

Lecture

OSTEOPOROSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Jorge B. Cannata Andía

*Bone and Mineral Research Unit, Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Central de Asturias, Universidad de Oviedo (Spain)*

Osteoporosis in Chronic Kidney Disease (CKD) patients has been somewhat neglected. However, as the age of patients on dialysis and long-term survival in renