicity, heredity and environmental factors, including diet and personal behaviours.

EPIDEMIOLOGIA DELLA CALCOLOSI URINARIA

Alberto Trinchieri

SC Urologia, Ospedale A. Manzoni, Lecco

La calcolosi renale deve essere considerata una malattia cronica a causa degli elevati tassi di recidivanza e della associazione con difetti metabolici. La sua epidemiologia è quindi meglio descritta in termini di prevalenza, che rappresenta il numero percentuale di casi in una definita popolazione e include quindi tutti quei soggetti che sono stati affetti almeno da un episodio litiasico nel corso della loro vita. Altri parametri, come la prevalenza aggiustata per l'età e il rischio litiasico correggono la prevalenza in considerazione del suo progressivo incremento in funzione dell'età della popolazione. Parametri meno significativi sono i tassi di ospedalizzazione annuo per calcolosi (o per colica renale), che valutano l'incidenza della malattia, cioè il numero di casi acuti che si manifestano nel corso di un anno in una data popolazione. L'epidemiologia della urolitiasi varia in funzione delle diverse aree geografiche, con differenza spiegate in termini razziali, dietetici e climatici.

Comunque, nella stessa area geografica, il variare delle condizioni socio-economiche comporta variazioni consensuali della prevalenza della malattia e delle sue caratteristiche in termini di sede e composizione fisico-chimica dei calcoli. Con il progressivo scomparire della povertà e della malnutrizione infantile sono gradualmente scomparsi i casi pediatrici di calcolosi vescicale, costituita di urato d'ammonio ed ossalato di calcio e conseguenti a carenze dietetiche.

D'altra parte con il diffondersi della ricchezza in tutte le classi sociali, e, con essa, della tendenza a una dieta con abbondante consumo di cibi "ricchi", la calcolosi reno-ureterale, tipica dell'età adulta e costituita prevalentemente di ossalato e fosfato di calcio, è diventata sempre più comune.

Durante gli ultimi 30 anni il tasso di prevalenza per la calcolosi renale nei paesi economicamente sviluppati (Nord America, Europa, Australia, Giappone) è oscillata tra il 4 ed il 15% con tassi di ospedalizzazione annua tra lo 0,03 e lo 0,06%. La calcolosi vescicale endemica nell'infanzia è ancora oggi diffusa in vaste aree di Turchia, Iran, India, Cina, Indocina ed Indonesia), sebbene la prevalenza sia in diminuzione con il progressivo miglioramento delle condizioni sociali. Viceversa la calcolosi reno-ureterale sta diventando più frequente in molte regioni dell'Asia e del Sud America con tassi che si avvicinano a quelli osservati nei Paesi occidentali.

I potenziali determinanti epidemiologici della calcolosi urinaria sono quindi età, sesso, etnicità, ereditarietà e i fattori ambientali tra cui dieta e stile di vita.

PATHOGENESIS OF NEPHROLITHIASIS

Giovanni Gambaro

Division of Nephrology, Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona (Italy)

Idiopathic calcium nephrolithiasis is a multifactorial disease due to the concurrent action of a number of different conditions known as lithogenic risk factors: genetical predisposition, metabolic, nutritional and environmental factors. Classically renal stone formation is explained as the sequential process of precipitation, growth and aggregation of crystals composed by different lithogenic salts in the urine (physico-chemical theory of lithogenesis).

According to the simplest model, lithogenesis occurs in 4 steps: 1. nucleation, i.e. the formation of crystallization seeds from urine supersaturated in reference to one or more lithogenic salts; 2. growth and aggregation of these crystals leading to the formation of bigger particles; 3. entrapment of one of these particles in the nephron; 4. growth and formation of a stone. Quite recently the possible pathogenic role of the Randall's plaque has been reevaluated. These plaques are sub-urothelial apatite deposits in the papilla. It seems that most calcium-oxalate stones forms onto them inside the renal pelvis.

Among all lithogenic salts, calcium-oxalate and phosphate are the most insoluble in the regular ionic conditions observed in urines. Actually, the supersaturation levels of these salts encountered in urines are very close to the spontaneous precipitation point even in non-stone-forming subjects. Two are the crucial determinants of the risk of calcium renal stone formation: the supersaturation of urines for calcium salts and the concentration of stabilizing (inhibitors) and de-stabilizing (promoters) factors for crystal growth and aggregation. Idiopathic calcium lithogenesis is considered to be secondary to the imbalance between these factors. The most relevant determinants of urine supersaturation of calcium salts are: urine pH, calcium and oxalate excretion and urine volume. In reference to this, most frequently calcium stone formers have higher urinary excretion of calcium, oxalate, urate, and mildly higher pH values, together with a reduced concentration of inhibitors than in control people.

PATOGENESI DELLA NEFROLITIASI

Giovanni Gambaro

Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona

La nefrolitiasi calcica idiopatica è una malattia multifattoriale poiché vede il coinvolgimento di molteplici condizioni, denominate fattori di rischio litogeno, quali condizioni genetiche, metaboliche, nutrizionali ed ambientali. La formazione del calcolo è classicamente spiegata sulla base della precipitazione, crescita ed aggregazione cristallina di vari sali litogeni nelle urine (teoria chimico-fisica della litogenesi).

Secondo il modello più semplice la litogenesi avviene in 4 fasi: 1. nucleazione, cioè la formazione di nuclei di cristallizzazione da urine sovrassature per uno o più sali litogeni. 2. accrescimento e aggregazione di questi cristalli fino a formare particelle di dimensioni maggiori. 3. intrappolamento di una di queste particelle nel nefrone. 4. crescita e formazione del calcolo. Recentemente è stato riconsiderato il possibile ruolo patogenetico delle placche di Randall, cioè di calcificazioni sub-uroteliali presenti nelle papille renali costituite da apatite. È su queste placche che la gran parte dei calcoli di ossalato di calcio sembrerebbero formarsi con sviluppo all'interno della pelvi renale.

Fra tutti i sali litogeni l'ossalato di calcio e il fosfato di calcio sono i più insolubili nelle condizioni ioniche normalmente presenti nelle urine. In effetti, il livello di sovrassaturazione delle urine rispetto a questi sali è molto vicino al punto di precipitazione spontanea anche nelle urine di soggetti non calcolotici. È stato dimostrato che due sono i principali determinanti il rischio di formare calcoli di calcio: il grado di sovrassaturazione urinaria per i sali di calcio e il livello dell'attività di fattori stabilizzanti (inibitori) e destabilizzanti (promotori) la crescita e l'aggregazione di questi sali. La calcolosi calcica idiopatica viene interpretata come la conseguenza di uno squilibrio fra questi fattori. I principali determinanti la saturazione urinaria per i sali di calcio sono il pH urinario, l'escrezione di calcio e di ossalato, e la diuresi. A tale riguardo si è constatato che assai frequentemente i pazienti affetti da nefrolitiasi calcica hanno una maggiore escrezione urinaria di calcio, di ossalato nonché di urato, un pH urinario modicamente più elevato ed un deficit di inibitori rispetto ai controlli.

GENETIC ASPECTS OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS

Giuseppe Vezzoli, Teresa Arcidiacono, Vera Paloschi, Annalisa Terranefra, Elena Dogliotti, Rita Biasion, Erna Lorenzini, Laura Soldati

Nephrology Unit, San Raffaele Scientific Institute, "Vita Salute" University, Milan

Department of Sciences and Biomedical Technologies, Nephrology Section, University of Milan (Italy)

Calcium nephrolithiasis (CN) are one of the most common causes of hospitalization due to nephrologic disorders in Italy. CN have a family distribution and their prevalence has been increasing in the last century. In Swedish and American families, the frequency of affected individuals was found greater among first degree relatives of stone patients than of healthy individuals. In Italian and Iceland families, affected individuals were more recurrent among relatives of patients with CN than controls. The inheritance pattern of CN is likely to be non-mendelian and the disease appears to be characterized by the involvement of many genes interacting with environmental determinants. According with this view, different possible gene combinations may predispose to CN, thus justifying its heterogeneous etiology. Goodman proposed that 3-4 genes mostly contribute to the CN formation, but causal gene number may be greater.

To identify involved genes, genotype-phenotype association studies have been performed. Positive associations have been obtained with genetic polymorphisms of Calcium-sensing receptor (*CaSR*), vitamin D receptor (*VDR*), interleukin-1 receptor (*IL1r*), urokinase, E-caderin and epithelial growth factor. However, conclusive results about the involvement of these genes have not been obtained and their results have not been replicated.

An Italian research found out that three polymorphisms of 5'UTR region of *CaSR* were associated with CN. No other phenotypes (calcium excretion, oxalate excretion, etc.) were associated with these polymorphisms. As *CaSR* gene promoter is sited in 5'UTR region, it is likely that an alteration of its function could modify *CaSR* expression and, thus, its activity in kidney tubule. This can influence water and calcium tubular reabsorption and their concentrations in kidney papilla. *VDR* markers were in linkage with CN formation in families of stone patients. Furthermore, polymorphisms of its 3'-terminal region were associated with lower citrate excretion, probably due to the capability of *VDR* to activate citrate reabsorption carrier through the synthesis of phosphoenolpyruvate carboxyl kinase. Thus, *VDR* may favor stone production, but also increase the severity of the disease. In animal models, three knockout mice developed stones. In one of these strains, anion carrier *SLC26A6* gene, coding chloride-oxalate exchanger, was silenced; caveolin-1 and phosphate carrier *NPT2* gene were silenced in the other two strains.

Results of these and other future genetic investigations will allow defining individual lithogenetic risk profile and thus preventing stone disease.

ASPETTI GENETICI DELLA NEFROLITIASI CALCICA

Giuseppe Vezzoli, Teresa Arcidiacono, Vera Paloschi, Annalisa Terranefra, Elena Dogliotti, Rita Biasion, Erna Lorenzini, Laura Soldati

Unità di Nefrologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università "Vita Salute", Milano

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Sezione Nefrologia, Università degli Studi di Milano

La nefrolitiasi di calcio (CN) è una delle più comuni cause nefrologiche di ricovero ospedaliero in Italia. La distribuzione della CN è familiare e la frequenza della malattia è aumentata nel corso dell'ultimo secolo. Nelle famiglie svedesi ed americane è stato osservato che la frequenza di soggetti affetti è più elevata tra i parenti di primo grado dei pazienti con CN che dei soggetti non-affetti. Nelle famiglie italiane e islandesi, i soggetti affetti sono più frequenti tra i parenti dei pazienti calcolitici che dei controlli. Il pattern di trasmissione della CN è verosimilmente non-mendeliano e la malattia è caratterizzata dal coinvolgimento di molti geni che interagiscono con i determinanti ambientali. Diverse possibili combinazioni di geni possono perciò predisporre alla CN, giustificando così una eziologia eterogenea. Secondo Goodman 3-4 geni possono contribuire alla CN, ma possono essere anche molti di più.

Per identificare i geni coinvolti, le associazioni fenotipo-genotipo sono state studiate ottenendo associazioni positive con i polimorfismi dei geni Calcium-sensing receptor (*CaSR*), vitamin D receptor (*VDR*), interleukin-1 receptor (*IL1r*), urokinase, E-caderina ed epithelial growth factor. Tuttavia, i risultati non sono ancora conclusivi e non sono stati replicati. Tre polimorfismi della regione 5'UTR del gene *CaSR* sono stati associati alla CN. Nessun altro fenotipo (calciuria, ossaluria, ...) era loro associato. Poiché il promotore della trascrizione del gene è sito nel tratto 5'UTR, è verosimile che una alterazione della sua funzione possa modificare la espressione del *CaSR* nel tubulo renale. Questo potrebbe influenzare il riassorbimento del calcio e dell'acqua e la loro concentrazione nella papilla renale. Marcatori genetici del *VDR* si sono dimostrati in linkage con la CN nelle famiglie dei soggetti affetti. Inoltre i polimorfismi della regione 3'-terminale erano associati con bassa escrezione dei citrati, probabilmente legata alla capacità del *VDR* di attivare i carrier del riassorbimento del citrato tramite la sintesi di fosfoenolpiruvato-carbossil chinasi. In questo modo il *VDR* potrebbe favorire la produzione dei calcoli e la severità della malattia. Tra i modelli animali, tre ceppi di topi knockout sviluppano calcoli renali. Nel primo è inattivato il gene *Slc26a6* che codifica per lo scambiatore cloro-ossalato. I geni della caveolina-1 o del carrier dei fosfati *NPT2* sono inattivati negli altri due ceppi.

I risultati di queste e delle future ricerche genetiche permetteranno di definire il profilo individuale di rischio litogeno e di realizzare così la prevenzione della CN.

METABOLIC SYNDROME AND NEPHROLITHIASIS: ROLE OF GENDER, HYPERTENSION AND ABDOMINAL OBESITY

**Giuseppe Mossetti¹, Domenico Rendina^{1,2}, Gianpaolo De Filippo³, Domenico Benvenuto²,
Carmen Liliana Vivona², Alessia Imbroinise², Maria Basile², Pasquale Strazzullo¹**

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

² Spinelli Hospital, Belvedere Marittimo, Cosenza (Italy)

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

Metabolic syndrome (MS) and nephrolithiasis (NL) are quite common disorders. While some of the components of MS have been identified as precursors of NL in population studies, no data are available about the possible association between NL and MS as such. 2064 Caucasian subjects (M:F 991:1073; mean age 64.1±16.4 years) from southern Italy were evaluated in this cross-sectional study to validate the hypothesis that MS could constitute a risk factor for NL.

The diagnosis of MS was performed according to the AHA/NHLBI criteria. The presence of NL was assessed by the echographic evidence of stones in the upper urinary tract. None of the patient reported symptoms attributable to NL, at the time of the survey and during 6 months prior to the enrolment data.

Seven hundred one patients were found to have MS (33.9%) and 179 (8.4%) echographic evidence of NL. We observed that the male sex, a positive diagnosis of MS and the occurrence of a previous episode of NL (in male subjects only) were each independently related to echographic evidence of NL. Among the individual components of MS, high blood pressure and abdominal obesity (in female individuals only) were independently related to echographic evidence of NL.

Our results indicate that MS is significantly related to echographic evidence of NL and suggest the presence of gender-related differences in the clinical expression of the disorder.

ASSOCIAZIONE TRA SINDROME METABOLICA E NEFROLITIASI: RUOLO DI SESSO, IPERTENSIONE ED OBESITÀ ADDOMINALE

**Giuseppe Mossetti¹, Domenico Rendina^{1,2}, Gianpaolo De Filippo³, Domenico Benvenuto²,
Carmen Liliana Vivona², Alessia Imbroinise², Maria Basile², Pasquale Strazzullo¹**

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

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

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

La sindrome metabolica (SM) e la nefrolitiasi (NL) sono due disordini ad eziopatogenesi multifattoriale ed elevata prevalenza nei paesi industrializzati. Nonostante alcuni degli elementi clinici costitutivi la SM siano stati correlati all'insorgenza della NL in studi di popolazione, non sono al momento disponibili dati riguardo la possibile associazione tra NL e SM in quanto tale. 2.064 soggetti caucasici (M:F 991:1073; età media 64,1±16,4 anni) originari del sud Italia sono stati esaminati in questo studio epidemiologico trasversale per validare l'ipotesi che la SM sia un fattore di rischio per la NL.

La diagnosi di SM è stata formulata in accordo con i criteri AHA/NHLBI. La presenza di NL è stata stimata tramite esame ecografico dell'addome e della pelvi. Nessuno dei pazienti esaminati presentava sintomi e/o segni riferibili a calcolosi renale al momento del ricovero né nei sei mesi precedenti ad esso.

Nella coorte di studio, 701 pazienti presentavano criteri clinici sufficienti per formulare la diagnosi di SM (33,9%) e 179 (8,4%) avevano evidenza ecografia di NL. Il sesso maschile, la presenza di MS e l'anamnesi patologica remota positiva per un precedente episodio di NL (esclusivamente nei maschi) erano le variabili associate all'evidenza ecografia di NL. Considerando le singole componenti della SM, l'ipertensione arteriosa e l'obesità addominale (esclusivamente nelle femmine) erano indipendentemente associate all'evidenza ecografia di NL.

I risultati dello studio indicano che la SM è significativamente correlata all'evidenza ecografia di NL e suggeriscono la presenza di un dimorfismo sessuale nell'espressione clinica della malattia.

KIDNEY STONES AND BONE DENSITY

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera, University of Padua (Italy)

Primary Hypercalciuria (PH) is very often accompanied with some degrees of bone demineralization. The most frequent clinical condition in which this association has been observed is calcium nephrolithiasis. In patients affected by this disorder bone density is very frequently low and increased susceptibility to fragility fractures is reported. The very poor definition of this bone disease from a histomorphometric point of view is a crucial aspect. At present, the most common finding seems to be a low bone turnover condition. Many factors are involved in the complex relationships between bone loss and PH. Since bone loss was mainly reported in patients with fasting hypercalciuria, a primary alteration in bone metabolism was proposed as a cause of both hypercalciuria and bone demineralization. This hypothesis was strengthened by the observation that some bone resorbing-cytokines, such as IL-1, IL-6, and TNF- α are high in hypercalciuric patients. The effect of an excessive response to the acid load induced by dietary protein intake seems an additional factor explaining a primitive alteration of bone. The intestine plays a major role in the clinical course of bone disease in PH. Patients with absorptive hypercalciuria less frequently show bone disease and a reduction in dietary calcium greatly increases the probability of bone loss in PH subjects. It has recently been reported that greater bone loss is associated with a larger increase in intestinal calcium absorption in PH patients. Considering the absence of PTH alterations, it was proposed that this is not a compensatory phenomenon, but probably the marker of disturbed cell calcium transport, involving both intestinal and bone tissues. While renal hypercalciuria is rather uncommon, the kidney still seems to play a role in the pathogenesis of bone loss of PH patients, possibly via the effect of mild to moderate urinary phosphate loss with secondary hypophosphatemia. In conclusion, bone loss is very common in PH patients. Even if most of the factors involved in this process have been identified, many aspects of this intriguing clinical condition remain to be elucidated.

NEFROLITIASI E MASSA OSSEA

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova

L'ipercalciuria Primaria (PH) è molto spesso associata a gradi variabili di demineralizzazione ossea. La condizione clinica in cui questa associazione è stata più frequentemente descritta è la nefrolitiasi calcica. Nei pazienti affetti da questa condizione, la densità ossea è molto spesso ridotta ed è stata anche descritta una maggiore suscettibilità alle fratture da fragilità. Un punto di particolare rilevanza è costituito dalla scarsità dei dati di istomorfometria ossea in pazienti affetti da PH e ridotta massa ossea. I dati più frequentemente riportati sono quelli di una malattia ossea a basso turnover. Molti fattori sono coinvolti nelle complesse relazioni tra la perdita ossea e PH. Poiché la riduzione della massa ossea è stata prevalentemente riportata in pazienti con ipercalciuria fasting, una primitiva alterazione del metabolismo osseo è stata proposta come possibile causa sia dell'ipercalciuria che del danno osseo. Questa ipotesi è stata rafforzata dall'osservazione del fatto che alcune citochine in grado di stimolare la funzione osteoclastica, quali IL-1, IL-6, e TNF- α sono elevate nei pazienti ipercalciurici. L'effetto di una risposta eccessiva al carico acido indotto dall'introito dietetico di proteine sembra un fattore ulteriore in grado di spiegare l'alterazione scheletrica. L'intestino gioca poi un ruolo essenziale nel decorso clinico della malattia ossea nella PH. Infatti, i pazienti con ipercalciuria Assorbitiva raramente dimostrano malattia ossea ed una riduzione dell'introito di calcio con la dieta aumenta il rischio di demineralizzazione in pazienti con PH. È stato recentemente riportato che una più severa osteopenia è associata con un notevole aumento dell'assorbimento intestinale di calcio in pazienti con PH. Considerata l'assenza, in questi soggetti, di un aumento della secrezione di PTH, è stato suggerito che questo non sia un meccanismo di compenso ma, piuttosto, un marker di alterato trasporto cellulare del calcio, che coinvolge sia l'intestino che il tessuto osseo. Sebbene l'ipercalciuria renale sia una condizione molto rara, il rene sembra svolgere un ruolo centrale nella patogenesi delle alterazioni ossee nella PH, anche attraverso una moderata perdita tubulare di fosfati, cui consegue una secondaria ipofosforemia. In conclusione, una perdita di massa ossea è molto comune in soggetti con PH. Sebbene i fattori coinvolti in questo processo siano stati in parte identificati, molti aspetti di questa particolare condizione clinica rimangono ancora da definire.

BIOCHEMICAL EVALUATION IN RENAL STONE DISEASE

Corrado Vitale

Nephrology and Dialysis Unit, ASO Ordine Mauriziano, Turin (Italy)

Renal stone disease may ensue from either derangements of urine biochemistries or anatomic abnormalities of kidneys and urinary tract.

Genetic, environmental and dietary factors may also cooperate in the pathophysiology of nephrolithiasis.

An adequate metabolic evaluation should focus on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation as well as on the occurrence of systemic diseases potentially related to secondary nephrolithiasis (i.e., endocrine disturbances, malabsorption, bone diseases). Moreover, metabolic investigations should provide reliable information on patient's dietary habits, guide towards the best therapeutic approach and enable the physician to verify patient's compliance to prescribed therapies.

An extensive metabolic evaluation is recommended in patients with active stone disease (namely, at least one new stone within the last two years), or in those having had a single stone episode occurred in peculiar conditions: familial history of disease, childhood, menopause, pregnancy, systemic diseases. Simplified protocols may be adequate in non-active nephrolithiasis or in patients with single stone and no relevant risk factors.

In our Stone Centre, a so-called "first level screening" is performed by routine, in order to assess urinary supersaturation with stone forming salts and evaluate the excretion of dietary-related metabolites in urine. Relative blood and urine determinations are reported below.

In venous blood: urea, creatinine, uric acid, Na, K, total and ionised Ca, Mg, P, Cl, alkaline phosphatase, gas analysis. In 24-hr urine samples: urea, creatinine, uric acid, Na, K, Ca, Mg, P, Cl, oxalate, inorganic sulphate, citrate, pH, ammonia and titratable acidity.

In fasting urine samples: Ca, citrate, creatinine, hydroxyproline, Brand's test for cistinuria, urine sediment, urine culture.

If the first-level evaluation suggested an abnormal bone turnover, then further determinations are warranted, namely, calciotropic hormones (blood Vitamin D and PTH), markers of bone resorption (urine pyridinium crosslinks, serum crosslaps) and formation (serum osteocalcin) bone mineral density.

Eventually, more sophisticated investigations are required to improve the diagnosis of peculiar diseases: Ca/PTH set point curve (primary hyperparathyroidism); serum oxalate and glycolate, urine glycolate and L-glycerate, hepatic AGT activity (primary hyperoxalurias); genetic tests (hereditary nephrolithiasis); acidification tests (renal tubular acidosis).

LE INDAGINI DI LABORATORIO NELLA CALCOLOSI RENALE

Corrado Vitale

SC Nefrologia e Dialisi, ASO Ordine Mauriziano, Torino

Le principali cause della nefrolitiasi sono riconducibili ad alterazioni chimico-fisiche dell'ambiente urinario, oppure ad anomalie anatomiche del rene o delle vie urinarie. Fattori genetici, anatomo-funzionali renali, dietetici e ambientali possono cooperare alla patogenesi delle anomalie metaboliche che causano la litogenesi.

Un efficace screening laboratoristico condotto sul paziente litiasico dovrebbe consentire di individuare le principali anomalie metaboliche urinarie e studiarne la fisiopatologia, diagnosticare eventuali patologie sistemiche causali (disendocrinie, enteropatie, osteopatie), ottenere informazioni nutrizionali, orientare nella scelta della terapia, verificare la compliance del paziente alla medesima e controllarne gli effetti.

Uno screening metabolico completo è indicato nelle calcolosi recidivanti in fase attiva (almeno un calcolo generato negli ultimi 2 anni), oppure in caso di singoli episodi litiasici, verificatisi in situazioni particolari: familiarità, età pediatrica, menopausa, gravidanza, malattie sistemiche. Protocolli semplificati possono essere sufficienti in condizioni di calcolosi in fase non attiva, oppure in caso di singoli episodi in pazienti senza peculiari fattori di rischio.

Per uno screening di primo livello, finalizzato allo studio della soprassaturazione urinaria per i sali litogeni ed alla valutazione dei principali fattori dietetici che la favoriscono (apporto di sodio e proteine animali), nel nostro Centro vengono effettuati gli accertamenti qui di seguito riportati. Su campioni ematici: urea, creatinina, acido urico, Na, K, Ca totale e ionizzato, Mg, P, Cl, ALP, EGA venosa. Su urine di 24 ore: urea, creatinina, acido urico, Na, K, Ca, Mg, P, Cl, ossalato, solfato inorganico, citrato, pH, ammonio e acidità titolabile. Su urine del mattino a digiuno: Ca, citrato, creatinina, idrossiprolina, test di Brand (cistinuria), esame completo urine, urocoltura.

Qualora lo screening di primo livello induca a sospettare che le alterazioni della biochimica urinaria conseguano a peculiari alterazioni del turnover osseo, possono essere effettuati ulteriori approfondimenti relativamente ad ormoni calciotropi (metabolici della Vitamina D, PTH), markers di riassorbimento (crosslinks del piridinio urinari, crosslaps sierici) e formazione ossea (osteocalcina, isoenzimi ossei della ALP), densità minerale scheletrica (Mineralometria Ossea Computerizzata).

In casi selezionati, possono essere necessarie indagini più sofisticate per completare l'iter diagnostico della nefrolitiasi: curva del set point Calcio/PTH (diagnostica iperparatiroidismo); ossalato e glicolato sierici, glicolato e glicerato urinari, dosaggio attività AGT epatica (diagnostica iperossalurie primitive), indagini genetiche per litiasi ereditarie, test diagnostici per acidosi tubulari renali.

DRUGS FOR THE PREVENTION OF NEPHROLITHIASIS

Martino Marangella

Nephrology and Dialysis Unit, ASO Ordine Mauriziano, Turin (Italy)

The pathogenesis of kidney stones is interpreted as a consequence of abnormalities in urine environment, leading to a disequilibrium between promoters and inhibitors of crystallization. Therefore, the rationale for therapy is to make urine less conducive to stone formation, by both decreasing state of saturation and increasing inhibitory potential.

In only some types of stones it is possible to obtain undersaturation with the solid phase. Indeed, uric acid stones can be chemically dissolved by using alkali and allopurinol. To a lesser extent this also applies to cystine stones, by using thiols and alkali. In these subsets the aforementioned tools are effective to prevent new stone formation.

Much more problems arise in the treatment of calcium containing stones. About 10% of such stones is caused by systemic diseases, and in these cases prevention of new stones is successfully accomplished by curing the underlying disease. For instance, parathyroidectomy cures calcium nephrolithiasis in the course of renal variant of primary hyperparathyroidism.

However, the majority of patients with calcium stones are idiopathic stone-formers, in whom metabolic abnormalities often occur, namely, hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia. The correction of these abnormalities using thiazide diuretics, alkaline citrates, potassium phosphate, bisphosphonates is based on the prevailing metabolic defect. Among more recent tools, *Oxalobacter Formigenes* and probiotics have recently been proposed to treat primary or secondary hyperoxalurias.

In general, treatment of stone disease allows to reduce recurrence rate, but not to obtain full remissions. Anyway, the reduction of stone recurrence rate results in a significant reduction of the need for urological procedures, with the associated infective or obstructive complications.

Of course, medical prevention implies financial efforts, but a careful cost to benefit analysis demonstrates that these efforts are well justified.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA CALCOLOSI RENALE

Martino Marangella

U.O. Nefrologia e Dialisi e Centro Calcolosi Renale, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

La patogenesi della calcolosi renale è oggi interpretata come conseguente ad una alterazione dell'ambiente urinario, con uno squilibrio fra promotori ed inibitori della cristallizzazione. Il razionale della terapia è quello di rendere l'ambiente urinario meno propenso alla formazione di calcoli. Questo si ottiene riducendo lo stato di saturazione e/o aumentando il potenziale inibitorio.

In alcuni tipi di calcolosi è possibile sottosaturare le urine rispetto alla fase solida. I calcoli di acido urico possono essere sciolti mediante terapia con allopurinolo e, soprattutto, alcalinizzanti. Lo stesso vale per la calcolosi cistinica, in cui si utilizza l'associazione fra alcali e tiolici o penicilamina. Le stesse misure utili per la dissoluzione di questi calcoli sono efficaci anche nella loro prevenzione.

Più problematici sono gli interventi volti alla prevenzione della nefrolitiasi calcica, di calcio ossalato o calcio fosfato. Circa il 10% di queste è causato da patologie sistemiche che, se curate correttamente, hanno grande efficacia anche sulla calcolosi. Esempio tipico è l'iperparatiroidismo primitivo in cui dopo paratiroidectomia non si ha in pratica riformazione di calcoli.

Tuttavia, le calcolosi calciche più frequenti sono quelle idiopatiche, nel corso delle quali si osservano con elevata frequenza anomalie metaboliche fra cui ipercalciuria, iperossaluria ed ipocitraturia. La correzione di queste anomalie utilizza tuttora farmaci tiazidici, citrato alcalino, fosfato di potassio, bisfosfonati, a seconda della tipologia metabolica. Fra le prospettive si colloca l'utilizzo di *Oxalobacter Formigenes* e specie analoghe nel trattamento della iperossaluria. Nella maggior parte dei casi la terapia consente di ottenere una significativa riduzione della frequenza e severità delle recidive, ma non remissioni stabili. La riduzione della severità di calcolosi si traduce anche in un minor fabbisogno di procedure urologiche, oltre che una riduzione di complicanze ostruttive e infettive.

Ovviamente la prevenzione non è una operazione a costo zero, ma i risultati di una analisi del rapporto costi/benefici giustificano l'impegno nella gestione medica del paziente con calcolosi renale.

DIETARY TREATMENT OF NEPHROLITHIASIS

Antonio Nouvenne, Tiziana Meschi, Angela Guerra, Franca Allegri, Beatrice Prati, Loris Borghi

Department of Clinical Sciences, University of Parma (Italy)

The prevalence of idiopathic nephrolithiasis is increasing in rich countries. Dietary manipulation could contribute to the prevention of both its first appearance and the recurrence of the disease. The target of dietary treatment is to decrease the "urinary lithogenic risk factors" such as low urine volume, hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, hyperphosphaturia, hypocitraturia, hypomagnesuria and excessively alkaline or acid urinary pH. Due to the lack of randomized controlled trials focused on this problem, there is not ample evidence to confidently recommend dietary changes. Despite this, numerous recent and past experiences support modification of diet as having a primary role in the prevention of nephrolithiasis. In particular, it is recommended to limit animal protein and salt intake, to consume milk and derivatives in amounts corresponding to calcium intake of about 1200 mg/day and to assume fiber (40 g/day), vegetables and fruit daily avoiding foods with high oxalate content. Furthermore, vitamin C intake not exceeding 1500 mg/day plays a protective role as well as avoiding vitamin B6 deficiency and abstaining, if possible, from vitamin D supplements. Lastly, it is recommended to drink enough water to bring the urinary volume up to at least 2 l/day and, as much as possible, to use fresh or frozen products rather than prepacked or precooked foods which are often too rich in sodium chloride.

TERAPIA DIETETICA DELLA NEFROLITIASI

Antonio Nouvenne, Tiziana Meschi, Angela Guerra, Franca Allegri, Beatrice Prati, Loris Borghi

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Parma

La prevalenza della nefrolitiasi idiopatica è in aumento nei paesi industrializzati. Le prescrizioni dietetiche possono contribuire alla prevenzione sia dell'esordio che delle recidive della malattia. Il trattamento dietetico è volto a diminuire i "fattori urinari di rischio litogeno" come basso volume urinario, ipercalciuria, iperossaluria, iperuricuria, iperfosfaturia, ipocitraturia, ipomagnesuria e pH urinario eccessivamente acido o alcalino. A causa dello scarso numero di studi randomizzati controllati su questo argomento, non è possibile raccomandare strettamente una modificazione della dieta. Nonostante ciò, numerose esperienze, sia datate che del tutto recenti, assegnano un ruolo primario alla modificazione della dieta nel prevenire la nefrolitiasi. In particolare si consiglia di limitare l'apporto di sale e proteine animali, di consumare latte e derivati per assumere una quantità di calcio intorno ai 1.200 mg/die, di assumere fibre (40 g/die), frutta e verdura quotidianamente, avendo cura di evitare i cibi ad alto contenuto di ossalato. Inoltre, esercita un ruolo protettivo anche l'introito di vitamina C non superiore ai 1.500 mg/die così come è utile evitare un deficit di vitamina B6 ed astenersi, se possibile, dalla supplementazione di vitamina D. Infine è raccomandabile un introito idrico che consenta una diuresi giornaliera di almeno due litri ed utilizzare, quanto più possibile, alimenti freschi o surgelati piuttosto che confezionati o precotti, spesso troppo ricchi di sodio cloruro.

ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF URINARY CALCULI

Riccardo Bartoletti, Tommaso Cai

Department of Urology, University of Florence (Italy)

The current management of urolithiasis has radically changed over the last two decades. Open surgery has been almost completely replaced by minimally invasive procedures, such as extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), ureteroscopy (URS) and percutaneous nephrolithotomy (PCNL). Open surgery, indeed, has limited indications in less than 1% of cases, while ESWL has significantly modified the management of urinary lithiasis. It constitutes usually the first line treatment of renal stones sized less than 15-20 mm with a subsequent decrease of its indications for larger urinary calculi. It allows good clinical results, showing a stone-free rate of 74%, but it often requires repetitive treatments. However, several side effects such as renal injury (63-85% cases), hematuria, irritative voiding symptoms on passage of stone fragments and development of hypertension or diabetes mellitus were reported. Nowadays, decrease of shock wave number, rate and energy, have decreased ESWL complications. URS, therefore, involves retrograde visualisation of the collecting system using a rigid, semi-rigid, or flexible endoscope. A retrospective study showed that URS with holmium laser is useful when lithotripsy fails or in case of concomitant pregnancy, coagulopathy or morbid obesity. 95.5% of overall stone-free status was reported by using URS, although the following complications were reported in literature: avulsion of the ureteric urothelium (9-11%), ureteral perforation, stricture (< 1%) and haematuria. URS complications are, however, minimal in the hands of a well-trained and skilled surgeon. PCNL is the most effective treatment for stones larger than 15-20 mm. Although percutaneous nephrolithotomy is thought to be more invasive than other treatments, a large meta-analysis has demonstrated its safety and efficacy (stone-free rate of 68%), particularly when stones are large, multiple, or complex. PCNL carries a potential risk of complications: infection, bleeding, urinary fistulas and perforations of adjacent organs. These complications may be prevented by the strict respect of technical recommendations; their therapeutic management has been properly codified. In order to reduce the risk of their occurrence, the so-called "mini-perc" (mini-percutaneous technique) has been developed. Complex calculi may be also treated with PCNL in association with flexible URS. After the treatment of acute reno ureteral colic, a medical management is essential to prevent recurrences and to carry out a systematic screening for risk factors.

IL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DELLA CALCOLOSI URINARIA

Riccardo Bartoletti, Tommaso Cai

Dipartimento di Urologia, Università degli Studi di Firenze

Il trattamento della litiasi urinaria è radicalmente cambiato negli ultimi 20 anni. La chirurgia a cielo aperto è stata quasi completamente sostituita da tecniche mininvasive come la litossia extracorporea (ESWL), l'ureterosopia (URS) e la nefrolitotomia percutanea (PCNL). La chirurgia open è limitata a meno dell'1% dei casi, mentre l'introduzione dell'ESWL ha profondamente modificato il trattamento della calcolosi urinaria. La metodica costituisce il trattamento di elezione per i calcoli renali < 15-20 mm, con una sempre più frequente riduzione dell'indicazione al trattamento dei calcoli più grandi. L'ESWL consente una risoluzione completa nel 74% dei casi ma spesso richiede ripetuti trattamenti. Le complicanze più frequenti sono: lesioni renali (63-85%), ematuria, disturbi irritativi dovuti al passaggio dei frammenti, sviluppo di ipertensione o diabete mellito. Attualmente, però, le nuove tecniche di ESWL, con limitata frequenza, numero ed energia delle onde d'urto, hanno ridotto ulteriormente queste complicanze. L'URS è una metodica che permette, attraverso l'utilizzo di uno strumento rigido, semi-rigido o flessibile, la visione retrograda completa dei calici, della pelvi o dell'uretere. L'indicazioni all'URS con litotriassia tramite laser ad olmio sono: fallimento della ESWL, calcolosi in donne in gravidanza o in pazienti con coagulopatie o gravi obesità. Globalmente viene riportata una risoluzione nel 95.5% dei casi trattati. Le complicanze più frequenti sono: avulsione della mucosa ureterale (9-11%), perforazioni o stenosi (< 1%) ed ematuria. Queste complicanze si riducono all'aumentare dell'esperienza dell'urologo. La PCNL è riservata a calcoli renali > 15-20 mm. Sebbene la PCNL sia considerata una metodica più invasiva delle altre, studi di metanalisi hanno dimostrato che è sicura ed efficace (68% risoluzione completa), particolarmente nei calcoli grandi, multipli o complessi. Tra le complicanze più frequenti sono descritte: infezioni, ematuria, fistole urinarie e perforazione degli organi adiacenti. Recentemente, al fine di ridurre i rischi di complicanze legate alla PCNL è stata sviluppata una tecnica mininvasiva chiamata "mini-perc" (mini-percutanea), che utilizza strumenti di calibro minori. I calcoli complessi possono, inoltre, essere trattati con l'associazione della PCNL e dell'URS con strumento flessibile. Dopo il trattamento chirurgico, comunque, si rende necessario inquadrare il paziente sotto il profilo metabolico per prevenirne le recidive e per eliminare i fattori di rischio.

THE GENERAL PRACTITIONER AND NEPHROLITHIASIS

Emanuele Croppi

*Professore a Contratto Scuola di Specializzazione in Nefrologia e Urologia, University of Florence (Italy)
Medico di Medicina Generale*

Nephrolithiasis is a multifactorial disease the genesis of which is influenced by genetic, metabolic and environmental factors which determine a series of alterations in the urinary excretion of a number of substances, the cause of the disease itself. The general practitioner is often the first professional to be consulted as regards clinical and therapeutic treatment at the moment of the onset of nephrolithiasis, renal colic, inasmuch as contacted directly by the patient. His role however should not be limited to this initial phase but becomes of strategic importance throughout the subsequent diagnostic procedure; this is especially true with regard to relapses, in correctly placing the patient and where necessary, referring him /her to the most appropriate specialist area. Running through the entire process which the lithiasic patient encounters from the onset of the disease until therapeutic treatment begins, it is clear how an appropriate initial approach can, in many cases, simplify and optimise such process. On the basis therefore of a complete medical record, and a few simple, biochemical and instrumental tests, the general practitioner is in a position to decide whether to treat the patient directly or to refer him/her to the most appropriate specialist field for investigation at a higher level.

Over the last decades nephrolithiasis has progressively changed from being a disease of mainly surgical pertinence to being one of multidisciplinary medical interest in which the figure of the General Practitioner has a primary role, both during the initial diagnostic phase, by means of the correct physio-pathological identification of the problem, and in the subsequent phases as regards the choice and co-ordination of the various specialists involved.

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA NEFROLITIASI

Emanuele Croppi

*Professore a Contratto Scuola di Specializzazione in Nefrologia e Urologia, Università degli Studi di Firenze
Medico di Medicina Generale*

La calcolosi delle vie urinarie è una malattia multifattoriale, per la cui genesi fattori di carattere genetico, metabolico e ambientale intrecciano le loro influenze nel determinare una serie di alterazioni nella escrezione urinaria di alcune sostanze, causa della malattia stessa. Spesso il medico di medicina generale è la figura professionale di primo piano nella gestione clinica e terapeutica del momento di esordio della nefrolitiasi, la colica renale, in quanto si trova coinvolto in prima persona perché contattato direttamente dal paziente. Tuttavia il suo compito non si deve esaurire in questa prima fase ma diventa di fondamentale importanza in tutto il successivo percorso diagnostico, soprattutto di fronte alle recidive della malattia, al fine di inquadrare correttamente il paziente ed eventualmente indirizzarlo verso la branca specialistica più idonea. Ripercorrendo tutto l'iter cui il paziente litiasico va incontro dall'esordio della malattia fino alle misure terapeutiche messe in atto, appare evidente come un approccio iniziale ben condotto possa in molti casi semplificare e ottimizzare questo percorso. Quindi sulla base di una anamnesi ben condotta e di pochi semplici esami biochimici e strumentali, il medico di medicina generale è in grado di decidere se seguire il paziente in prima persona oppure indirizzarlo verso l'ambito specialistico più appropriato per gli accertamenti di livello successivo.

Negli ultimi decenni la nefrolitiasi, da malattia di prevalente pertinenza chirurgica, è progressivamente divenuta malattia di interesse medico multidisciplinare, in cui la figura del Medico di Medicina Generale rappresenta una figura di primo piano, sia nella fase diagnostica iniziale, attraverso un corretto inquadramento fisiopatologico del problema, sia nelle fasi successive per la scelta ed il coordinamento delle varie figure specialistiche.

SIOMMMS / ASBMR Joint Symposium
“Cardiovascular Diseases and Osteoporosis”

CHAIRMEN: M.L. Brandi, G.F. Gensini

Mercoledì 14 novembre 2007

EPIDEMIOLOGY OF THE SEGREGATION OF THE TWO DISORDERS

Jane A. Cauley, DrPH

University of Pittsburgh

Cardiovascular disease (CVD) and osteoporosis are common age related conditions, both of which are major public health problems. Each results in disability, mortality and substantial medical costs. The overall burden of osteoporosis and CVD is expected to increase due to population aging. Biological and epidemiological evidence suggest an association between CVD and osteoporosis. Atherosclerotic calcification and bone calcification share a number of common features: mineral in calcium deposits of atherosclerotic plaques is similar to hydroxyapatite; calcified plaques express several bone matrix proteins and finally, osteogenic cells have been identified in atherosclerotic plaques. Epidemiological evidence suggests a link between low bone mineral density (BMD) and increased CVD morbidity and mortality. Low BMD has also been linked to subclinical atherosclerosis including vascular calcification and peripheral vascular disease. Potential explanation for the link between CVD and osteoporosis include age-related independent progression, shared common risk factors, such as smoking and physical inactivity or common pathophysiological mechanisms involving sex steroid hormones, inflammatory cytokines and oxidized lipids. Given the complex multi-factorial pathogenesis of both conditions, it is likely that more than one biological mechanism is involved in their link. The association may also be causal whereby atherosclerosis causes a reduction in peripheral blood flow, ultimately leading to lower BMD. Improving our understanding of the association between CVD and osteoporosis could identify new paradigms for the prediction and treatment that target both groups. The focus of the current presentation will be on the epidemiological evidence.

EPIDEMIOLOGIA DELLA SEGREGAZIONE DEI DUE DISORDINI

Jane A. Cauley, DrPH

University of Pittsburgh

Le malattie cardiovascolari (CVD) e l'osteoporosi, entrambe tra i maggiori problemi di salute pubblica, sono condizioni comunemente associate all'invecchiamento. Entrambe sono causa di morbidità, mortalità e costi medici rilevanti. La preoccupazione generale per queste due patologie è legata alla previsione di un loro aumento dovuto all'invecchiamento della popolazione. Evidenze biologiche ed epidemiologiche suggeriscono inoltre l'esistenza di un'associazione tra CVD e osteoporosi. La calcificazione aterosclerotica e quella ossea presentano molte caratteristiche simili: i depositi minerali di calcio delle placche aterosclerotiche sono simili all'idrossiapatite, le placche calcificate esprimono diverse proteine della matrice ossea e infine sono stati identificati osteoblasti in placche aterosclerotiche. Evidenze epidemiologiche suggeriscono poi l'esistenza di un legame tra bassa densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density) e l'aumento di morbidità e mortalità da malattie cardiovascolari. Un basso valore di BMD è stato inoltre correlato a forme subcliniche di aterosclerosi, incluse la presenza di calcificazioni vascolari e l'arteriopatia periferica. Una possibile spiegazione del legame tra CVD ed osteoporosi comprende la progressione indipendente correlata all'età, comuni fattori di rischio come il fumo e l'inattività fisica o comuni meccanismi patofisiologici che coinvolgono gli ormoni steroidei sessuali, le citochine infiammatorie e i lipidi ossidati. Data la complessità derivante dalla multifattorialità della patogenesi di entrambe queste condizioni, è possibile che nella loro relazione siano coinvolti più meccanismi biologici. L'associazione potrebbe anche essere di tipo causale, per cui l'aterosclerosi determinerebbe una riduzione del flusso sanguigno periferico causando quindi una riduzione nel valore di BMD. L'approfondimento delle conoscenze relative all'associazione tra CVD ed osteoporosi potrebbe condurre all'identificazione di nuovi paradigmi per la diagnosi ed il trattamento di entrambe le condizioni patologiche. Lo scopo di questa presentazione sarà dunque il raggiungimento di ulteriori evidenze epidemiologiche.

MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR RISK IN THE CHRONIC KIDNEY DISEASE-MINERAL BONE DISORDER (CKD-MBD)

Suresh Mathew, Frank Strebeck, Keith A. Hruska

Washington University School of Medicine (USA)

In observational studies, vascular calcification is associated with osteoporosis, diabetes and chronic kidney disease (CKD). Vascular calcification is associated with higher rates of coronary heart disease, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure and stroke. An increase in cardiovascular mortality is associated with these cardiac complications. We have developed an animal model of CKD induced vascular calcification in the LDLR deficient mouse fed high fat/cholesterol diets, a model of the metabolic syndrome. The animal model is characterized by the adynamic bone disorder which is a low turnover osteoporosis. The animals develop hyperphosphatemia as a result of CKD, and phosphate binders and bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) correct hyperphosphatemia. BMP-7 correction of hyperphosphatemia is due to stimulation of bone formation and restoration of an anabolic balance between bone formation and bone resorption. *In vitro*, increasing media phosphorus induced matrix mineralization in human vascular smooth muscle cell cultures derived from atherosclerotic aortas. The mechanism of phosphorus action was completion of a heterotopic BMP-2 and RUNX2 directed osteoblastic transcription program. These osteoblastic determinants were expressed in basal conditions, but matrix mineralization was not observed until media phosphorus was increased. The action of phosphorus on mineralization was due to stimulated expression of osterix, a second critical osteoblast transcription factor. Phosphorus stimulated mineralization *in vitro* was silenced by inhibition of osterix through BMP-7, and by inhibition of BMP-2 action through addition of a BMP antagonist, noggin. In our animal model of CKD stimulated VC, we found the vascular BMP-2/MSX2 osteoblastic program to be present prior to CKD, analogous to the atherosclerotic cell cultures. We assessed whether treatment of hyperphosphatemia reduced the risk of major cardiovascular events by assessing reversal of cardiac hypertrophy in a treatment of established vascular calcification protocol. CKD produced hyperphosphatemia and stimulated aortic osterix expression. Control of hyperphosphatemia with a phosphate binding agent, decreased osterix expression, aortic mineralization and cardiac hypertrophy. We conclude that hyperphosphatemia and excess bone resorption are cardiovascular risk factors in CKD through stimulation of an osteoblastic transcriptional program in the vasculature mediated by osterix activation in cells of the vascular tunica media and neointima producing neointimal mineralization.

MECCANISMI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DISORDINE DEL METABOLISMO MINERALE OSSEO ASSOCIATO ALL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Suresh Mathew, Frank Strebeck, Keith A. Hruska

Washington University School of Medicine (USA)

Negli studi osservazionali, la presenza di calcificazioni vascolari è stata associata all'osteoporosi, al diabete e all'insufficienza renale cronica (IRC). La presenza di calcificazioni vascolari è associata ad un aumentato rischio di coronaropatia ischemica, ipertrofia del ventricolo sinistro, scompenso cardiaco congestizio e stroke. Queste complicanze sono associate ad un aumento del rischio della mortalità cardiovascolare. Abbiamo sviluppato un modello animale di calcificazione vascolare associate a IRC nel topo knock-out per il recettore LDLR nutrito con una dieta ricca di grassi/colesterolo (un modello animale di sindrome metabolica). Questo modello animale è caratterizzato dalla presenza di un disturbo dell'osso adinamico associato ad osteoporosi a basso turnover. Questi animali sviluppano iperfosfatemia come conseguenza della IRC, e i chelanti del fosfato o la proteina morfogenetica dell'osso 7 (BMP-7) sono in grado di correggere l'iperfosfatemia. La correzione della iperfosfatemia con BMP-7 è dovuta alla stimolazione della formazione di osso e al recupero di un bilancio anabolico tra la formazione e il riassorbimento osseo. *In vitro*, l'aumento della concentrazione di fosforo nel medium ha indotto la mineralizzazione della matrice in colture di cellule muscolari lisce derivanti da aorte affette da aterosclerosi. Il meccanismo di azione del fosforo era riconducibile al completamento di un programma di trascrizione nell'osteoblasto guidato da BMP-2 e RUNX2 eterotopici. Questi determinanti osteoblastici erano espressi in condizioni basali, ma la mineralizzazione della matrice non è stata osservata sino all'aumento del fosforo nel medium. L'azione del fosforo sulla mineralizzazione era dovuta all'aumento della stimolazione di osterix, un secondo fattore di trascrizione critico nella biologia dell'osteoblasto. La mineralizzazione stimolata dal fosforo *in vitro* è stata bloccata attraverso l'inibizione di osterix ottenuta con BMP-7 e dall'inibizione di BMP-2 attraverso l'aggiunta di una antagonista delle BMP, la noggina. Nel nostro modello animale di calcificazione vascolare associate a IRC, abbiamo dimostrato che il programma osteoblastico associato a BMP-2/MSX2 era presente prima dell'insufficienza renale cronica, analogamente a quanto dimostrato per le colture in vitro di materiale aterosclerotico. Abbiamo quindi indagato se il trattamento della iperfosfatemia potesse ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari attraverso la regressione dell'ipertrofia cardiaca nel trattamento di un modello animale con calcificazione vascolari sperimentali. La presenza di IRC ha causato iperfosfatemia con aumentata espressione di osterix. Il controllo dell'iperfosfatemia con un chelante del fosforo ha ridotto l'espressione di osterix, la mineralizzazione aortica e l'ipertrofia cardiaca. Concludiamo quindi che l'iperfosfatemia e l'eccessivo riassorbimento osseo sono fattori di rischio cardiovascolari associati a IRC attraverso la stimolazione di un programma di trascrizione osteoblastico nei vasi sanguigni – mediato dall'attivazione di osterix nella tonaca media vascolare – e attraverso l'induzione della mineralizzazione della neointima.

GENETIC BASIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND OSTEOPOROSIS

André G. Uitterlinden

Erasmus Medical Center, Rotterdam (The Netherlands)

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

THE POINT OF VIEW OF THE INTERNIST

Salvatore Minisola

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

Cardiovascular diseases and osteoporosis are two common pathological processes that contribute to a substantial amount to the decline of performance and quality of life of the elderly population. Conventionally, these disorders have been considered as separate and unrelated entities. However, over the last few years there has been increasing biological and epidemiological proof suggesting possible links between these two diseases. For example, in both cross-sectional and longitudinal epidemiological studies, low bone mass has been related to increased cardiovascular mortality, morbidity and subclinical measures of atherosclerosis.

There are some diseases models (such as for example, patients with homocystinuria or with the Marfan syndrome) in which there is an involvement of both skeletal and cardiovascular tissues. In this context it is important to emphasize that not only neointimal calcification but also medial artery calcification increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes and uremia.

Some dietary factors have been shown to have similarities in influencing the risks of both conditions. However, some others act differently in relation with their effects on the development of cardiovascular and skeletal diseases.

There are interesting data supporting a possible effect of drugs within both cardiovascular and skeletal fields; thiazide diuretics, statins and bisphosphonates are the most widely studied. However, new data are emerging concerning other drugs initially employed in the treatment of cardiovascular diseases; these have been shown to have effects also on the skeletal system (nitrates, beta-blockers and so on).

In conclusions, there are a number of biological, epidemiological, clinical and pharmacological studies suggesting a common pathophysiological and therefore potential therapeutic linkage between cardiovascular diseases and osteoporosis. This should establish the basis for a global approach to the patient contrary to the current approach often targeted at the cure of the single disease.

IL PUNTO DI VISTA DELL'INTERNISTA

Salvatore Minisola

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

Le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi rappresentano due patologie che contribuiscono in maniera sostanziale alla riduzione delle prestazioni ed al peggioramento della qualità di vita della popolazione anziana. Tali processi morbosi sono stati considerati fino a poco tempo fa come entità completamente separate fra loro. Tuttavia di recente sono state accumulate numerose evidenze sia nell'ambito biologico che epidemiologico, a favore di un possibile legame tra queste due patologie. Per esempio, sia in studi epidemiologici osservazionali che longitudinali, un incremento della morbilità, della mortalità cardiovascolare e delle manifestazioni subcliniche di aterosclerosi è stata osservato in pazienti con ridotta massa ossea.

Vi sono numerose malattie (come per esempio la omocistinuria o la sindrome di Marfan) in cui è possibile osservare un coinvolgimento sia del sistema scheletrico che cardiovascolare. In questo contesto è importante sottolineare come non solo la calcificazione a livello dell'intima ma anche quella a livello della media incrementa il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti affetti da diabete ed insufficienza renale.

Vi sono alcuni fattori dietetici che sembrano influenzare in maniera simile il rischio di andare incontro ad ambedue le patologie. Tuttavia altri fattori sembrano agire in maniera differente.

Numerosi sono i farmaci che sembrano avere un effetto sia nell'ambito cardiovascolare che scheletrico; quelli di più comune impiego sono rappresentati dai diuretici tiazidici, dalle statine e dai bisfosfonati. Tuttavia di recente sono apparsi in letteratura numerosi dati a supporto di effetti scheletrici per alcuni farmaci primitivamente impiegati in ambito cardiovascolare (nitriti, betabloccanti e così via)

In conclusione numerosi studi di biologia, epidemiologici, clinici e farmacologici suggeriscono una comune radice fisiopatologica e potenzialmente terapeutica tra malattie cardiovascolari ed osteoporosi.

Ciò dovrebbe costituire la base per un approccio globale al malato e non mirato alla cura della singola malattia.

Simposio

“Dalla Rottura di Femore alla Prevenzione:
Terapia con Bisfosfonati
ed Aspetti Farmaco-economici”

MODERATORI: M.I. Gusso, G.C. Isaia

Mercoledì 14 novembre 2007

Sponsor: Procter & Gamble e Sanofi-Aventis

SURGICAL TREATMENT OF FRAGILITY FEMORAL FRACTURES

Massimo Innocenti, Roberto Civinini, Marco Villano, Cristian Carulli

2nd Orthopaedic Clinic, University of Florence (Italy)

Patients with bone fragility are often afflicted by low energy femoral fractures; in addition, in elderly people with osteoporosis, femur could be involved in high energy trauma. The most common site for bone fragility fractures is proximal femur, then, distal femur and proximal tibia. Peculiar lesions related to fragility are hip and knee periprosthetic fractures. Proximal femur fractures are classified in medial, intracapsular, involving femoral neck and lateral, extracapsular, with trochanteric involvement. These fractures have a critical biologic evolution because of the terminal vascular supply of the proximal femur: in fact, even with an adequate treatment, avascular necrosis and non union are quite common. To avoid these drawbacks, joint replacement is preferred to internal fixation in older patients, while in young patients, with adequate general conditions, ORIF has a good rate of success. Concerning to the mechanical aspect of these fractures, Pauwels classification is useful to correlate the healing potential with the obliquity of the fracture and its displacement pattern. Referring to the biological aspect, Garden classification helps to predict the healing rate of the fracture, while Sing classification evaluates the amount of trabecular bone in this femoral zone. Nowadays, we have the possibility to implant bipolar cups or peculiar elliptic heads, to minimize acetabular wear. Total hip arthroplasty represents also an option in selected cases: considering the potential risk of dislocation, large femoral heads show encouraging results. Neck fractures in young patients are treated by internal fixation with cannulated screws, which ensure an excellent reduction; trochanteric fractures are stabilized either with intramedullary nails and screw plates. Recently, angular stability screw plate are been introduced in the clinical practice: these devices are particularly useful in bone fragility related fractures. In cases of significative bone loss and gross instability, use of calcium triphosphate cement is a good solution for mechanical support, either in the fracture and in proximity of the screws. Following these indications and surgical criteria, it is now possible to ensure valid results both in young and elderly patients afflicted by bone fragility fractures, allowing an early recovery of motion. Fracture healing and prosthetic implants stability are also improved by adequate treatment with drugs able to stimulate bone metabolic chain and reduce bone resorption.

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE FRATTURE DEL FEMORE DA FRAGILITÀ

Massimo Innocenti, Roberto Civinini, Marco Villano, Cristian Carulli

Il Clinica Ortopedica, Università degli Studi di Firenze

Nel paziente affetto da fragilità ossea il femore è sede frequente di fratture da trauma non efficiente; l'arto inferiore è però sede, nell'anziano, anche di traumi ad alta energia, che verificandosi in paziente osteoporotico pongono anch'essi rilevanti problematiche di trattamento. La sede più frequente di frattura da fragilità è il femore prossimale; sono relativamente frequenti anche fratture a livello del ginocchio, sia della regione meta-epifisaria del femore che della tibia; particolari fratture da fragilità sono quelle di anca e di ginocchio periprotetische. Circa le fratture prossimali del femore, si distinguono fratture mediali, intracapsulari, del collo del femore, e fratture laterali, extracapsulari, che interessano la regione pertrocanterica. Le fratture prossimali presentano una evoluzione sfavorevole biologico-vascolare, a causa del circolo terminale della regione, e nonostante un idoneo trattamento presentano elevata probabilità di evoluzione in necrosi cefaliche e in pseudoartrosi. Tale evoluzione ha indotto nel tempo un'utilizzo crescente della protesi rispetto alla osteosintesi; ciò nonostante è utile considerare parametri prognostici che, per soggetti relativamente giovani, consentano di eseguire un trattamento di osteosintesi con buone probabilità di guarigione della frattura. Dal lato meccanico, è indicato considerare la classificazione di Pauwels che correla l'obliquità della rima di frattura e la relativa scomposizione delle forze con la possibilità di guarigione; dal punto di vista del circolo, la classificazione di Garden permette di valutare la possibilità biologica di guarigione e infine la classificazione di Sing permette una valutazione della struttura trabecolare della regione prossimale del femore. Le protesi cefaliche oggi utilizzate presentano una doppia articolarietà o configurazioni peculiari (testa ellittica) al fine di ridurre l'usura cotiloidea, o vengono applicate con cotile protesico (protesi totale). Poiché le artroprotesi di anca in frattura sono gravate da un elevato rischio di lussazione, è opportuno impiegare teste di grande diametro che offrono un incremento di stabilità. L'osteosintesi viene realizzata con viti cannulate che assicurano una perfetta riduzione. Le fratture pertrocanteriche vengono trattate con chiodo endomidollare o con viti placche; quest'ultime vengono impiegate anche a livello del femore distale. Una recente acquisizione circa le placche da utilizzare nella frattura da fragilità, comprese le fratture periprotetische, è costituita dalla stabilità angolare che assicura una tenuta ottimale delle viti secondo il concetto della fissazione interna. Nel caso di perdita rilevante di sostanza ossea e quindi di instabilità, si possono impiegare cementi per osso in fosfato tricalcico, che si introducono nel focolaio di frattura o in prossimità delle viti e che assicurano un valido supporto meccanico. Seguendo i suddetti criteri di indicazione e di tecnica chirurgica, è oggi possibile assicurare validi risultati funzionali nell'anziano con frattura da fragilità dell'arto inferiore, con mobilizzazione e deambulazione precoci. La guarigione dalla frattura e la stabilità degli impianti protesici sono favorite da una adeguata terapia farmacologica di stimolazione del metabolismo osseo e di riduzione del riassorbimento.

BISPHOSPHONATES: REAL LIFE EFFECTIVENESS OF OSTEOPOROSIS THERAPIES

Stuart L. Silverman, MD FACP FACR

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

Randomized controlled trials (RCT) are the gold standard for determining drug efficacy and safety. RCT are designed to minimize internal bias and to maximize treatment effect. However, RCT trial design creates shortfalls with regards to external validity of the outcomes. Many patients with osteoporosis, however, can not be included in standard RCTs. Furthermore, RCT are not always predictive for adverse event profile.

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

Over the past decade, large claims databases have become very common in North America and Europe and are used to conduct 'effectiveness studies' which measures efficacy in the real world across a wide range of practices and comorbidities.

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

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

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

The interpretation of these results may be limited by the non-randomized nature of the study design. However, these results are consistent with the results of post-hoc analyses of clinical trials. These results suggest that patients on risedronate have an earlier onset of risk reduction for nonvertebral and hip fractures than do patients on alendronate.

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

BISFOSFONATI: EFFICACIA DELLE TERAPIE DELL'OSTEOPOROSI NEL "MONDO REALE"

Stuart L. Silverman, MD FACP FACR

Professore di Medicina e Reumatologia, Cedars-Sinai/UCLA (USA)

I trial clinici randomizzati (RCT) sono il gold standard per determinare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco. Gli RCT sono in genere disegnati per minimizzare il rischio di bias e massimizzare l'effetto del trattamento, ma hanno un difetto insito nella validità esterna degli obiettivi. Molti pazienti osteoporotici non possono essere inclusi in RCT. Gli studi osservazionali possono pertanto essere molto utili per espandere le evidenze di efficacia dei farmaci nel "mondo reale".

Sia il risedronato che l'alendronato riducono il rischio di fratture non vertebrali in RCT. Ulteriori studi hanno dimostrato che l'efficacia del risendronato può insorgere anche prima rispetto a quella dell'alendronato. Per confrontare l'insorgenza di fratture tra le diverse terapie, abbiamo condotto uno studio retrospettivo per valutare l'incidenza a 6 e 12 mesi di fratture non vertebrali e di anca in una coorte di donne (oltre i 65 anni) trattate con risendronato e alendronato. I pazienti sono identificati in due database di nuovi utilizzatori di risendronato (n=12,215) o alendronato (n=21,615) una volta alla settimana. Sono stati presi in considerazione due outcome: fratture non vertebrali (anca, gomito, omero, clavicola, pelvi, gamba) e d'anca (n=376 and 507 a 6 e 12 mesi, rispettivamente) (n=73 e 109 a 6 e 12 mesi, rispettivamente). L'incidenza di fratture al follow-up è stata valutata con la regressione di Cox.

Una maggior percentuale di pazienti trattati con risendronato presentava al basale fattori di rischio per fratture rispetto a quelli trattati con alendronato. Dopo analisi di regressione, la coorte trattata con risendronato presentava una ridotta incidenza di fratture non vertebrali [19% (p=0.05) a 6 mesi e 18% (p=0.03) a 12 mesi] e d'anca [46% (p=0.02) a 6 mesi e 43% (p=0.01) a 12 mesi] rispetto alla coorte trattata con alendronato.

L'interpretazione di questi risultati può essere limitata dalla natura non randomizzata, ma è in linea con le analisi post-hoc dei trials clinici. Questi risultati suggeriscono che i pazienti trattati con risendronato hanno un minor rischio di fratture non vertebrali e di anca inferiore a quelli trattati con alendronato.

Studio finanziato da: Alliance for Better Bone Health.

TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES: PHARMACOECONOMIC ASPECTS THE ROLE OF EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS AND THE EVALUATION OF THE SOCIAL COSTS OF HIP FRACTURES

Stefania Maggi¹, Patrizia Berto²

¹ CNR Centre on Ageing, Padua (Italy)

² University of Padua, PBE Consulting, Verona (Italy)

In the last 10-15 years strategies for the reimbursement of healthcare services have become increasingly sophisticated, requiring physicians to take on a greater responsibility and urging for close interaction with healthcare system economists and managers. Nowadays, healthcare professional cannot omit to conduct comprehensive and thorough examination of procedures and outcomes of each action or procedure, in order to assess the cost/benefit of healthcare services offered to citizens. Comprehensive examination of the cost of a disease must take into account costs to be sustained as a result of the condition, and benefits deriving from each clinical intervention. Thus, in the case of evaluation of the costs associated with hip fractures, we must consider costs associated with hospitalisation and rehabilitation, but also the extremely high indirect and social costs resulting from the chronic sequelae of this pathology.

In this perspective, the role of epidemiological analysis is that of: identifying the size of medical need in the population, to inform on the social-healthcare burden of the pathology; defining the outcomes of interest: morbidity, disability, QoL and mortality; assessing the differences of outcomes deriving from the various disease treatment profiles (e.g. type of intervention: conservative rather than surgical, promptness of surgery, intensity and duration of rehabilitation, administration and duration of anticoagulant and anti-osteoporotic treatments, etc.)

Based on this data, the economist may then conduct a detailed analysis of the economic aspects of hip fractures, represented by: identification of the variables impacting on the costs of each type of patient (type of intervention, sex, age, disease severity); in-depth analysis of the determinants of cost (hospitalisation, rehabilitation, home treatments); identification of treatment strategies to be subsequently analysed in order to determine their cost-effectiveness.

In summary, epidemiological and economic evaluation of healthcare interventions may constitute a useful set of tools in order to provide clinicians, and decision-makers in general, with elements on which to base a more informed and knowledgeable decision, to the benefit of patients and the community at large.

TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI: ASPETTI FARMACO-ECONOMICI RUOLO DELL'ANALISI EPIDEMIOLOGICA E DELLA VALUTAZIONE DEI COSTI SOCIALI DELLE FRATTURE DEL FEMORE

Stefania Maggi¹, Patrizia Berto²

¹ CNR-Sezione Invecchiamento, Padova

² Università di Padova, PBE Consulting, Verona

Negli ultimi 10-15 anni le strategie per il rimborso dei servizi sanitari sono diventate sempre più sofisticate, richiedendo ai medici l'assunzione di maggiori responsabilità e necessità di stretta interazione con economisti e manager dei sistemi sanitari. Ormai nessun operatore sanitario può prescindere da un esame approfondito e complessivo delle procedure e degli outcome di ogni atto o procedura, al fine di valutare i servizi sanitari offerti ai cittadini in un'ottica di rapporto costo/beneficio. Una valutazione completa del costo di malattia deve tener conto delle voci di costo da sostenere ed imputabili alla condizione in esame, e dei benefici derivanti da ogni intervento clinico. Quindi, nel caso della valutazione dei costi associati alla frattura del femore, dobbiamo tener conto dei costi legati al ricovero ed alla riabilitazione, ma proprio per le sequele croniche di questa patologia i costi indiretti e sociali non possono essere trascurati, perché la loro entità è estremamente elevata.

In questa prospettiva, il ruolo dell'analisi epidemiologica è quello di: individuare la dimensione del problema a livello di popolazione, che rende innanzitutto l'idea del peso socio-sanitario della patologia in esame; definire gli outcome di interesse: morbilità, disabilità, qualità della vita e mortalità; valutare le differenze di outcome derivanti dai diversi profili di cura della malattia (es. tipo di intervento: conservativo vs. chirurgico, tempestività dell'intervento, intensità e durata della riabilitazione, somministrazione e durata del trattamento anticoagulante e anti-osteoporotico, ecc.)

Su questi dati l'economista potrà quindi effettuare un'analisi approfondita degli aspetti economici delle fratture del femore, che si baserà su: individuazione delle variabili che incidono sui costi di ciascuna tipologia di paziente (tipo di intervento, sesso, età, gravità della patologia); analisi delle determinanti di costo (ricovero, riabilitazione, trattamenti domiciliari); individuazione delle strategie terapeutiche e di cura da sottoporre a successive analisi economiche per determinare le più costo-efficaci. In sintesi, la valutazione epidemiologica e la determinazione dei costi di gestione delle malattie possono costituire un insieme di strumenti utile a fornire ai clinici e più in generale ai *decision-makers* elementi sui quali basare una decisione più informata e consapevole, a beneficio dei pazienti e della collettività.

Simposio

“Nuove Evidenze nella Terapia dell’Osteoporosi
Postmenopausale”

MODERATORI: M.L. Brandi, O. Di Munno

Giovedì 15 novembre 2007

Sponsor: Roche e Glaxo

ROLE OF BONE TURNOVER AND BONE DENSITY IN THE ANTIFRACTURATIVE EFFICACY OF BISPHOSPHONATES IN OSTEOPOROSIS

Sergio Ortolani

Operative Unit of Rheumatology and Bone Metabolism Diseases, Istituto Auxologico Italiano-IRCCS, Milan (Italy)

Prevention of incident fractures is the main goal of any osteoporosis treatment. Several bisphosphonates have been demonstrated to significantly reduce fracture risk in large randomized controlled trials. It is well known that these compounds act on bone tissue by inhibiting bone resorption and osteoclast activity, therefore reducing bone turnover and increasing bone mineral density (BMD). There is a large body of evidence indicating that antifracture efficacy of bisphosphonates is proportional to both suppressive effect on bone turnover and increase in BMD.

Conclusions of meta-analysis of the major clinical trials on different amino-bisphosphonates demonstrate a significant association between BMD effect and fracture reduction. Also recent studies on the treatment of osteoporosis using ibandronate have shown that different dosing regimens produce antifracture effects that are proportional to gains in BMD and levels of turnover suppression. Despite the obvious limitations when comparing results from different trials, it also appears evident that antifracture efficacy of bisphosphonates is achieved when BMD gains at lumbar spine reach a given threshold of approximately 3% for vertebral fractures. Antifracture efficacy against non vertebral fractures requires a higher threshold, of at least 4% increase in BMD. This difference may be explained by the fact that non vertebral fractures are more dependent than vertebral fractures on extra-skeletal factors, like propensity to fall. This also explains why the effects of bisphosphonates in reducing the risk of non vertebral fractures is more evident in subgroups of patients with low BMD, who are more exposed to risk of fracture for skeletal reasons.

The data from clinical trials on intermittent ibandronate, either administered orally at 150 mg per month, or intravenously at 3 mg every 3 months, have demonstrated effects in increasing BMD and suppressing bone turnover that are in the highest range for bisphosphonates, thus indicating optimal antifracture efficacy for these treatment regimens of ibandronate.

TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI: RUOLO DEL RIMODELLAMENTO OSSEO E DELLA DENSITÀ OSSEA SULL'EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA DEI BISFOSFONATI

Sergio Ortolani

U.O. Reumatologia e Malattie del Metabolismo Osseo, Istituto Auxologico Italiano-IRCCS, Milano

La riduzione dell'incidenza di nuove fratture costituisce lo scopo principale di ogni terapia dell'osteoporosi. Diversi bisfosfonati hanno dimostrato in studi randomizzati e controllati di grandi dimensioni di ridurre il rischio di fratture vertebrali e di fratture non vertebrali. È ben noto che questi farmaci sono dei potenti inibitori dell'attività osteoclastica e del riassorbimento osseo, riducendo così l'entità del rimodellamento ed aumentando la densità minerale ossea (BMD).

L'insieme di dati esistenti mette in evidenza che l'efficacia antifratturativa dei bisfosfonati è proporzionale all'effetto soppressivo sul turnover osseo e agli incrementi di BMD. Infatti, da studi di metanalisi dei numerosi trials clinici condotti con bisfosfonati diversi emerge una significativa correlazione tra effetto sulla densità ossea e riduzione delle fratture incidenti. Anche i recenti studi sul trattamento dell'osteoporosi con ibandronato hanno mostrato che diversi schemi posologici e modalità di somministrazione determinano un livello di protezione antifratturativa che è proporzionale al guadagno di BMD ed all'intensità di soppressione del rimodellamento osseo. Malgrado i limiti dei confronti di risultati provenienti da studi diversi, si osserva che l'efficacia nei confronti delle fratture vertebrali si può osservare quando l'effetto sulla densità ossea permette un incremento densitometrico di almeno 3%. La soglia di incremento densitometrico per ottenere efficacia nei confronti delle fratture non-vertebrali risulta più elevata, pari al 4% circa. Questa differenza tra efficacia sulle fratture vertebrali e non vertebrali può essere determinata dal fatto che il rischio di fratture non vertebrali riconosce una maggior componente di fattori di rischio extra-scheletrici, quali la propensione a cadere. Ciò in parte spiega perché l'effetto antifratturativo dei bisfosfonati nei confronti delle fratture non vertebrali sia più evidente nei pazienti con bassa massa ossea, le cui fratture riconoscono un maggior contributo dai fattori di rischio scheletrici.

I trials clinici sull'impiego nel trattamento dell'osteoporosi dell'ibandronato intermittente, sia somministrato per via orale (150 mg ogni mese), sia per via endovenosa (3 mg ogni 3 mesi), hanno dimostrato, sia nell'incremento di BMD che nella riduzione degli indici di turnover osseo, effetti tra i più marcati per i bisfosfonati e tipicamente associati ad una efficacia antifratturativa ottimale vertebrale e non vertebrale.

PROGRESSES IN BISPHOSPHONATE TREATMENT: EFFICACY AND SAFETY OF MONTHLY ADMINISTRATION

Sandro Giannini

Medical Clinic 1, Azienda Ospedaliera, University of Padua (Italy)

Ibandronate is an effective and potent aminobisphosphonate, even when used intermittently. This statement is based on the results of the BONE study, in which ibandronate was able to reduce the risk of vertebral fracture in osteoporotic women, both when administered on a daily basis or intermittently. After three years of treatment, ibandronate reduced the risk of fracture by 50% ($p=0.0006$) when given intermittently, for the first time demonstrating that a bisphosphonate is able to affect fracture risk not only when administered daily. The population studied was at low risk of non-vertebral fractures. Mainly because of this ibandronate was able to reduce the risk of non-vertebral fractures only in patients with a higher risk. i.e., in those subjects with basal T-score of the femoral neck < -3.0 . In this post-hoc analysis the risk was reduced by 69% ($p=0.012$). In the same study, the intermittent regimen was well tolerated at least as well as the daily one.

Following these results, another two-year, randomized double blind, placebo controlled study has been carried out to assess the non inferiority of three different monthly regimens of oral ibandronate (50+50 mg on two consecutive days or 100 mg on a single day or 150 mg on a single day) as compared to the daily administration (2.5 mg) in osteoporotic women (Monthly Oral iBandronate In LadiEs, MOBILE) on the modifications of lumbar spine BMD. After one year of treatment the BMD of the spine was increased by 4.3%, 4.1% e 4.9%, respectively for the monthly administration and by 3.9% in the daily group. The non-inferiority was thus demonstrated for all the monthly groups, with the 150 mg monthly being superior as compared to the daily regimen ($p=0.002$). The same trend was observed for all femoral sites. In conclusion, monthly oral ibandronate is effective at least as well as the daily schedule in the treatment of postmenopausal osteoporosis. An improved convenience due to the monthly administration should increase compliance to osteoporosis treatment, possibly implicating an increased efficacy in fracture prevention.

EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI ORALI: EFFICACIA E SICUREZZA DELLA FORMULAZIONE MENSILE

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova

Ibandronato è un potente aminobisfosfonato di comprovata efficacia anche quando somministrato in modo intermittente. Uno studio prospettico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe: BONE) ha infatti dimostrato la notevole efficacia di Ibandronato orale nel ridurre il rischio di fratture vertebrali in donne affette da OPM, sia per somministrazione giornaliera (2.5 mg) che intermittente (20 mg a giorni alterni per i primi 24 giorni di ogni ciclo di 3 mesi). Al terzo anno di trattamento, il regime intermittente ha determinato una significativa riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali rispetto al placebo del 50% ($p=0.0006$), dimostrando per la prima volta l'efficacia di un bisfosfonato orale nel ridurre il rischio fratturativo anche quando somministrato con un intervallo libero da farmaco maggiore di 2 mesi. Riduzioni comparabili del rischio relativo (62%; $p=0.0001$ rispetto al placebo) di nuove fratture vertebrali sono state anche osservate con il regime giornaliero. I dati di un'analisi post hoc hanno evidenziato che il regime giornaliero è risultato in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture non vertebrali in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (T-score del collo del femore < -3) del 69% ($p=0.012$). A seguito di questi risultati, un ampio studio multinazionale di fase III, della durata di due anni, randomizzato, in doppio cieco (Monthly Oral iBandronate In LadiEs, MOBILE) ha indagato prospetticamente la non inferiorità di tre regimi mensili di Ibandronato orale (50+50 mg [singole dosi in giorni consecutivi], 100 mg [in un unico giorno] e 150 mg [in un unico giorno]) rispetto a quello giornaliero (2.5 mg) con comprovata efficacia antifratturativa, in termini di variazione della BMD della colonna lombare. Dopo 1 anno di trattamento, la BMD della colonna lombare è aumentata del 4.3%, 4.1% e 4.9% nei gruppi trattati con 50+50 mg, 100 mg e 150 mg mensili, rispettivamente, e del 3.9% nel gruppo trattato con il regime giornaliero. La non inferiorità rispetto a tale regime è stata dimostrata per tutti i regimi mensili, con una superiorità dimostrata prospetticamente per il dosaggio di 150 mg ($p=0.002$). In corrispondenza di tutti i siti femorali sono stati osservati considerevoli incrementi della BMD, con i maggiori aumenti ottenuti nel gruppo trattato con 150 mg. Ibandronato mensile orale è risultato ben tollerato. In conclusione, Ibandronato mensile orale ha dimostrato di possedere un'efficacia almeno comparabile ed una tollerabilità simile a quella di Ibandronato giornaliero nel trattamento della PMO. Inoltre, il dosaggio mensile di 150 mg ha prodotto maggiori incrementi della BMD e maggiori riduzioni dei livelli sierici di CTX rispetto ai dosaggi da 100 mg e giornaliero. Una maggiore comodità di utilizzo e una migliore tollerabilità si pensa possano migliorare l'aderenza alla terapia e, di conseguenza, i risultati terapeutici a lungo termine nel trattamento della PMO.

NEW THERAPEUTIC REGIMENS WITH BISPHOSPHONATES: THE ROLE OF INTRAVENOUS TREATMENT

Gerolamo Bianchi

U.O. Reumatologia, Dipartimento Apparato Locomotore, Azienda Sanitaria Genovese, Genoa (Italy)

In some patient groups, oral bisphosphonates may be unsuitable for use or even contraindicated. An efficacious and well tolerated intravenous (i.v.) bisphosphonate could therefore be useful. In the DIVA study, 2mg every 2 months (q2mo) or 3mg every 3 months (q3mo) i.v. ibandronate injections had superior efficacy ($p < 0.001$) at the lumbar spine to an established daily oral ibandronate regimen (2.5mg) after 1 year in women with postmenopausal osteoporosis (PMO). Here the results at 2 years are reported. All participants in this double-blind, double-dummy, non-inferiority study were women (aged 55-80 years; ≥ 5 years since menopause) with PMO (lumbar spine [L2-L4] BMD T-score < -2.5). Participants received i.v. or oral treatment plus placebo to maintain blinding. Daily calcium (500mg) and vitamin D (400IU) supplements were provided. At 2 years, efficacy endpoints included relative change in lumbar spine and hip BMD and serum CTX. Adverse events were carefully monitored. Globally 1,395 women were randomized. After 2 years of treatment, increases in lumbar spine BMD were obtained in all treatment arms: 6.4% in the q2mo arm ($n=320$), 6.3% in the q3mo arm ($n=334$) and 4.8% in the daily arm ($n=334$). As at 1 year, both i.v. regimens were proven non-inferior (margin at year 2: 1.3%) and also superior ($p < 0.001$) to the oral regimen. At all hip sites, increases in BMD were also observed (table), with consistently greater gains in the i.v. arms than in the oral arm. Serum CTX concentrations were also substantially reduced (median reduction: 53.4-59.9%). At 2 years, the good tolerability observed at 1 year was again seen with both i.v. regimens. A similar incidence of adverse events (85.3-88.6%), drug-related adverse events (36.8-46.4%) and drug-related adverse events leading to withdrawal (6.0-7.7%) was observed between the daily oral and the i.v. arms. In conclusion, intermittent i.v. ibandronate injections are an

Table. Change (% , standard deviation) from baseline in lumbar spine and hip BMD at 2 year.

	2 mg q2mo i.v. IBN; n=320/330	3 mg q3mo i.v. IBN; n=316/334	2.5 mg daily oral IBN; n=333/334
Lumbar spine	6.4 (4.7)	6.3 (5.0)	4.8 (4.9)
Total hip	3.4 (3.0)	3.1 (4.5)	2.2 (3.7)
Femoral neck	2.7 (4.2)	2.8 (4.7)	2.2 (4.3)
Hip trochanter	5.0 (4.5)	4.9 (7.5)	3.5 (4.7)

efficacious and well tolerated treatment option for patients with PMO, give additional BMD increases and may be useful for those who are unsuitable or contraindicated for oral bisphosphonate administration.

SVILUPPO DEI REGIMI TERAPEUTICI CON BISFOSFONATI: IL RUOLO DEL TRATTAMENTO ENDOVENOSO

Gerolamo Bianchi

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

Il trattamento della osteoporosi post-menopausale (OPPM) con bisfosfonati orali è talvolta non adatto o controindicato, rendendo utile la disponibilità di un regime endovenoso (ev). Nello studio DIVA, l'ibandronato (IBN) ev, sia 2 mg ogni 2 mesi (2 m) o 3 mg ogni 3 mesi (3 m) dopo 1 anno di trattamento, ha dimostrato una efficacia superiore nell'aumentare la densità ossea (BMD) lombare rispetto al regime orale giornaliero (2.5 mg). Di seguito sono riportati i risultati dopo 2 anni di trattamento. Lo studio (in doppio cieco, double-dummy, di non inferiorità) ha arruolato donne osteoporotiche (BMD T-score < -2.5) di età compresa tra 55 e 80 anni, che hanno ricevuto un trattamento ev o orale più placebo, oltre a calcio (500 mg) e vitamina D (400 UI). Gli eventi avversi sono stati attentamente osservati. In totale, hanno preso parte allo studio 1395 donne. Dopo 2 anni di trattamento, vi è stato un aumento della BMD in tutti i gruppi: 6.4% nel 2 m (320 pz), 6.3% nel 3 m (334 pz) e 4.8% nel giornaliero (334 pz). Entrambi i regimi ev hanno dimostrato di non essere inferiori (margine a 2 anni 1.3%) e anche superiori ($p < 0.001$) al regime orale giornaliero. Anche la BMD di tutti i siti femorali è aumentata maggiormente con i regimi ev rispetto all'orale (tabella). I livelli di CTX serico si sono consistentemente ridotti (decremento medio: 53.4-59.9%). La tollerabilità è stata buona con tutti i regimi terapeutici. L'incidenza di eventi avversi (85.3-88.6%), eventi avversi correlati al trattamento (36.8-46.4%) e eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato all'interruzione dello studio (6.0-7.7%) è stata simile rispettivamente col regime orale e ev. In conclusione, IBN ev è un'opzione terapeutica efficace e ben

Tabella. Variazione a 2 anni (% , DS) della BMD della colonna lombare e dei siti femorali rispetto al basale.

	2 mg 2 m IBN ev; n=320/330	3 mg 3 m IBN ev; n=316/334	2.5 mg die IBN orale; n=333/334
Colonna lombare	6.4 (4.7)	6.3 (5.0)	4.8 (4.9)
Femore totale	3.4 (3.0)	3.1 (4.5)	2.2 (3.7)
Collo femorale	2.7 (4.2)	2.8 (4.7)	2.2 (4.3)
Trocantere	5.0 (4.5)	4.9 (7.5)	3.5 (4.7)

tollerata per le donne con OPPM, da aumenti ulteriori della BMD rispetto al regime orale e può essere utile nelle pazienti in cui i bisfosfonati orali non sono adatti o sono controindicati.

Simposio

“Ranelato di Stronzio: la Neoformazione Ossea
come Primo Approccio all’Osteoporosi”

MODERATORI: S. Adami, M.L. Brandi

Giovedì 15 novembre 2007

Sponsor: I.F.B. Stroder e Servier Italia

OSTEOPOROSIS: A BONE STRUCTURE ALTERING DISEASE

Ranuccio Nuti

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

Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and consequent increased risk of fracture.

In physiological conditions the structural integrity of bone and in particular its elasticity and resistance to mechanical stress, is regulated by several factors. Among these factors the more important are: number, thickness, separation and connectivity of the trabeculae; thickness and porosity of cortical bone; bone turnover; the properties of collagen and bone matrix; the spatial organization of collagenic fibres; the mineralization and the quality of the hydroxyapatite crystals; the presence and the accumulation of microcracks.

In the osteoporotic patients the reduced bone strength with the consequent increased risk of fragility fractures is determined not only by a reduced BMD but also by other qualitative factors such as the microarchitecture, the bone turnover (expression of osteoclastic and osteoblastic activity), and the material properties of bone (quality of collagen, microcracks, etc.).

Therefore the capacity of vertebral body to bear the weight is determined not only by the bone mass but also by the microarchitecture of the trabecular bone, the thickness of the cortical ring and the diameter of the vertebrae.

Osteoporosis is a disease in which bone quality greatly deteriorates producing an increased bone fragility. The pathogenetic mechanism of the alteration of bone quality in osteoporosis is complex; certainly the increased osteoclast activity (increased activity of osteoclasts and increased recruitment) plays a crucial role, but also the osteoblastic activity is inadequate with consequent thinning and perforation of trabeculae. These considerations on the quantitative and qualitative alterations of bone in osteoporotic patients are crucial in the planning an adequate pharmacological approach, which should not be limited to blocking of bone resorption, but should also stimulate bone formation and preserve the structural qualities of the skeleton.

OSTEOPOROSI: UNA MALATTIA CHE ALTERA LA STRUTTURA DELL'OSSO

Ranuccio Nuti

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

L'osteoporosi è una malattia metabolica caratterizzata da una patologica riduzione della massa ossea e da alterazioni microarchitettrali del tessuto osseo, che diventa fragile e maggiormente esposto al rischio di fratture. In condizioni fisiologiche sono numerosi i fattori che determinano l'integrità strutturale dell'osso e quindi la sua elasticità e resistenza alle sollecitazioni meccaniche. Tra questi i più importanti sono: il numero, lo spessore, la separazione e la connettività delle trabecole nell'osso spongioso; lo spessore e la porosità dell'osso corticale; l'entità del turnover; le proprietà del collagene e della matrice ossea, la disposizione spaziale delle fibre collagene; lo stato di mineralizzazione e la qualità dei cristalli di idrossiapatite, la presenza e l'accumulo di microdanni.

Pertanto nell'osteoporosi la diminuita resistenza ossea con la conseguente predisposizione alle fratture non è determinata solo dalla ridotta densità ossea, ma anche da altri fattori di tipo qualitativo tra i quali i più importanti sono la microarchitettura, l'entità del rimodellamento osseo e quindi l'attività degli osteoclasti e osteoblasti e le proprietà del materiale (struttura del collagene, microdanni). Pertanto la capacità di un corpo vertebrale di sopportare il carico è determinata non soltanto dalla massa ossea, ma anche dalla architettura dell'osso trabecolare, dallo spessore dell'anello corticale e dalle dimensioni del corpo vertebrale stesso.

L'osteoporosi è quindi una malattia nella quale si altera profondamente la qualità del tessuto osseo che diventa più fragile. Il meccanismo patogenetico responsabile di questa alterazione della qualità è complesso: sicuramente un ruolo importante è svolto dalla iperattività osteoclastica, dovuta sia ad aumentata attività delle singole cellule che ad un aumentato reclutamento degli osteoclasti nella sede di riassorbimento; tuttavia anche la fase di neodeposizione osteoblastica è ridotta, per cui si realizza una patologica erosione trabecolare. Queste considerazioni fisiopatologiche sulle alterazioni quantitative e qualitative cui va incontro il tessuto osseo nel corso dell'osteoporosi sono essenziali anche per un corretto approccio farmacologico alla malattia, che non si deve limitare al blocco dei meccanismi di riassorbimento osseo, ma deve anche stimolare la neoformazione e rispettare la qualità strutturale dello scheletro.

STRONTIUM RANELATE: FROM NEOFORMATION TO BONE TISSUE MICROARCHITECTURE REBUILDING

Carmelo Erio Fiore

Medical Clinic II, Hospital "Vittorio Emanuele", Catania (Italy)

Current therapeutic strategies of osteoporosis (OP) stretch to privilege the employment of drugs that are able to increase the formation of new bone, even if the inhibition of the osteoclasts activity is still not a secondary objective. Strontium Ranelate (SR) is the only drug approved for the therapy of OP that is able to reduce the activity of the osteoclasts and contextually to stimulate that osteoblasts' one. This double activity called "dual action" results in a reequilibrium of turnover toward bone formation and produce a clear gain of bone in treated patients. It's however mandatory that the bone neoformation preserve a physiological organization, and that the increase of BMD corresponds to an effective rebuild of the bone microstructure with increment of the elasticity and the resistance to traumas. The evidences on this important issue come, for SR, from the observations on animal and the evidences obtained with the bone biopsies executed in two great multicentric international trials like SOTI and TROPOS. Studies leaded in rats have demonstrated that SR meaningfully increases the compressive strength in the vertebra and the resistance to the flexing in the femur. The histomorphometry of patients' bone biopsies has highlighted a physiological mineral apposition rate with normal thickness of the osteoid lip. This corresponds to an increment of 38% of the osteoblastics surface to endosteal level. The final result is an increase of the thickness of the trabecular and the cortical bone, detectable also with the 3D-analysis microCT. These observations correspond to the increment of the BMD and may explain the high efficacy against fracture at vertebral, not vertebral and femoral level found in trials and confirmed in clinical practice with Strontium Ranelate.

RANELATO DI STRONZIO: DALLA NEOFORMAZIONE ALLA RICOSTRUZIONE DELLA MICROARCHITETTURA OSSEA

Carmelo Erio Fiore

Clinica Medica II, Ospedale "Vittorio Emanuele", Catania

Le strategie terapeutiche dell'osteoporosi (OP) tendono attualmente a privilegiare l'impiego di farmaci che siano in grado di stimolare la formazione di nuovo osso, anche se comunque l'inibizione dell'attività osteoclastica rimane un obiettivo non secondario. Il Ranelato di Stronzio (RS) è l'unica sostanza approvata per la terapia dell'OP che possiede caratteristiche farmacologiche tali da ridurre l'attività degli osteoclasti e contestualmente stimolare quella degli osteoblasti. Questa attività definita "dual action" si risolve in un guadagno netto di osso nei pazienti trattati. È tuttavia indispensabile che l'osso neoformato mantenga una organizzazione fisiologica, e che l'aumento della BMD corrisponda ad una effettiva ricostruzione della microstruttura ossea con incremento dell'elasticità e della resistenza ai traumi. Le informazioni su questo importante punto provengono, per il ranelato di stronzio, dalle osservazioni sull'animale e dalle evidenze ottenute con le biopsie ossee eseguite nei grandi trials multicentrici internazionali SOTI e TROPOS. Studi condotti nel ratto hanno dimostrato che RS incrementa significativamente la resistenza alla compressione nella vertebra e la resistenza al piegamento nel femore. L'istomorfometria nelle biopsie ossee nell'uomo ha fatto evidenziare una mineralization rate fisiologica con normale spessore dell'orletto osteoide. A questo corrisponde un incremento del 38% della superficie osteoblastica a livello endostale. Il risultato finale è un aumento dello spessore delle trabecole e dell'osso corticale, rilevabile anche all'analisi microTC tridimensionale. Quanto osservato corrisponde all'incremento della BMD e concorre a spiegare l'elevata efficacia antifratturativa vertebrale, non vertebrale e femorale riscontrata nei trials e nella pratica clinica con l'impiego del ranelato di stronzio.

STRONTIUM RANELATE: BONE FORMATION AS A FIRST CHOICE IN OSTEOPOROTIC PATIENTS

Sergio Ortolani

Centre for Metabolic Bone Diseases, Istituto Auxologico Italiano, Milan (Italy)

The key metabolic derangement underlying the onset of osteoporosis is the imbalance in the fine-tuned process of bone remodelling, resulting in bone loss and microarchitectural deterioration of bone tissue and leading to increased bone fragility.

For that since the first definition of osteoporosis by WHO (1994) both effects have been highlighted as strategic key points to be targeted in developing new therapeutic options.

Recently, a new therapeutic option was clinically developed to treat osteoporosis, able to target both issues: strontium ranelate.

This innovative drug is an anabolic agent able to stimulate osteoblasts and inhibit osteoclasts re-balancing bone turnover in favour of bone formation.

Two large clinical trials (SOTI and TROPOS) involved more than 7.000 patients to assess antifracture efficacy of strontium ranelate on both vertebral and non vertebral sites, including an analysis on hip fractures.

These trials were planned to evaluate patients in the long term therapy, for 5 years with a principal analysis of data at 3 years.

In SOTI trial, aimed at vertebral antifracture efficacy, strontium ranelate significantly reduced vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women, by -49% in the 1st year and -41% at 3 years.

In TROPOS trial, aimed to evaluate non-vertebral antifracture efficacy, strontium ranelate demonstrated in all postmenopausal osteoporotic women a significative reduction of fractures over time. In high risk group hip fractures were also significantly reduced by strontium ranelate compared to placebo (-36%).

The final analysis of data from both trials at 5 years, confirmed even in the long term the antifracture efficacy of strontium ranelate, on all kind of fractures (vertebral, non vertebral including hip).

These robust clinical data indicate that strontium ranelate is a first line treatment for osteoporosis, to prevent vertebral and non vertebral fractures in all postmenopausal women.

RANELATO DI STRONZIO: LA FORMAZIONE OSSEA COME PRIMA SCELTA PER LE PAZIENTI OSTEOPOROTICHE

Sergio Ortolani

Centro per le Malattie del Metabolismo Osseo, Istituto Auxologico Italiano, Milano

Il disordine metabolico chiave che sta alla base della comparsa dell'osteoporosi è uno squilibrio nel processo di fine regolazione che avviene nel rimodellamento osseo, che comporta perdita di osso e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con aumento della sua fragilità.

Per questo, alla prima definizione di osteoporosi dell'OMS (1994) entrambi gli effetti sono stati evidenziati come punti chiave strategici per lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche.

Recentemente, è stata sviluppata clinicamente una nuova opportunità terapeutica per trattare l'osteoporosi, capace di agire su entrambi i target: il ranelato di stronzio.

Questo farmaco innovativo è un agente anabolico capace di stimolare gli osteoblasti e inibire gli osteoclasti riequilibrando il turnover osseo in favore della sua formazione ossea.

Due grandi trials (SOTI e TROPOS) hanno coinvolto più di 7.000 pazienti per valutare l'efficacia antifrattura del ranelato di stronzio sia a livello vertebrale che non vertebrale, includendo l'analisi sulle fratture dell'anca.

Questi trials sono stati programmati per valutare le pazienti nella terapia a lungo termine, per una durata di 5 anni con un'analisi principale a 3 anni.

Nel SOTI, che aveva come end-point principale la valutazione dell'efficacia antifrattura vertebrale, il ranelato di stronzio nelle donne in postmenopausa osteoporotiche ha ridotto significativamente le fratture vertebrali del 49% al primo anno e del 41% al terzo anno.

Nel TROPOS, che aveva come end-point principale la valutazione dell'efficacia antifrattura non vertebrale, il ranelato di stronzio nelle donne in postmenopausa osteoporotiche ha ridotto significativamente tali fratture. Il ranelato di stronzio ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture dell'anca in confronto a placebo (-36%).

L'analisi finale dei dati di entrambi i trials a 5 anni conferma l'efficacia antifratturativa del ranelato di stronzio anche a lungo termine, in tutti i tipi di fratture (vertebrale, non vertebrale, inclusa l'anca).

Questi "robusti" dati clinici indicano che il ranelato di stronzio è un trattamento di prima scelta per l'osteoporosi, per prevenire le fratture vertebrali e non vertebrali in tutte le donne in postmenopausa.

STRONTIUM RANELATE: FROM BONE NEOFORMATION TO LONG TERM ANTIFRACTURE EFFICACY

Giancarlo Isaia, Marco Ravazzoli, Marco Di Stefano

Department of Internal Medicine, University of Turin (Italy)

Osteoporosis is a chronic disease characterized by a negative balance between bone neoformation and reabsorption: in consequence, the main therapeutic strategy is to obtain a consistent balance by using drugs able to stimulate bone neoformation or to inhibit bone reabsorption.

Strontium Ranelate (SR) represents the only therapeutic approach that could provide an adequate answer to those issues, because it is able to effect both these mechanisms. Actually, the traditional anti-resorptive approach to osteoporosis may hide in their mechanism of action a possible limit to their long term utilization: the hyper-mineralization induced in bone and a progressive reduction on Bone Multicellular Units (BMU), on which those mechanism act, may not allow those drugs to maintain their efficacy in the long term. Not by chance it's everyday more common to hear about pulse-therapy and wash-out periods with those drugs. The bone forming action seems to represent the more consistent answer to a pathology characterized by rapid and praecox bone loss and the peculiar action on osteoblast and the consequent induction of bone formation by SR represent a rational to suppose an effective long term action of SR.

Actually the evidences supporting this hypothesis are numerous and find continuously new confirmations. After the first Register's articles that demonstrated the efficacy in the long time at both vertebral and peripheral level, new publications are enlarging the bunch of evidences.

It has been demonstrated that BMD with SR increase linearly up to the 5th year when SR bone accumulation reach a plateau between the 2nd and 3rd year. In its publications Seeman et al. demonstrated that SR confirms its efficacy on both fracture sites also in a population over 80 year old up to the 5th year. Finally, recent data show that SR is dramatically effective over 5 year also against hip fracture.

These evidences of efficacy in the long term are peculiar of SR, probably due to its own mechanism of action. Considering the chronic nature of the pathology and those evidence, by this time unique, of SR the Evidence Based Medicine oblige us to consider those drug as the 1st choice treatment in post-menopausal osteoporosis.

RANELATO DI STRONZIO: DALLA NEOFORMAZIONE AD UN'EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA CHE SI MANTIENE NEL LUNGO TERMINE

Giancarlo Isaia, Marco Ravazzoli, Marco Di Stefano

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

L'Osteoporosi è una malattia cronica degenerativa caratterizzata da un bilancio negativo fra la fase neoformativa e quella riassorbitiva dell'osso: la strategia terapeutica fondamentale pertanto si pone come obiettivo quello di ottenere un riequilibrio di tale situazione, ricorrendo a farmaci attivi nello stimolare la neoformazione, ovvero nell'inibire il riassorbimento. Il Ranelato di Stronzio (RS), per le sue caratteristiche farmacologiche, rappresenta l'unico approccio terapeutico di prima scelta che possa rispondere adeguatamente ad entrambe queste esigenze in quanto è in grado di incidere su entrambi i meccanismi fisiopatologici della malattia. In effetti, i tradizionali approcci anti-riassorbitivi trovano proprio nel loro meccanismo d'azione un possibile limite nel loro utilizzo a lungo termine, in quanto l'ipermineralizzazione dell'osso e la progressiva riduzione delle Unità Multicellulari di Base (BMU) che possono essere indotte da tali trattamenti potrebbero impedire a questi farmaci di mantenere un'adeguata efficacia nel tempo. Non a caso, infatti, si parla sempre più di terapie pulsanti e di periodi di wash-out per questi trattamenti.

La peculiare azione sulla neoformazione ossea del RS costituisce un razionale interessante per ipotizzare un'azione che si mantenga efficace nel tempo. Le evidenze a supporto di questa ipotesi sono numerose e trovano continuamente nuove conferme: infatti, dopo i primi lavori di Reginster et al. che dimostravano l'efficacia antifratturativa del RS nel lungo termine sia sul sito vertebrale che su quelli periferici, nuove pubblicazioni hanno arricchito le nostre conoscenze. È stato dimostrato che la BMD con il RS aumenta in modo lineare fino al 5° anno, a fronte di un plateau nell'accumulo dello stronzio nell'osso tra il 2° ed il 3° anno. Inoltre, è stato dimostrato che il RS si presenta un significativo effetto sulla prevenzione delle fratture su entrambi i distretti fino al 5° anno anche su una popolazione di oltre 80 anni. Infine, recentissimi dati dimostrano che anche contro le fratture d'anca l'efficacia del RS si mantiene importante nel tempo, fino al 5° anno.

Tutte queste evidenze si pongono autorevolmente a supporto di un'efficacia a lungo termine che è ad oggi è stata dimostrata per il solo RS, probabilmente sia per l'accuratezza metodologica con cui sono stati condotti gli studi, sia per il peculiare meccanismo d'azione del farmaco. In ragione della natura cronica della patologia e di queste evidenze per il momento uniche, sulla base dell'Evidence Based Medicine possiamo considerare il RS come la prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

Simposio

“La Osteonecrosi da Bisfosfonati”

MODERATORI: S. Adami, G. Perfetti

Giovedì 15 novembre 2007

DEFINITION OF BONE NECROSIS BY THE PATHOLOGIST

Alessandro Franchi

Department of Human Pathology and Oncology, University of Florence (Italy)

Necrosis is the cell death due to an irreversible external injury, which is recognizable microscopically by alterations in the nucleus (swelling, pyknosis, karyorrhexis, karyolysis) and in the cytoplasm, which becomes eosinophilic. Osteonecrosis is a common disorder that may go clinically unrecognized, or may result in the collapse of bone architecture, determining severe anatomic alterations of the involved site. It is not a specific disease entity, but rather it is the final common pathway of several conditions ultimately leading to an impairment of blood supply to the bone tissue, although there is evidence that modifications of bone remodelling activity and weakening of bone structure with microfractures play an important role in its pathogenesis. According to the site involved and to the factors promoting its development, the morbid anatomy and histopathology of osteonecrosis show a different appearance. It has long been accepted that the histologic sign indicative of osteonecrosis is empty osteocytic lacunae, but the same picture may result from artefactual loss of staining of osteocytic nuclei due to suboptimal tissue fixation. The earliest microscopic signs indicative of osteonecrosis are indeed seen in the marrow spaces, where evidence of necrosis can be seen in experimental models as early as the second day. Reparative processes start at the periphery of the necrotic area and consist of a proliferation of capillaries accompanied by fibroblasts and foamy histiocytes, which are responsible for the breakdown of necrotic marrow, while dead bone is removed by osteoclasts and substituted by newly formed trabeculae; alternatively woven bone is laid down on the surface of dead trabeculae. The histologic picture in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws is different, and it is characterized by partially or completely necrotic bone with a severe inflammatory infiltrate of the inter-trabecular spaces. In the necrotic area, *Actinomyces* colonies are identified in most cases. Therefore, the overall picture is that of an osteomyelitic process and it is debated whether there is superinfection of a primarily necrotic bone by the oral flora or bone necrosis is rather a consequence of microbial infiltration of metabolically inactive and poorly vascularized bone. The observation that involved bone is not entirely necrotic speaks against a bisphosphonate-induced necrosis, but rather supports the hypothesis that the process is started by injury and infection, and the reduced remodelling ability due to bisphosphonate treatment hinders the subsequent reparative process.

DEFINIZIONE ANATOMO-PATOLOGICA DELLE NECROSI OSSEE

Alessandro Franchi

Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia, Università degli Studi di Firenze

La necrosi è la morte cellulare dovuta ad un danno esterno irreversibile, ed è riconoscibile a livello microscopico per la presenza di alterazioni nucleari (rigonfiamento, picnosi, carioressi, cariolisi) e del citoplasma, che diviene eosinofilo. La osteonecrosi è una patologia comune che può essere clinicamente silente o può determinare un collasso della architettura del tessuto osseo ed una conseguente grave alterazione anatomica della sede interessata. Non è una entità specifica, ma piuttosto la via finale comune di una serie di condizioni patologiche che determinano una alterazione del flusso ematico osseo, anche se ci sono una serie di osservazioni che indicano come importante nella patogenesi una modificazione del rimodellamento osseo ed un indebolimento della struttura con comparsa di microfratture. L'aspetto macroscopico e microscopico della osteonecrosi varia a seconda della sede interessata e dei fattori che ne promuovono l'insorgenza. A livello istologico, la presenza di lacune osteocitarie vuote è stata accettata per lungo tempo come criterio di diagnosi di osteonecrosi, ma si tratta di un reperto aspecifico, che può anche essere legato ad artefatti di processazione tissutale. Il segno più precoce di osteonecrosi è in realtà la evidenza di necrosi degli elementi midollari, che può essere vista nei modelli sperimentali a partire dal secondo giorno. Il quadro è completato dai fenomeni riparativi che consistono di una proliferazione di fibroblasti ed istiociti, che rimuovono il midollo necrotico, mentre l'osso necrotico è rimosso dagli osteoclasti e sostituito da nuovo tessuto osseo da parte degli osteoblasti. Il quadro istologico in caso di osteonecrosi dei mascellari da bisfosfonati è significativamente diverso, e caratterizzato da un tessuto osseo completamente o parzialmente necrotico con un intenso infiltrato infiammatorio degli spazi intertrabecolari. Spesso è possibile osservare colonie di *Actinomyces* nelle aree necrotiche. Nel complesso il quadro è quindi quello di un processo osteomieltico, ed è oggetto di discussione se vi sia una sovra-infezione sull'osso necrotico da parte della flora orale o se la necrosi ossea sia una conseguenza della infezione di un osso metabolicamente inattivo e poco vascularizzato. Il fatto che a livello istologico la necrosi ossea sia spesso incompleta non supporta l'ipotesi di una necrosi indotta direttamente dai bisfosfonati, ma piuttosto quella che il processo inizi come quadro infettivo e che le ridotte capacità di rimodellamento dovute al trattamento farmacologico interferiscano con i fenomeni riparativi.

EPIDEMIOLOGY OF OSTEONECROSIS OF THE JAW (ONJ) INDUCED BY BISPHOSPHONATES

Francesco Bertoldo

Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona (Italy)

Since 2003 at least 865 cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) associated to bisphosphonates (BPs) have been reported in literature. Although the number of patients presenting with ONJ seems to be increasing, the exact prevalence and incidence remain unknown. Many published studies have been case reports or case series conducted within single center lacking an appropriate denominator for an accurate incidence figure. Furthermore the differences in the clinical and histological definition of ONJ and the methodology used to define the lack of a "case". ONJ affect the mandible exclusively (68% of cases), the maxilla exclusively (28% of cases) and less frequently both jaws (4.2% of cases). Globally the estimated incidence of ONJ in cancer patients treated for bone malignancy has ranged from 9.4-10% among patients taking zoledronate and 4-14% among patients taking pamidronate with an overall risk significantly greater than that among patients treated with oral BPs for osteoporosis. In an online Web survey (Durie et al., 2005) the incidence of ONJ was estimated to be 6.8% in Multiple Myeloma (MM) and 4.4% in breast cancer (BC) and in a large postal survey of Australia Adverse Drug Reaction Committee (ADRAC) in 2004 and 2005 the frequency was 0.88% to 1.15% and when dental extractions were carried out the frequency was 6.67% to 9.1%. In retrospective studies on large populations of cancer patients treated with pamidronate, zoledronate, or both the incidence ranged from 3.1% to 3.8% in MM, 1.2% to 2.5% in BC, and 1.8% in PC (Hoff et al., 2005; Wang et al., 2007). In few prospective studies the incidence was 10-11% in MM and 2.9% in BC (Bamias et al., 2006; Zervas et al., 2006). The duration of administration to onset time range from 12 to 18 months for zoledronate and 20 to 24 months with pamidronate. The incidence of ONJ among osteoporotic patients treated with oral aminoBPs is very low and it has been estimated to be 0.7-1/100.000 pts/years (Am Dental Association, 2006). The frequency reported by ADRAC range from 0.01% to 0.34%, when extractions as carried out (Mavrokokki et al., 2007). The worldwide number of cases of ONJ revealed by manufactures among about 33 million of patients treated was 170 with alendronate, 20 with risedronate and 1 with ibandronate. Overall, in literature are reported 28 cases of ONJ associated with oral BPs (21 with alendronate, 4 with alendronate/i.v BPs, 3 with risedronate). The duration of administration to onset time of ONJ is significantly longer than in oncologic patients ranging from 4 to 10 years. The severity of ONJ seems decreased and the outcome significantly better than in oncologic patients.

EPIDEMIOLOGIA DELL'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ) ASSOCIATA A TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI

Francesco Bertoldo

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona

Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura 865 casi di ONJ associata a trattamento prevalentemente con aminobisfosfonati (BPs). Sebbene il numero di casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della ONJ non è chiara poiché la gran parte dai dati pubblicati sono case report o casistiche di singoli centri, per la non uniforme definizione della ONJ, l'incompleta descrizione dei casi e la mancanza di un denominatore preciso che impedisce di valutarne la prevalenza/incidenza. L'ONJ colpisce nel 68% dei casi solo la mandibola, nel 28% la mascella ed entrambe nel 4% di casi. Globalmente l'ONJ colpisce con maggior frequenza soggetti neoplastici trattati con aminobisfosfonati per via infusiva ad alte dosi mentre il rischio appare estremamente meno elevato per i pazienti trattati con bisfosfonati orali per osteoporosi. In studi di survey la frequenza era del 0.88-1.15% globalmente, che diventava 6.67-9% se venivano considerati solo i soggetti che avevano subito estrazioni dentarie (Australia Adverse Drug Reaction Committee – ADRAC) con un'incidenza nel Mieloma Multiplo (MM) del 6.8% e del 4.4% nel carcinoma della mammella (BC) (Durie et al., 2005). In studi retrospettivi su ampie casistiche di soggetti trattati con zoledronato (ZOL) e pamidronato (PAM) per metastasi ossee l'incidenza di ONJ risultava del 3.1-3.8% nel MM, dell'1.2-2.5% nel BC e dell'1.8% nel carcinoma prostatico (Hoff et al., 2005; Wang et al., 2007). Nei rari studi prospettici l'incidenza era del 10-11% nel MM e del 2.9% nel BC (Bamias et al., 2006; Zervas et al., 2006). L'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia e l'insorgenza di ONJ sembra essere mediamente di 12-18 mesi per ZOL e 20-24 mesi per PAM. Tra i soggetti osteoporotici che assumono BP orali l'incidenza sembra essere veramente bassa, stimata intorno a 0.7-1/100.000 soggetti/anno (Am Dental Association, 2006). La frequenza rilevata dalla studio dell'ADRAC oscilla tra lo 0.01% e lo 0.34% se si considerano solo i casi con estrazione dentaria (Mavrokokki et al., 2007). I casi di ONJ segnalati alle case farmaceutiche (segnalazioni spontanee) globalmente ammontano a 170 per l'alendronato, 20 per il risedronato ed uno per l'ibandronato su una popolazione stimata di circa 33 milioni di soggetti che assumo BP orali. In letteratura sono stati descritti 28 casi di ONJ in soggetti con osteoporosi (21 avevano assunto alendronato, 4 alendronato e altri BP endovena, 3 risedronato). L'insorgenza avviene dopo 4-10 anni di terapia ed il quadro clinico e l'evoluzione pare essere migliore di quella dei soggetti neoplastici.

EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION AND TREATMENT OF MANDIBULAR OSTEONECROSIS

Francesco Di Costanzo, Virginia Rotella

Operative Unit of Medical Oncology, Careggi, Firenze (Italy)

Bisphosphonates are currently used in oncology for brief-term therapy of paraneoplastic hypercalcemia, as well as for the treatment of metastatic bone lesions in order to reduce pain and the incidence of pathological fractures. The most commonly used bisphosphonates in oncology are zoledronate, pamidronate and ibandronate. In recent years, there has been a striking increased referral of patients with osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use (BRON-J). The pathogenetic mechanisms of this complication are not completely understood. It has been suggested, however, that the inhibition of bone resorption caused by osteoclasts decreased function in areas of active bone remodeling could play an important role. This inhibition of the cellular activity could be associated with a reduced blood flow, with subsequent ischemia and bone necrosis. Bisphosphonate-associated osteonecrosis is characterized by the unexpected appearance of necrotic bone in the jaw (65%), the maxilla (26%) or other bones (9%). In 70-80% of cases, exposed necrotic jaw bone occurs after teeth extractions, whereas it occurs spontaneously in 25-40% of cases. Intravenous use of pamidronate and zoledronate is associated with most cases (94%) especially when given for the treatment of bone metastasis. Bisphosphonate-associated osteonecrosis occurs in 6-10% of patients with malignancy treated with bisphosphonates and is more common in females than in males (F:M=3:2). The disorder is more common in patients on bisphosphonate treatment for multiple myeloma or bone metastasis from breast cancer (85% of cases). The main risk factors include local, demographic, systemic, and drug-related risk factors. Given the diagnostic difficulties and the negative impact of skeletal complications in this patient group, measures for prevention appear crucial. At present, however, no guidelines for treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis are available. Complete remission is difficult to achieve and the main therapeutic goals are pain reduction and prevention of secondary infections in the necrotic area. Most attempts to control this disorder, including hyperbaric oxygen with and without aggressive antibiotics, have not been successful. In selected cases, maxillofacial surgery may be required.

EPIDEMIOLOGIA, PATOGENESI, PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

Francesco Di Costanzo, Virginia Rotella

U.O. Oncologia Medica, Careggi, Firenze

I bisfosfonati sono correntemente utilizzati in oncologia per la gestione a breve termine dell'ipercalcemia neoplastica e per il trattamento delle lesioni ossee metastatiche, allo scopo di ridurre il rischio di fratture patologiche e di controllare la sintomatologia dolorosa. I tipi di molecole più utilizzati in campo oncologico sono lo zoledronato, il pamidronato e l'ibandronato. Recentemente si è assistito ad un crescente numero di segnalazioni di osteonecrosi dei mascellari (BRON-J). I meccanismi patogenetici che portano allo sviluppo di questa complicanza non sono ancora del tutto noti. È tuttavia possibile che sia implicata la riduzione dell'attività osteoclastica indotta dai bisfosfonati, in un'area in cui il rimodellamento osseo è particolarmente attivo. A tale riduzione dell'attività cellulare si assocerebbe una compromissione dell'apporto vascolare con ischemia e necrosi del tessuto osseo. Clinicamente tale condizione si caratterizza per la presenza di aree di osso esposto che interessano nella maggioranza dei casi la mandibola (65%) ed in minor misura le ossa mascellari (26%) o altre sedi (9%). Nel 70-80% dei casi, l'osteonecrosi si manifesta con una mancata guarigione dei mascellari dopo un'estrazione dentaria, mentre nel 25-40% dei casi insorge spontaneamente. I dati attualmente disponibili non consentono di stabilire l'incidenza reale di tale evento che nel 94% dei casi è correlabile con la somministrazione endovenosa di zoledronato e pamidronato nel trattamento delle metastasi ossee, con un'incidenza nella popolazione neoplastica intorno al 6-10% ed una prevalenza superiore per il sesso femminile (F:M=3:2). Il mieloma ed il carcinoma mammario sono le forme tumorali che più spesso (85% dei casi) appaiono correlate all'insorgenza di BRON-J. I principali fattori di rischio chiamati in causa sono fattori locali, demografici, sistemici e correlati al farmaco. In considerazione della difficoltà di porre diagnosi precoce e del grave impatto delle complicanze scheletriche in questi pazienti, appare fondamentale porre l'attenzione all'incremento di misure di prevenzione. Il trattamento dell'osteonecrosi della mandibola non è codificato; con i diversi approcci terapeutici risulta difficile ottenere una remissione completa ed i principali obiettivi che si cerca di ottenere sono la riduzione del dolore ed il controllo delle infezioni nell'area necrotica. L'uso di ossigeno iperbarico non ha fornito risultati incoraggianti. In casi selezionati può essere utile anche un approccio di chirurgia maxillofaciale.

THE POINT OF VIEW OF THE DENTIST

Paolo Tonelli, Christian Viviani, Leila Brancato, Marco Duvina, Alberto Borgioli

Department of Odontostomatology, University of Florence (Italy)

Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRON-J) is a chronic osteomyelitis induced by aminobisphosphonates administration to prevent osteolytic complications and malignant hypercalcemia of tumors with high bone trophism (multiple myeloma, breast, colon, lung, kidney, and prostatic cancers).

In oncologic patients (endovenous administration) the incidence of BRONJ ranges from 8% to 12%, whereas in osteoporotic patients (oral administration) the incidence falls to 0,01%.

Bone damage is due to the high affinity of these drugs towards hydroxyapatite crystals. The bond between these compounds and hydroxyapatite crystals leads to a drastic reduction of osteoclastic activity by inhibiting bone cells turnover, and preventing endothelial bone cells proliferation. It also reduces systemic bone vascularization, regenerative bone capacity, and bone elasticity.

Potential systemic risk factors for BRONJ are corticosteroid therapy, smoke, alcohol, chemotherapy, radiotherapy, diabetes, and blood clot diseases. Local risk factors are all the conditions which are premonitory symptoms of osteomyelitis, surgical treatments, flogistic lesions, or even lesions due to inadequate removable denture.

The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons staged patients with BRONJ in two groups:

- 1) asymptomatic patients treated with amino-bisphosphonates;
- 2) patients presenting BRONJ with exposed and necrotic bone segments.

Clinical picture varies from the more limited osteonecrosis area with or without suppurative phlogosis to the larger osteonecrosis area with suppurative phlogosis, jaw fractures and extra-oral fistulae.

The treatment of these lesions is extremely difficult and prolonged; surgical procedures are needed to achieve a mechanical debridement of necrotic tissue; broad spectrum antibiotic treatment for a long period, and local antibiotics are useful before clinical lesion changes into bone exposure and small bone sequestra.

More invasive surgical treatment (deeper curettage, sequestrectomies, large resections and vascularized bone grafts) are indicated after clinical changes characterized by clinical symptoms (pain, fever), oral or extra-oral fistula, necrotic tissue, pathologic fractures and ineffective antibiotic treatment.

A team made up of oncologist, pathologist, bone metabolism specialist, dentist, oral surgeon, and maxillofacial surgeon must cooperate to evaluate very carefully patients' clinical conditions, and systemic and local risk factors in order to prevent and to stage the phase of the disease.

IL PUNTO DI VISTA DELL'ODONTOIATRA

Paolo Tonelli, Christian Viviani, Leila Brancato, Marco Duvina, Alberto Borgioli

Dipartimento di Odontostomatologia, Università degli Studi di Firenze

L'osteonecrosi dei mascellari indotta dai bisfosfonati è una osteomyelite cronica indotta dall'assunzione di aminobisfosfonati per prevenire le complicanze osteolitiche e l'ipercalcemia maligna di neoplasie a spiccato trofismo osseo, come il mieloma multiplo ed i tumori di mammella, prostata, polmone, rene, colon.

Incide tra l'8 ed il 12% dei pazienti oncologici che li abbiano assunti per via endovenosa e nello 0,01% dei soggetti osteoporotici che li abbiano ricevuti per via orale.

Il danno osseo è riconducibile alla spiccata affinità di legame di questi farmaci per l'idrossiapatite, alla quale si legano sopprimendo la funzione osteoclastica, inibendo il turnover osseo, bloccando la proliferazione delle cellule endoteliali ossee. Ciò comporta la riduzione della vascolarizzazione ossea e della capacità osteoriparativa e la perdita di elasticità del segmento mascellare che diviene più suscettibile al danno meccanico.

Fattori concausali della malattia sono rappresentati dalle terapie corticosteroidi e chemioterapiche associate ai bisfosfonati e da fattori locali, di pertinenza odontoiatrica, riconducibili a condizioni in grado di avviare il processo osteomyelitico, come patologie dento/parodontali, eccessiva pressione sulle mucose orali da manufatti protesici, manovre di chirurgia orale.

I quadri clinici della malattia sono distinti, come suggerito dall'*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, in più stadi evolutivi: uno prodromico, con presenza di sequestri multipli, ma asintomatico e altri tre nei quali l'area di necrosi ossea si espone progressivamente fino a dare complicanze di natura ascessuale o la frattura. Il trattamento di queste lesioni è estremamente lungo e difficoltoso: le procedure chirurgiche più conservative cercano di rimuovere il tessuto necrotico e di contenere l'esposizione ossea dei sequestri. I trattamenti più invasivi, quali il curettage profondo, le sequestrectomie, le resezioni ossee e gli innesti ossei vascolarizzati, sono indicati nel caso di un peggioramento dei sintomi, di comparsa di fistole, di fratture patologiche, di insensibilità alla terapia antibiotica.

Il compito dell'odontoiatra è quello di far parte di un gruppo multidisciplinare costituito dall'oncologo, dallo specialista in metabolismo osseo, dall'anatomopatologo, dal chirurgo orale e dal maxillo-facciale per valutare le condizioni cliniche generali e locali del paziente, per prevenire i fattori di rischio e per studiare la malattia, affrontandola con i presidi più opportuni in base alla sua gravità.

BISPHOSPHONATE-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: DO WE KNOW ALL PIECES OF THE PUZZLE?

Alberto Angeli, Andrea Dovio, Vittorio Fusco¹, Alfredo Berruti

Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, and ¹ Medical Oncology, Hospital of Alessandria, Italy

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is an emerging site-specific complication associated with the use of potent aminobisphosphonates (BPs) in neoplastic patients, albeit not exclusively. Incidence is not so low as previously thought; many patients may remain asymptomatic for a long time. In Piemonte as a single Italian region, 142 cases have been recorded in the Regional ONJ Study after a 2-year cross-checking survey (on March 2007). Why the mandible and maxilla are specifically affected is matter of debate. The most credited explanation is that the jaws are bones easily colonizable by bacteria of the oral cavity, as a consequence of repeated injury by teeth, including procedures of dental manipulation, caries and periodontitis. The thin covering mucosa and periostium contribute to such susceptibility. Apart from local factors, attention has been focused on a number of variables which could play a pathogenetic role. The list includes age, duration and regimen of BP treatment, nutritional status, immunosuppression, underlying disease and comorbidities, previous or actual drugs with detrimental effects on bone and/or soft tissues. Yet a substantial suppression of bone turnover and relevant angiogenesis could have a role. It is increasingly agreed that pathogenesis is multifactorial. An issue that has received little attention is the response of specialized cells to the reduced availability of extracellular Ca^{2+} . Hypocalcemia is a frequent side effect of intravenous BPs. A direct consequence is secondary hyperparathyroidism and its associated sequelae. Vitamin D deficiency is also frequent in aged patients with cancer and supplementing vitamin D prior to BP treatment in such cases is still uncommon. Interestingly, in a cohort of patients with breast cancer given zoledronic acid, those who developed ONJ had higher serum parathyroid hormone (PTH) levels than those who did not develop ONJ at all monthly sampling times in the 4 months preceding appearance of this complication. Whether increased PTH levels have a part in the pathogenesis of ONJ or simply represent a marker of less extracellular Ca^{2+} is unknown. BPs have recognized effects on immune activities, notably on dendritic cells (DC), that are a key component in bridging innate and adaptive immunity by intimate cell contacts. Rapid Ca^{2+} entry into DC cells, and effector cells as well, and elevation of cytosolic concentrations are crucial to increase surface expression of MHC-encoded molecules and cytokine release. The jaw bones have a particularly high bone turnover and immune cellularity. Studies are needed on the interactions between BPs and immune cells in jaw bone microenvironment. Contrasting BP-induced fall of Ca^{2+} in the extracellular space deserves consideration for preventive management of patients at risk of ONJ.

L'OSTEONECROSI MAXILLO-FACCIALE DA BISFOSFONATI: CONSCIAMO TUTTI I PEZZI DEL PUZZLE?

Alberto Angeli, Andrea Dovio, Vittorio Fusco¹, Alfredo Berruti

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, ed ¹ Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Alessandria, Italia

L'osteonecrosi maxillo-facciale (osteonecrosis of the jaw, ONJ) è una complicazione locale di crescente rilievo, associata all'uso di potenti amino-bisfosfonati (BP) in pazienti neoplastici, ma non esclusivamente. L'incidenza non è così bassa come si pensava; molti pazienti possono rimanere a lungo asintomatici. Solo in Piemonte sono stati registrati dopo controlli incrociati 142 casi in due anni, inseriti nel database afferente al gruppo di studio regionale su ONJ. Si discute molto sulla localizzazione elettiva a mandibola e mascella. La spiegazione più accreditata è che queste ossa sono facilmente aggredibili dai batteri del cavo orale, in ragione dei traumi legati alla masticazione, alle manipolazioni odontoiatriche, e anche di carie e parodontiti. Mucosa di copertura e periostio particolarmente sottili predispongono a queste infezioni. Oltre ai fattori locali, vi sono molte variabili patogeneticamente rilevanti. La lista è lunga e include età, durata e regime di somministrazione dei BP, stato nutrizionale, grado di immunosoppressione, la malattia di base e le comorbidità, l'uso di farmaci che impattano negativamente su osso e/o tessuti molli. Ancora, il blocco del turnover osseo e della relativa angiogenesi può giocare un ruolo. Va emergendo che la patogenesi è multifattoriale. Un aspetto ancora poco esplorato riguarda la risposta cellulare alla minor disponibilità di Ca^{2+} extracellulare. L'ipocalcemia è una frequente conseguenza dell'uso endovenoso di BP. Ne deriva iperparatiroidismo secondario. Va detto, a proposito, che l'ipovitaminosi D è anche frequente in pazienti neoplastici anziani e che la supplementazione di vitamina D prima dell'uso di BP è in questi casi tutt'altro che la regola. È di interesse l'osservazione che in una coorte di pazienti con carcinoma mammario in terapia con acido zoledronico, quelli con diagnosi di ONJ avevano anche livelli di paratormone (PTH) circolante più elevati di quelli senza ONJ in tutti i prelievi ematici mensili dei 4 mesi precedenti la diagnosi. Non sappiamo se elevati livelli di PTH abbiano di per sé un ruolo patogenetico oppure siano un semplice marker di meno Ca^{2+} extracellulare. I BP hanno effetti noti su cellule del sistema immunitario, in particolare sulle cellule dendritiche (DC), che sono elementi chiave che collegano immunità innata ed acquisita. L'ingresso rapido di Ca^{2+} ed il conseguente aumento delle concentrazioni citosoliche sono fenomeni critici per l'attività delle DC e dei linfociti effettori, ad esempio per l'espressione di molecole MHC e per la liberazione di citochine. L'osso maxillo-facciale ha turnover e cellularità immune particolarmente elevati. Sono richiesti studi sulle interazioni fra BP e microambiente immune in questo particolare osso. Va considerata la possibilità di contrastare la caduta di Ca^{2+} nello spazio extracellulare in prevenzione dell'ONJ in pazienti a rischio.

Simposio

“Osteoporosi: Evidenze Attuali
e Prospettive Future”

MODERATORI: S. Giannini, L. Sinigaglia

Venerdì 16 novembre 2007

Sponsor: Merck Sharp & Dohme

EVIDENCE BASED MEDICINE

Davide Gatti

Unit of Rheumatology, University of Florence (Italy)

In these last years new osteoporosis treatments have become or will be soon available. This allows the treatment of much more patients. Several studies were published for comparing different drugs. These analysis are usually conditioned by marketing interest and have often low scientific value.

Alendronate and risedronate are the most used drugs for osteoporosis treatment and therefore those more frequently compared. Up to now none of studies is able to show a difference in antifracture efficacy of the two drugs. In all analyses metodological problems impaired the statistical and clinical credibility of the results. Both drugs have strong evidence of antifracture effect.

MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA

Davide Gatti

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

In questi ultimi anni nuove strategie farmacologiche si sono rese disponibili per il trattamento dell'osteoporosi e altre sono ormai prossime alla commercializzazione. Questa diversificata disponibilità ha permesso l'accesso al trattamento anche a pazienti che non tolleravano le precedenti terapie, ma ha anche dato luogo ad una serie di analisi di confronto tra le varie molecole con scarsa valenza scientifica perché spesso motivate da esigenze di marketing.

Alendronato e risedronato sono i farmaci più diffusamente utilizzati nel trattamento di tutte le forme di osteoporosi e per questo quelli più spesso coinvolti in studi di confronto.

Nessuno dei confronti proposti finora è stato in grado di documentare una sostanziale differente efficacia sul rischio di frattura tra alendronato e risedronato. Tutte le procedure di paragone utilizzate presentano problematiche di tipo metodologico che ne rendono poco credibili, sia dal punto di vista statistico che clinico, i risultati. L'unica certezza è che per entrambi i farmaci esiste l'evidenza di una efficacia clinicamente significativa sul rischio di fratture osteoporotiche.

INSTRUMENTAL DIAGNOSIS: FUTURE PERSPECTIVES

Chiara Cepollaro

Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)

The considerable progress in the technical development for assessing the bone mineral density (BMD) has made possible to early and non-invasively detect osteoporosis. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) measurements at spine and hip level BMD have an important role as a clinical tool for the evaluation of individuals at risk of osteoporosis, and in helping clinicians in advising patients about the appropriate use of antifracture treatment. Quantitative computed tomography (QCT) at spinal or peripheral (pQCT) level, is currently the unique method providing the volumetric density. Unlike DXA, QCT allows for selective trabecular measurement and is less sensitive to degenerative diseases of the spine. The analysis of bone structure in conjunction with bone density is an exciting new field in the assessment of osteoporosis; micro-CT is an useful tools for the assessment of bone microarchitecture. A growing literature indicates that quantitative ultrasound (QUS) techniques are capable to assess the fracture risk. The absence of ionising radiation and the ease of use make QUS attractive. Although QUS has been approved in 1999 by FDA for clinical use in USA and AIFA has recently defined that QUS can be used, in the management of osteoporosis, alongside DXA, the specific role of QUS techniques in clinical practice needs further determination. Considerable progress has been made in the development of MR techniques for assessing osteoporosis during the last years.

Compared with alternative bone densitometry techniques, central DXA has a number of significant advantages that include a consensus that BMD results can be interpreted using the World Health Organization (WHO) T-score definition of osteoporosis, a proven ability to predict fracture risk and a proven effectiveness for targeting antifracture treatments.

LA DIAGNOSI STRUMENTALE: LUCI ED OMBRE

Chiara Cepollaro

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi nello sviluppo di metodi per la valutazione della massa ossea, rendendo possibile una precoce e non invasiva rilevazione dell'osteoporosi. La misura densitometrica del rachide lombare e del femore prossimale con metodica DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) gioca un ruolo fondamentale nella valutazione degli individui a rischio di frattura osteoporotica e nel monitoraggio terapeutico e rappresenta attualmente la metodica più utilizzata nella gestione clinica del paziente osteoporotico. La tomografia quantitativa computerizzata sia a livello assiale (QTC) che periferico (pQTC) rappresenta l'unica metodica con la quale è possibile ottenere la densità volumetrica, permettendo inoltre la valutazione selettiva della componente trabecolare. La possibilità di ottenere informazioni non solo sulla quantità di massa ossea, ma anche su caratteristiche strutturali dell'osso, rappresenta un'attrattiva nel campo della diagnostica strumentale dell'osteoporosi. In questo ambito notevole interesse ha destato la microTC, con la quale è possibile la valutazione non invasiva della microarchitettura dell'osso; questa rimane però una metodica disponibile prevalentemente per ricerca. Numerosi studi presenti in letteratura evidenziano che i parametri ultrasonografici rilevati con ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) sono in grado di predire il rischio di frattura osteoporotica e sembrano inoltre poter fornire informazioni anche su caratteristiche qualitativo-strutturali dell'osso stesso. L'assenza di radiazioni e la semplicità di esecuzione degli esami rendono questa metodica estremamente interessante, tanto che nel 1999 la FDA ne ha approvato l'impiego clinico negli USA e recentemente è stata riconosciuta anche dall'AIFA come metodica utilizzabile a fianco della densitometria. Negli ultimi anni studi clinici e sperimentali hanno riportato dati promettenti sull'impiego della RMN nello studio del trofismo osseo, la metodica però non trova al momento un possibile impiego clinico.

Alla luce delle attuali conoscenze, la DXA deve essere considerata la metodica di riferimento sia per la diagnosi di OP, come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), che per una corretta determinazione del rischio di frattura e monitoraggio della terapia.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: THE ROLE OF VITAMIN D

Salvatore Minisola

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

We have a number of efficacious drugs that increase bone strength; these can be operationally classified as either anabolic (that act by increasing bone remodeling but increase formation more than resorption) or as anti-catabolic (that act by reducing bone remodeling).

Vitamin D by itself or in combination with drugs included in each category, represents an essential component of the pharmacological approach to the osteoporotic patient.

A recent meta-analysis of primary prevention high quality trials found that vitamin D with additional calcium demonstrated a significant 18% reduction of hip fracture risk (along with a significant reduction in non-vertebral fractures) vs placebo/no treatment (1).

Supplementary calcium and vitamin D are generally given with both anti-catabolic or anabolic agents in order to prevent any nutritional deficiency. We recently observed that, in those who took these supplements correctly, the rate of inadequate clinical response (occurrence of X-rays evidence of new vertebral or non-vertebral fragility fracture at least six months after the beginning of anti-resorptive therapy) decreased by 98% versus those who did not take any supplement (2).

Finally, there are at least four published studies that focused on the effects on anti-resorptive treatment on BMD in subjects with various degrees of hypovitaminosis D. All but one found that a prevalent vitamin D insufficiency impairs the magnitude of the increase in BMD. In particular, one of these investigations was able to show that patients with normalized their PTH level had a greater increase in lumbar spine BMD than those with persistent secondary hyperparathyroidism (3).

In conclusion, all these data suggest that improving vitamin D levels is an essential component of strategies to maintain skeletal health and reduce fracture risk. This is particularly important when considering the low cost of such supplementation versus the high economic burden of osteoporotic fractures.

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE: RILEVANZA DEL TRATTAMENTO CON VITAMINA D

Salvatore Minisola

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

Abbiamo attualmente a disposizione numerosi farmaci in grado di aumentare la resistenza scheletrica. Essi vengono classificati come anabolici (in quanto aumentano il rimodellamento scheletrico con una prevalenza relativa dei processi di formazione) oppure come anticatabolici (questi farmaci riducendo il rimodellamento osseo).

La vitamina D, da sola od in combinazione con ciascuno farmaco di ambedue le categorie, rappresenta una componente essenziale dell'approccio farmacologico al paziente osteoporotico.

Una recente metanalisi ha infatti dimostrato che la terapia con vitamina D e calcio è in grado di ridurre del 18% il rischio di fratture femorali (e non vertebrali) rispetto a coloro che non assumevano alcuna terapia (1).

La supplementazione con calcio e vitamina D è da somministrare in aggiunta alla terapia con farmaci anabolici o anticatabolici, qualora si voglia prevenire una deficienza nutrizionale. In uno studio condotto recentemente in Italia, è stato possibile dimostrare che i pazienti che assumevano tale supplementazione in maniera corretta erano maggiormente protetti nei confronti di una nuova frattura, rispetto a coloro che non la assumevano (2).

Vi sono in letteratura numerosi studi che dimostrano come una adeguata correzione della ipovitaminosi D è necessaria affinché i farmaci anticatabolici possano esplicare a pieno il loro effetto sulla densità minerale ossea. Uno di questi studi ha in particolare dimostrato l'importanza della normalizzazione dei valori di paratormone, conseguente alla somministrazione della vitamina D, quale fattore critico nel determinare la risposta densitometrica (3).

L'insieme di tali dati suggerisce che il miglioramento dello stato vitaminico D è fondamentale per rafforzare la salute scheletrica e conseguentemente ridurre il rischio di frattura. Ciò è particolarmente importante qualora si consideri il costo ridotto di tale forma di supplementazione.

References/Bibliografia

1. Boonen S, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-1423.
2. Adami S, et al. Fracture incidence and characterization in patients with osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565-1570.
3. Barone A, et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:752-757.

INHIBITORS OF BONE RESORPTION: WHAT NEXT AFTER BISPHOSPHONATE THERAPY?

Silvano Adami

University of Verona (Italy)

The bone loss leading to osteoporosis is brought about by an imbalance between bone resorption and bone formation. Bisphosphonates are extremely effective in suppressing bone resorption, but these agents suppress also bone formation and this is associated in the medium term with a blunted therapeutic response. There is an unmet medical need for a better inhibitor of osteoclastic bone resorption, with a novel mechanism of action, since none of the current therapies is optimal. Osteoclastic bone resorption requires two processes: demineralization of the inorganic bone components and degradation of the organic bone matrix. Cathepsin K is highly expressed by bone resorbing osteoclasts, has the strongest collagenase like activity of all enzymes secreted by osteoclasts and is believed to play a key role in bone resorption. It is predicted that specific inhibitors of this enzyme will prevent the excessive bone resorption that occurs in osteoporosis. In contrast to the mechanisms of bisphosphonates, cathepsin K inhibitors act very late in the process leading to bone resorption, and in particular do not reduce the viability of osteoclasts, therefore should leave the interplay between bone resorbing and bone forming cells intact. This fact could result in a more favourable long-term efficacy profile.

Cathepsin K it is one of the many 11-cysteine which are ubiquitous and share relevant structural homogeneity. For this reason high specificity is the prerequisite for the development of inhibitors of cathepsin K. Three companies developed similar compounds. The development of the Novartis compound (AAE581) was discontinued during a phase 2 study for the appearance of morphea like skin lesions possibly related to inadequate specificity versus cathepsin L, devoted to epidermal homeostasis. Interestingly, the analysis of the available results indicated that Cat K inhibition decrease bone resorption, but appears to leave bone formation unaffected for at least one year. Another compound developed by GSK never reached the phase 2 of development. The most promising is MK-0822 from MSD. This is a potent cathepsin K inhibitor with elevated specificity. Daily administration of 2.5 and 10 mg for 21 days led to robust reductions in urine NTx or serum CTX (~80%). In an ongoing phase 2 trial it has been confirmed the strong efficacy in inhibiting bone resorption with the maintenance of uncoupling over at least a year with a safety profile so far excellent.

INIBITORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO: CHE COSA CI ASPETTA DOPO LA TERAPIA CON BISFOSFONATI?

Silvano Adami

Università degli Studi di Verona

La perdita di tessuto osseo che porta all'osteoporosi è riconducibile ad uno sbilanciamento tra apposizione e riassorbimento osseo. I bisfosfonati sono estremamente efficaci nel sopprimere il riassorbimento osseo, ma inibiscono anche la neoformazione di osso, con conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica a medio termine. È pertanto necessario individuare nuovi composti che inibiscano il riassorbimento osseo attraverso un nuovo meccanismo di azione, dal momento che nessuna delle opzioni terapeutiche sino ad oggi disponibili può essere considerata ottimale. Il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti richiede due distinti processi: la demineralizzazione della componente inorganica e la degradazione della matrice organica. La catepsina K è altamente espressa dagli osteoclasti attivamente coinvolti nel riassorbimento osseo, possiede la maggiore attività collagenasica tra tutti gli enzimi secreti dagli osteoclasti e gioca un ruolo cruciale nel riassorbimento osseo. È stato pertanto ipotizzato che inibitori specifici di questo enzima possano ridurre l'eccessivo riassorbimento osseo associato all'osteoporosi. A differenza del meccanismo d'azione dei bisfosfonati, gli inibitori della catepsina K agiscono molto tardivamente nel processo che porta al riassorbimento osseo, e in particolare non riducono la vitalità degli osteoclasti. Pertanto essi dovrebbero mantenere inalterata la complessa interazione tra riassorbimento e neoapposizione ossea, che dovrebbe a sua volta tradursi in un migliore profilo di efficacia a lungo termine.

La catepsina K è una delle molte proteasi cisteiniche che sono ubiquitarie e presentano notevoli analogie strutturali tra loro. A tal proposito, una elevata specificità rappresenta un pre-requisito necessario allo sviluppo degli inibitori della catepsina-K. Tre diverse aziende hanno finora sviluppato molecole tra loro simili. Gli studi sul composto sviluppato da Novartis (AAE581) sono stati interrotti durante un trail di fase II per la comparsa di lesioni cutanee simili alla morfea, probabilmente causate dall'insufficiente specificità della molecola contro la catepsina L (coinvolta nell'omeostasi cutanea). È interessante osservare come l'analisi dei risultati disponibili indichi come l'inibizione della catepsina K riduca il riassorbimento osseo, ma sembra lasciare inalterata la formazione di osso per almeno un anno. Un altro composto sviluppato da GSK non è mai giunto agli studi di fase II. La molecola più promettente è l'MK-0822 sviluppato da MSD. Questa molecola è un potente inibitore della catepsina K e possiede elevata specificità. La somministrazione giornaliera di 2.5 o 10 mg per 21 giorni ha portato ad una marcata riduzione dell'NTx urinaria e delle concentrazioni sieriche di CTX (~80%). In uno studio di fase II attualmente in corso è stata confermata la notevole efficacia di questa molecola nell'inibire il riassorbimento osseo con un mantenimento del disaccoppiamento per almeno un anno. Gli studi condotti sinora dimostrano un eccellente profilo di tollerabilità.

Simposio

“Il Paratormone: un Ormone
per la Terapia dell’Osteoporosi”

MODERATORI: S. Minisola, R. Nuti

Venerdì 16 novembre 2007

Sponsor: Nycomed

PTH: THE GOOD, THE BAD, AND THE UGLY

Stephen J. Marx

Metabolic Diseases Branch, NIDDK, Bethesda, MD (USA)

Fuller Albright. Defined or contributed to most disorders of mineral metabolism. For example, he recognized several causes of osteoporosis. *Gerald Aurbach.* Developed methods to purify bovine parathyroid hormone (PTH). With J. Potts Jr, he pursued its amino-acid sequence. With Berson and Yalow, they developed radioimmunoassays for PTH. Aurbach established his NIH career from two topics, PTH action and PTH secretion. The hormone action work led to discoveries about signal-transducing G-proteins. The hormone secretion work led to discoveries about genes that regulate the parathyroid and other glands. *Calcitonin receptors.* I joined Aurbach's lab in 1968. I tried to radiolabel PTH to study PTH receptors. Ultimately, we switched to calcitonin. We radiolabeled salmon calcitonin, giving the first radioactive probe of a calcitropic receptor. *PTH wars.* Around this time, several groups were competing to complete the amino-acid sequence of parathyroid hormone. The NIH team of Aurbach, Potts, and Brewer separated. When Brewer was first to publish a complete sequence for bovine PTH, there was tremendous animosity, involving these and others. The International Workshops on PTH and Calcitonin, forerunner of the IBMS (International Bone and Mineral Society), were spectacles of hostility. *Anabolism on Bone.* Excess PTH had obvious catabolic effects on the skeleton. However, as early as 1930, there were findings by Albright and Selye that PTH could also have anabolic effects. R. Neer and J. Parsons studied synthetic hPTH(1-34) and showed that it could have anabolic effects on the human skeleton in osteoporosis. *Parathyroid gland growth and secretion.* The parathyroid gland has several proteins that are central and relatively specific in its functioning. Most were identified through their involvement in disorders of the parathyroids. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) was found in 10% of all cases of failed parathyroidectomy. When Edward Brown cloned the calcium-sensing receptor (Ca-S-R) gene (CASR), he showed that FHH was from mutation of the CASR. *Calcimimetics.* Small molecule drugs have been developed to act like calcium and stimulate the parathyroid gland's Ca-S-R (calcimimetics) or to inhibit it (calciolytics). The former are used to inhibit PTH secretion. The latter are being explored for their potential to stimulate secretion of PTH as treatment for osteoporosis. Both of these drug classes were first developed by Ed Nemeth around 1985. He used standard pharmacologic methods, thus preceding the cloning of the Ca-S-R by almost 10 years.

IL PARATORMONE: IL BUONO, IL BRUTTO E IL CATTIVO

Stephen J. Marx

Metabolic Diseases Branch, NIDDK, Bethesda, MD (USA)

Fuller Albright. Durante la sua attività, questo medico ha contribuito alla definizione di gran parte dei disordini del metabolismo minerale. *Gerald Aurbach.* Ha sviluppato un metodo per la purificazione del paratormone (PTH) bovino. Assieme a John Potts Jr, ha contribuito a chiarirne la sequenza aminoacidica e allo sviluppo di saggi radioimmunologici per il suo dosaggio con la collaborazione di Berson e Yalow. Aurbach ha basato la propria carriera sull'azione e la secrezione del PTH. Il suo lavoro sull'azione del paratormone ha poi portato alla scoperta delle proteine G coinvolte nella trasduzione del segnale. Il suo lavoro ha costituito la base per le ricerche sui geni che regolano la funzione delle paratiroidi e delle altre ghiandole endocrine. *Recettori per la calcitonina.* Sono entrato a far parte del gruppo di Aurbach nel 1968. Il mio compito principale era quello di marcare il PTH con isotopi radioattivi e di studiarne i recettori. Sono quindi passato alla calcitonina. Sono riuscito a marcare radioattivamente la calcitonina di salmone e pertanto a produrre la prima sonda radioattiva per un recettore di questo ormone. *La guerra del PTH.* Negli anni settanta, molti gruppi erano in accesa competizione per completare la sequenza aminoacidica del paratormone. La triade costituita da Aurbach, Potts e Brewer si era divisa. Dopo che Brewer pubblicò per primo la sequenza completa del PTH bovino, c'era stata grande animosità tra questi ricercatori ed altri gruppi. Il Workshop Internazionale sul Paratormone e la Calcitonina, antesignano dell'IBMS era stato davvero una eccezionale galleria di contrasti e ostilità. *Anabolismo.* L'eccesso di paratormone ha ovvi effetti catabolici sullo scheletro. Tuttavia, nei primi anni sessanta, si riteneva che il paratormone potesse avere anche effetti anabolici. Robert Neer ha studiato il PTH umano ricombinante (hPTH 1-34) e ha dimostrato che esso poteva avere effetti anabolici nei soggetti con osteoporosi. Crescita delle paratiroidi e secrezione. Le ghiandole paratiroidi esprimono molte proteine relativamente specifiche nella loro regolazione. La maggior parte di queste proteine sono state identificate tramite il loro coinvolgimento nei disordini paratiroidi. L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) può costituire la causa di fallimento della paratiroidectomia in circa il 10% di tutti i casi. Quando Edward Brown ha clonato il gene per il calcium-sensing receptor (CASR), ha potuto dimostrare che la FHH era causata da mutazioni in questo gene. *Calcimimetici.* Sono stati recentemente prodotti farmaci a basso peso molecolare in grado di stimolare la funzione del recettore CaSR a livello delle paratiroidi (calcimimetici) o di inibirne la funzionalità (calciolitici). I primi sono ampiamente utilizzati per inibire la secrezione di PTH nell'insufficienza renale cronica, mentre i secondi sono attualmente oggetto di studio come stimolanti della secrezione di paratormone nel trattamento dell'osteoporosi. Entrambe queste classi di farmaci sono state sviluppate da Ed Nemeth attorno al 1985 utilizzando metodi farmacologici standard, vale a dire almeno dieci anni prima del clonaggio di CaSR.

TREATMENT WITH PARATHYROID HORMONE

David Hosking

Nottingham City Hospital (UK)

Anabolic agents which lead to the deposition of new bone are an attractive option for the treatment of osteoporosis. Treatment with Teriparatide (PTH 1-34), was approved by the European Commission in 2003. In 2006 the first complete copy of natural PTH, (PTH 1-84), was approved and subsequently launched in Europe. The pivotal phase III study of PTH 1-84 (Preotact®) showed that treatment was well-tolerated and resulted in a 61% decrease in vertebral fracture incidence at 18 months when compared to placebo. A reasonable hypothesis is that combining an anti resorptive with an anabolic agent would exert a better effect than either alone. However treatment with PTH (1-84) in a dose of 100mcg daily alone or in combination with alendronate 10mg daily for 12 months in postmenopausal women showed no evidence of synergy. BMD of the spine increased in all groups but the combination of alendronate with PTH had no additional effect but reduced the increase in volumetric density of trabecular bone at this site. Alendronate also attenuated the PTH mediated increase in bone formation but prevented the gain in bone resorption (serum CTx). However a "sequential" treatment strategy, where PTH 1-84 therapy for 12 months was followed by a bisphosphonate (alendronate) for 12 months, increased BMD by 50% compared to bisphosphonate treatment alone. Since PTH is currently only licensed for 18 months the main role for antiresorptive drugs seems to be as sequential therapy to maintain the gains in BMD and control bone resorption once PTH is discontinued. In the pivotal TOP study, about a quarter of the patients developed hypercalcaemia and just under a half had hypercalciuria which may reflect the "real world" scenario of including women with mild hypercalcaemia (<2.66 mmol/L) and not excluding vitamin D insufficiency which would lead to increased serum calcium with the introduction of vitamin D supplementation. Most of the episodes resolved with reduction in supplementation or reduction in PTH 1-84 dosage. However the PaTh study with the same preparation but stricter recruitment criteria had less than half the incidence of hypercalcaemia. PTH 1-84 is more thermo stable than Teriparatide, and does not need constant refrigeration, providing greater flexibility to the patients. However, despite the availability of PTH since 2003, very few of those who would be eligible for this type of treatment actually receives PTH. There is also a large disparity between European countries in terms of the extent to which women are treated with PTH.

TRATTAMENTO CON L'ORMONE PARATIROIDEO

David Hosking

Nottingham City Hospital (UK)

Gli agenti anabolici che determinano la deposizione di nuovo tessuto osseo rappresentano un'interessante opzione per la terapia dell' osteoporosi. Il trattamento con il Teriparatide (PTH 1-34) è stato approvato dalla Commissione Europea nel 2003. Nel 2006 la prima copia completa del PTH naturale, (PTH 1-84), è stata approvata e successivamente immessa in commercio in Europa. La cruciale fase III dello studio sul PTH 1-84 (Preotact®) ha mostrato che la terapia era ben tollerata e determinava, rispetto al placebo, una riduzione del 61% dell'incidenza di fratture vertebrali a distanza di 18 mesi. Un'ipotesi ragionevole è che la combinazione di un farmaco riducente il riassorbimento osseo con un agente anabolico determinerà un effetto maggiore rispetto all'utilizzo di un unico farmaco. Ciò nonostante, il trattamento con PTH (1-84) alla dose di 100 mcg/die utilizzato da solo o in combinazione con alendronato 10 mg/die per 12 mesi in donne in postmenopausa non ha evidenziato un effetto sinergico. La BMD della colonna vertebrale è aumentata in entrambi i gruppi, tuttavia l'associazione tra alendronato e PTH non ha mostrato un ulteriore effetto, anzi ha ridotto l'incremento della densità volumetrica dell'osso trabecolare in sede vertebrale. Inoltre l'alendronato attenua l'aumento PTH-mediato della formazione ossea, ma ostacola l'incremento del riassorbimento osseo (CTx sierico). Una strategia terapeutica "sequenziale", in cui il trattamento con PTH 1-84 per 12 mesi è stato seguito da un bisfosfonato (alendronato) per 12 mesi, ha determinato un aumento della BMD del 50% rispetto alla terapia con il solo bisfosfonato. Dal momento che l'uso del PTH è attualmente autorizzato solo per 18 mesi, il ruolo fondamentale dei farmaci che contrastano il riassorbimento osseo sembra essere quello di consolidare l'incremento della BMD e prevenire il riassorbimento osseo una volta che il PTH è stato interrotto nell'ambito di una terapia sequenziale. Nell'importante studio TOP, circa un quarto dei pazienti ha sviluppato ipercalcemia e poco meno della metà ha presentato ipercalciuria; questo può rappresentare uno scenario realistico dovuto all'inclusione di donne con modesta ipercalcemia (<2.66 mmol/L) e al non aver escluso un'insufficienza di vitamina D che determinerebbe un incremento del calcio sierico in seguito all'introduzione di un supplemento di vitamina D. La maggior parte degli episodi si sono risolti con la riduzione del supplemento o con diminuzioni del dosaggio del PTH 1-84. Lo studio PaTh con la stessa preparazione farmacologica, ma con criteri di reclutamento più selettivi, ha mostrato un'incidenza inferiore alla metà degli episodi di ipercalcemia. Il PTH 1-84 è più termostabile rispetto al Teriparatide e non necessita di una refrigerazione costante, permettendo una maggiore flessibilità per i pazienti. Tuttavia, nonostante il PTH sia disponibile già a partire dal 2003, pochi tra soggetti che sarebbero idonei a questo tipo di terapia ricevono effettivamente il PTH. Esistono notevoli differenze tra i vari paesi europei riguardo al numero di donne trattate con il PTH.

UNDERSTANDING MECHANISMS OF THE ANABOLIC ACTION OF PTH

David W. Dempster

Columbia University, New York (USA)

Anabolic agents, such as PTH, work by a fundamentally different cellular mechanism of action than antiresorptive agents. A more appropriate term for the latter would be "antiremodeling agents" because, although their initial effect is to lower resorption, they secondarily inhibit formation. Indeed, inhibition of remodeling is the primary mechanism by which this class of drugs works. By contrast, PTH treatment ultimately stimulates the bone remodeling rate and thereby stimulates net bone formation. With teriparatide treatment, the amount of bone laid down in each remodeling unit is increased, which is confirmed by an increase in osteon thickness. This distinguishes the effects of PTH treatment from other high-remodeling states, such as estrogen deficiency, which result in loss of bone structure and strength. The combination of an increase in the osteon thickness and an increase in the number of osteons being formed per unit time provides a mechanism for ongoing gains in the amount of bone tissue, including an increase in trabecular thickness. In addition to the stimulation of bone formation through this mechanism, referred to as "remodeling-based formation", there is also histomorphometric and biochemical evidence that, during the early stages of treatment, teriparatide stimulates formation directly, that is, without prior resorption. This is referred to as modeling-based formation and may occur by activation of lining cells on previously quiescent bone surfaces, or by osteoblasts that were engaged in remodeling-based formation annexing resting bone surfaces surrounding the resorption cavity (1). PTH treatment not only leads to an increase trabecular thickness but also improves trabecular connectivity, as demonstrated by microcomputed tomography of iliac crest bone biopsies (2). There was an early concern that PTH therapy might have a negative effect on cortical bone, with the notion that gains in cancellous bone may be achieved at the expense of cortical bone. This was not confirmed in animal studies, which showed that teriparatide improved cortical thickness and strength by stimulation of formation on both the endosteal and periosteal surfaces. Biopsy studies in humans also showed an increase in cortical thickness and stimulation of bone formation with a decrease in eroded perimeter on the endosteal surface (2).

COMPRESIONE DEI MECCANISMI DELL'AZIONE ANABOLICA DEL PARATORMONE

David W. Dempster

Columbia University, New York (USA)

A livello cellulare gli agenti anabolici come l'ormone paratiroideo (PHT) sono caratterizzati da un meccanismo di azione molto diverso rispetto agli agenti antiassorbitivi. In maniera più appropriata questi ultimi potrebbero anche essere detti "agenti antirimodellanti" in quanto, nonostante il loro effetto iniziale consista nel ridurre il riassorbimento, secondariamente inibiscono anche la formazione di osso. Infatti l'inibizione del rimodellamento è il meccanismo primario attraverso cui agisce questa categoria di farmaci. Al contrario, il trattamento con PHT stimola il tasso di rimodellamento delle ossa e quindi promuove un bilancio osseo positivo. Nel caso di trattamento con l'ormone teriparatide la quantità di matrice ossea depositata in ogni unità di rimodellamento risulta aumentata, e questo è dimostrato dall'aumentato spessore degli osteoni. Questo fenomeno consente dunque di distinguere gli effetti del trattamento con PHT da altri stati ad elevato rimodellamento, tra cui la riduzione nella struttura e nella resistenza delle ossa provocata dalla deficienza estrogenica. L'aumento della resistenza degli osteoni in combinazione con quello del numero di osteoni formati per unità di tempo determinano a loro volta il continuo incremento della quantità di tessuto osseo, oltre ad un maggior spessore delle trabecole. Oltre alla stimolazione della formazione delle ossa attraverso questo meccanismo – che potremmo definire come "formazione basata su rimodellamento" – esiste anche un'evidenza istomorfometrica e biochimica che indica come, durante i primi stadi del trattamento con teriparatide, questo stimoli direttamente la formazione senza pregresso riassorbimento. Questo fenomeno viene riferito come "formazione basata sul modellamento" e può avvenire mediante l'attivazione di cellule di rivestimento su precedenti superfici ossee quiescenti, o attraverso l'intervento di osteoblasti nel processo di rimodellamento tramite l'annessione di superfici ossee a circondare la cavità di riassorbimento (1). Il trattamento con PHT non solo determina l'aumento di spessore delle trabecole, ma ne migliora anche la connettività, come dimostrato da tomografie computerizzate di biopsie di creste iliache (2). Una delle preoccupazioni sorte riguarda il sospetto che la terapia con PHT possa avere effetti negativi sulla componente ossea corticale, ovvero che l'incremento riguardante la componente trabecolare potrebbe realizzarsi a spese della componente corticale. Questo fatto non è stato confermato da studi su animali che dimostrano come il teriparatide aumenti lo spessore e la resistenza dell'osso corticale stimolandone la formazione sulle superfici sia endostali sia periostali. Studi di biopsie ossee sull'uomo mostrano inoltre un incremento nello spessore della componente corticale e una stimolazione della formazione di osso con una riduzione del perimetro eroso sulla superficie endostale (2).

References/Bibliografia

1. Lindsay R et al. J Bone Miner Res 2006; 21(3): 366-73.
2. Dempster DW et al. J Bone Miner Res 2001; 16: 1846-1853

Simposio

“È la Biologia Cellulare che ci Permetterà
di Scoprire Nuovi Farmaci negli Anni 2000?”

MODERATORI: E. D'Erasmus, M. Passeri

Sabato 17 novembre 2007

OSTEOBLASTS AND SCLEROSTIN

Maria Grano

Department of Human Anatomy and Histology, University of Bari (Italy)

Bone remodeling requires osteoblasts (OBs) and osteoclasts working in concert to maintain a constant bone mass. The dysregulation of signaling pathways that affect OBs or osteoclast differentiation or function leads to either osteopenia or high bone mass (HBM) phenotype. The discovery that activating and inactivating mutations in low-density lipoprotein receptor-related protein 5, a putative Wnt coreceptor, led to high bone mass and low bone mass in human beings, respectively, generated a tremendous amount of interest in the possible role of the Wnt signaling pathway in the regulation of bone remodeling. Activation of Wnt signalling occurs upon binding of Wnt to the 7-transmembrane domain-spanning frizzled receptor and LRP5/6 coreceptors. Wnt signalling is tightly regulated by members of several families of secreted antagonists. Interactions between Wnt and Frizzled receptors are inhibited by members of the secreted frizzled-related protein (sFRP) family. LRP5/6 coreceptor activity is inhibited by members of sclerostin (SOST gene product) and Dickkopf (DKK) families. The Wnt signalling plays an important role in many organs and tissues, including bone. Wnt signaling in fact increases bone mass through the induction of osteoblastogenesis. This pathway is an enticing target for developing anabolic drugs to battle skeletal diseases. The specific targeting of Wnt activation to the skeleton, may be achievable by targeting Sost with humanized monoclonal antibodies. This prediction is based upon the fact that, in the adult mouse skeleton, this protein is essentially restricted to OBs or osteocytes. Thus, systemic administration of antagonists to Sost may affect only the skeleton. Most importantly, the HBM LRP5 variant that abolish the binding of sclerostin to LRP5/6, strongly suggesting that the increased bone formation observed in patients with HBM may be the result of decreased inhibition by endogenous sclerostin. Thus, agents that would alter the ability of sclerostin to bind to LRP5 would be expected to mimic the HBM phenotype in patients with osteoporosis. Recent data indicate that sclerostin expression decreases in the presence of mechanical loading and with PTH treatment, possibly locally relieving endogenous Wnt inhibition and activating bone formation. Sclerostin-neutralizing monoclonal antibodies (mAb) have been developed and show bone anabolic activity in mice and rats. In nonhuman primates, this mAbs showed a favorable pharmacokinetic profile and displayed significant anabolic activity, making it a serious candidate to enter clinical studies in the near future.

GLI OSTEOBLASTI E LA SCLEROSTINA

Maria Grano

Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Università degli Studi di Bari

L'osso è costantemente sottoposto al processo di rimodellamento da parte di osteoclasti, che riassorbono matrice, e degli osteoblasti, che ne depongono di nuova. La coordinata attività di entrambe le cellule è alla base di un corretto rimodellamento ed una mancata regolazione dell'attività degli uni e/o degli altri può portare sia ad una riduzione che ad un aumento di massa ossea. Recentemente, la scoperta che mutazioni attivanti o inattivanti il corecettore di Wnt, LRP5, sono responsabili rispettivamente di aumenti e riduzioni di massa ossea nell'uomo ha indotto numerosi ricercatori a studiare la via di attivazione di Wnt nella regolazione del rimodellamento osseo. Le Wnt sono una famiglia di glicoproteine secrete che regolano diverse attività cellulari attraverso il legame con un recettore transmembrana, appartenente alle proteine frizzled, ed un corecettore, LRP5/6. Il segnale Wnt è attivo in molti organi e nell'osso gli osteoblasti ne rappresentano il principale bersaglio. Sembra che l'attivazione di Wnt incrementi la massa ossea stimolando la formazione e inibendo l'apoptosi degli osteoblasti. Pertanto questo segnale è diventato oggetto di studio per molti gruppi come target farmacologico per la cura dell'osteoporosi e delle malattie osteolitiche. Il segnale Wnt può essere regolato da antagonisti solubili, quali le sFRP che inibiscono il legame Wnt/frizzled, e sclerostina (prodotto del gene SOST) e proteine della famiglia di DKK, che invece inibiscono il legame Wnt/LRP5/6. Studi recenti hanno dimostrato che sclerostina e DKK1 sono molecole specifiche del tessuto osseo e pertanto la somministrazione di antagonisti di DKK1 o sclerostina potrebbe avere un effetto specifico solo sullo scheletro senza alterare il segnale Wnt negli altri organi. Ulteriori studi su modelli animali hanno provato che mutazioni che aboliscono il legame sclerostina/LRP5/6 generano un fenotipo con incrementata massa ossea, questo suggerisce che creando questa condizione nell'osteoporosi si potrebbe avere un aumento della massa ossea. È stato inoltre recentemente dimostrato che sclerostina è quasi esclusivamente prodotta dagli osteociti ed è probabile che essi, come maggiori sensori meccanici dell'osso, possano partecipare ai meccanismi di rimodellamento. Infatti, alcuni lavori indicano che sclerostina si riduce quando aumenta il carico meccanico nell'osso ed in seguito al trattamento con PTH. L'utilizzo di un anticorpo neutralizzante sclerostina in topi, ratti e primati non umani ha dimostrato un'attività anabolizzante sullo scheletro rendendo tale anticorpo un candidato valido per studi clinici nella cura dell'osteoporosi.

THE FAMILY OF BMPS AND THE BONE FORMATION

Laura Masi

Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)

The rigid bone, the flexible cartilage, and the elastic tendon exemplify the remarkable capacity of connective tissue to assume a wide range of physical states. The three major cell types found in bone are osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. The osteoblasts, or bone forming cells, originate from pluripotent mesenchymal stem cells that can also differentiate into muscle, fat and blood cells. Once entrapped within the mineralization bone, the osteoblast loses its synthesis activity and becomes osteocyte. The osteoclast is a giant multinucleated with the primary function of bone resorption. The physiological and natural bone healing is a complex process involving a combination of mechanical and biological factors. It is known today that the osteoregeneration process depends on three factors: the osteoregenerative cells (mesenchymal stem cells, osteoprogenitor cells and osteoblasts), the osteoinductive proteins (growth factors) and the carrier. In recent years, knowledge of the molecular signals that regulate the recruitment and differentiation of bone-related cells, and the activity of macromolecules responsible for the bone remodeling cycle, has greatly improved. Over 40 years ago, Marshall R. Urist made the discovery that the extracellular matrix of bone contains substances that can stimulate new bone formation when implanted into extraskeletal sites in a host. These substances, later identified as bone morphogenetic proteins (BMPs), have become the subject of intense research and development for their therapeutic use in the restoration and treatment of skeletal injuries and conditions. Further research finally led to the isolation of individual BMPs, which could stimulate mesenchymal stem cells (MSCs) to form bone. Human cDNA BMP-7 (OP-1) was first cloned in 1990. Recombinant human OP-1 (rhOP-1) followed and was shown to induce bone formation in animals by stimulating MSCs. BMPs belong to the transforming growth factor- β (TGF β) superfamily and play an important role in embryonic development, including brain and bone formation. BMPs play an important role in regulating osteoblast differentiation and subsequent bone formation. Recombinant forms of BMPs particularly BMP-2, BMP-4 and BMP-7, have the ability to heal critical-sized bone defects in rodents, dogs, sheep and non-human primates when combined with a carrier of collagen. Of these, rhBMP-2 and rhBMP-7 (or osteogenic protein-1, BMP-7) are now commercially available. There is evidence from clinical and animal studies that BMP-7 is superior to autologous bone grafting in patients with known risk factors. An autograft necessitates a second surgical site, which increases operating room time, risk of morbidity and patient pain and recovery time. The rate of infection and osteomyelitis is reduced in patients with BMP-7 implantation when compared with autologous bone grafting, and the donor-site morbidity associated with the harvesting of the bone graft is avoided. Another important issue to consider in the implementation of rhBMPs in humans is their side-effect profile. BMPs are reported to be safe in animal studies. The available evidence suggests that the use of rhBMP-2 and rhBMP-7 in humans is also safe if they are used appropriately and accurately. Human clinical trials remain the last barrier to gain knowledge about BMP dosage, time-course, release dynamics and matrix carriers. Future research and clinical studies are mandatory to elucidate the molecular mechanisms underlying bone formation and fracture healing so that efficacious and safe approaches towards bone regeneration may be developed.

LA FAMIGLIA DELLE BMP E LA COSTRUZIONE DI NUOVO OSSO

Laura Masi

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

La rigidità del tessuto osseo, la flessibilità cartilaginea e l'elasticità tendinea esemplificano la notevole capacità del tessuto connettivo ad assumere numerosi stati fisiologici. Le tre cellule più importanti del tessuto osseo sono rappresentate da osteoblasti, osteociti e osteoclasti. Gli osteoblasti, cellule deputate alla formazione di osso, derivano da cellule mesenchimali staminali che hanno anche la capacità di differenziarsi in cellule muscolari, adipose e cellule della linea ematica. Una volta intrappolati nella matrice extracellulare, gli osteoblasti prendono il nome osteociti. Gli osteoclasti sono cellule giganti multinucleate la cui attività primaria è rappresentata dal riassorbimento osseo. Il processo fisiologico e naturale di riparazione ossea è complesso e coinvolge la combinazione di fattori meccanici e biologici. È ormai noto che l'osteorigenerazione dipende da tre fattori: le cellule osteorigenerative (osteoblasti), le proteine osteoinduttive (fattori di crescita) e i carriers. Negli ultimi anni numerosi studi si sono rivolti alla valutazione dei meccanismi molecolari che regolano il reclutamento e la differenziazione di cellule ossee. Circa 40 anni fa Urist et al. scoprirono che proteine della matrice extracellulare ossea contenevano sostanze in grado di stimolare la crescita ossea quando impiantate in sede extrascheletrica. Tali sostanze sono state successivamente identificate come proteine morfogenetiche dell'osso (BMPs) e numerosi studi si sono sviluppati allo scopo di valutarne la possibilità di applicazione in clinica. Di rilevanza è stato l'isolamento di BMPs in grado di stimolare le cellule mesenchimali staminali (MSCs) a formare osso. La BMP-7 (OP-1) umana è stata clonata nel 1990 ed è in grado di indurre la formazione di osso nell'animale. Come tutte le BMPs fa parte della superfamiglia del TGF β e gioca un ruolo chiave nello sviluppo embrionale, cerebrale e osseo. La BMP-2, BMP-4 e la BMP-7, se legate ad un carrier, hanno la capacità di facilitare la riparazione ossea nei roditori, cani, pecore e nell'uomo. Di queste la rhBMP-2 e rhBMP-7 sono attualmente in commercio. Studi sull'animale hanno messo in evidenza che l'utilizzo di tali proteine dà risultati migliori dei trapianti ossei autologhi. D'altra parte, un autotrapianto necessita di un secondo intervento chirurgico con un aumento del tempo di ospedalizzazione e delle possibili complicanze ad esso collegate. Infine, il rischio di osteomielite è inferiore con l'uso di rhBMP-7. Lo sviluppo di studi clinici nell'uomo rimane il punto più critico. In futuro sarà mandatario effettuare studi clinici per delucidare i meccanismi molecolari con cui le BMPs determinano la formazione ossea e la riparazione delle fratture.

OSTEOCYTE: TOWARD AN UNDERSTANDING OF THE NEGLECTED *THIRD* CELL

Alberta Zallone, Claudia Camerino

Department of Human Anatomy and Istology, University of Bari (Italy)

Until recently the role of osteocytes, embedded within their lacunae in the mineralized matrix of bone, escaped a clear understanding. Recent investigations have pointed to mechano-transduction as the primary function of osteocytes, but the corpus of evidence suggests that osteocytes likely have a multipurpose role in the biology of bone. There may be no single mechanoreceptor in osteocytes, but instead a combination of events that has to be triggered for mechano-sensation and transduction of signal to occur. Possibilities include shear stress along dendritic processes and/or the cell body, cell deformation in response to strain, and primary cilia. Signal initiators include calcium channel activation and ATP, nitric oxide, and prostaglandin release. Means of signal transfer include gap junctions and hemi-channels, and the release of signalling molecules into the bone fluid. Questions remain regarding the magnitude of strain necessary to induce an osteocyte response, how the response propagates within the osteocyte network, and the timing involved in the initiation of bone resorption and/or formation on the bone surface. The osteocyte network represents an enormous surface area over which the cells interface with the surrounding matrix, useful for both strain detection and matrix mineral access. Osteocytes have been found to possess receptors for PTH, a known regulator of mineral ion homeostasis. Osteocyte density is inversely proportional to body mass, $R(2) = 0.86$, and thus directly proportional to metabolic rate. Evidence has recently been presented that this "third bone cell" can send either inhibitory signals to osteoclasts to maintain bone mass with normal loading or stimulatory signals to osteoclasts to initiate bone loss upon immobilization, thereby playing an indispensable role in skeletal homeostasis. Finally, osteocytes express molecules typically associated with nerve cells and which are involved with glutamate neurotransmission. By this system, almost instantaneous messages may be transmitted throughout the network, an important feature in cells whose homeostatic function would be utilized on a scale of seconds, rather than hours or days. A role for osteocyte apoptosis has been suggested in targeted bone remodelling. It is thus proposed that osteocytes are both mechanoreceptors and systemic mineral homeostasis regulators.

GLI OSTEOCITI: QUALE RUOLO PER LA TRASCURATA TERZA CELLULA?

Alberta Zallone, Claudia Camerino

Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Università degli Studi di Bari

La funzione degli osteociti è rimasta a lungo ignota e sottovalutata, essenzialmente a causa delle difficoltà tecniche di studio sia in microscopia che in biologia molecolare. Studi recenti hanno suggerito che la percezione e trasmissione degli impulsi meccanici siano la principale funzione di queste cellule, ma l'insieme dei dati sin qui accumulati in letteratura suggerisce che il loro ruolo possa essere molteplice. È possibile che negli osteociti non ci sia un solo sistema di percezione delle forze meccaniche, ma piuttosto che debba verificarsi una combinazione di eventi diversi per indurre un segnale. Sono state indicate le "shear stress" lungo le ramificazioni e/o il corpo cellulare, la deformazione cellulare in risposta a variazioni di carico e le ciglia primarie, evidenziate da molteplici autori in microscopia elettronica e in cellule in coltura. Induttori di segnale possono essere l'attivazione di canali ionici, ATP, ossido nitrico, e prostaglandine, mentre i segnali possono essere trasmessi tramite gap junctions e semicanali e la liberazione di molecole attive nei fluidi circostanti. È ancora da individuare quale livello di forza applicata sia necessario per indurre la stimolazione degli osteociti e come venga propagata la risposta, oltre che il tempo necessario per indurre riassorbimento o neoformazione del tessuto circostante. La rete (network) degli osteociti costituisce un'enorme area di superficie a livello della quale le cellule interagiscono con la matrice circostante sia per il riconoscimento delle forze di deformazione (strain) sia per lo scambio di minerali con la matrice stessa. È stato dimostrato che gli osteociti possiedono recettori per il PTH, un ben conosciuto regolatore dell'omeostasi proprio degli ioni minerali. La densità degli osteociti è inversamente proporzionale alla massa corporea, $R(2) = 0.86$, e pertanto direttamente proporzionale al metabolismo basale. Sono state presentate prove sperimentali che gli osteociti possano inviare segnali stimolatori o inibitori agli osteoclasti, garantendo così l'omeostasi scheletrica. Infine, gli osteociti esprimono molecole tipicamente associate alle cellule nervose e coinvolte nella neurotrasmissione mediata da glutammato. Attraverso quest'ultimo meccanismo messaggi potrebbero essere trasmessi in maniera istantanea nella rete cellulare ossea e quindi mediare risposte in secondi, piuttosto che in ore o in giorni. È stato suggerito che siano responsabili, anche tramite segnali apoptotici, della precisa localizzazione del rimodellamento. In conclusione gli osteociti potrebbero essere sia meccanorecettori che regolatori dell'omeostasi minerale sistemica.

BISPHOSPHONATE CELLULAR TARGETS: OSTEOCLASTS AND OSTEOBLASTS

Giuseppe Girasole

Operative Unit of Rheumatology, Arenzano, Genoa (Italy)

Bisphosphonates (BPs) exerts their potent inhibitory effects on bone resorption acting on osteoclasts (Oc) that are the main cellular targets of these drugs. In the past the mechanism of action of BPs has been clearly elucidated, based on their chemical composition. Etidronate and alendronate the simple bisphosphonates that closely resemble PPI (such as clodronate, etidronate) can be metabolically incorporated into non-hydrolysable analogues of ATP that accumulate intracellularly in osteoclasts, resulting in induction of cytolysis and cellular death. By contrast, the more potent nitrogen-containing bisphosphonates (such as pamidronate, alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronate) appear to act as analogues of isoprenoid diphosphate lipids, thereby inhibiting FPP synthase, an enzyme in the mevalonate pathway. Inhibition of this enzyme in osteoclasts prevents the biosynthesis of isoprenoid lipids (FPP and GGPP) that are essential for the post-translational farnesylation and geranylgeranylation of small GTPase signalling proteins. Loss of bone-resorptive activity and osteoclast apoptosis is due primarily to loss of geranylgeranylated small GTPases. Recently it has been shown that, amino-BPs, in addition to their direct effects on mature OCs, may inhibit the recruitment and differentiation of OCs by inhibiting the osteoblastic production of bone resorbing RANK-L and by stimulating the synthesis of its biological inhibitor OPG. It is well known that RANK-L plays a pivotal role in the pathophysiology of bone diseases associated with increased bone resorption (osteoporosis, Paget's bone disease, rheumatoid arthritis, hypercalcemia of malignancies, bone metastases), and it is well established that BPs are the first choice therapy for these bone diseases. Finally recent evidences indicate a beneficial effect of BPs on cells of osteoblastic lineage. In particular BPs stimulate osteoblastogenesis and the proliferation of mature osteoblasts as well as the synthesis of alkaline phosphatase and mineralization. According with these results Manolagas group found an anti-apoptotic specific effect of BPs on OB and osteocytes. Taken together all these data may explain, at least in part, why in osteoporotic women treated with alendronate for ten years, the bone mineral density measured at both vertebral and femoral sites does not reach a plateau even during the last three years of treatment, as it would be expected from the simple inhibition of bone turnover.

OSTEOCLASTI E OSTEOBLASTI COME BERSAGLIO DEI BISFOSFONATI

Giuseppe Girasole

U.O. Reumatologia, Arenzano, Genova

L'osteoclasta (Oc) rappresenta il principale "target" cellulare attraverso cui i bisfosfonati (BPs) esercitano il loro potente effetto inibitorio sul riassorbimento osseo. Alla fine degli anni '90 sono stati chiariti differenti meccanismi d'azione dei BPs sulla base della loro struttura chimica. Mentre l'etidronato ed il clodronato determinano un effetto citotossico con morte cellulare dell'Oc, gli amino-BPs, inibendo in modo selettivo la via del mevalonato (sintesi del colesterolo), determinano la mancata prenilazione di GTP-binding proteins che giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento del ciclo vitale cellulare. Queste azioni si traducono in alterazioni biochimico-funzionali per l'Oc con una più rapida morte cellulare programmata (apoptosi cellulare). Recentemente alcuni studi hanno confermato alcune teorie del passato in cui si ipotizzava che gli osteoblasti (OB) ed i loro prodotti solubili (fattori stimolanti l'osteoclastogenesi) rappresentavano un importante bersaglio dei BPs nella modulazione del riassorbimento osteoclastico. Accanto al noto effetto sull'apoptosi osteoclastica sarebbe infatti presente anche un'azione sul reclutamento e la differenziazione delle cellule a fenotipo osteoclastico con un meccanismo diretto sugli OB, mediante l'inibizione della sintesi di RANK-L e la stimolazione del suo inibitore biologico OPG. È ormai riconosciuto il ruolo fisiopatologico di RANK-L in malattie associate ad elevato riassorbimento osseo (osteoporosi, malattia ossea di Paget, artrite reumatoide, sindromi ipercalcemiche paraneoplastiche, metastasi ossee), ed è altrettanto noto come gli amino-BPs rappresentino la terapia di scelta in queste patologie. Indipendentemente dalla loro azione anti-riassorbitiva recenti risultati hanno infine evidenziato effetti positivi di questi farmaci sugli OB. In colture di midollo osseo murino alcuni BPs stimolano la formazione di precursori osteoblastici ed aumentano nelle cellule mature la proliferazione, la sintesi di fosfatasi alcalina e la mineralizzazione. In accordo con questi risultati, il gruppo di Manolagas ha dimostrato un effetto antiapoptotico e proliferativo specifico degli amino-BPs sugli OB e sugli osteociti. Questi dati potrebbero in parte spiegare gli aumenti di massa ossea indotti dall'alendronato anche dopo 10 anni di terapia e l'efficacia antifratturativa degli amino-BPs nell'osteoporosi da GC, dove la rarefazione ossea e l'aumentato rischio fratturativo sarebbero in buona parte il risultato di una riduzione della neoformazione ossea e del numero degli osteociti.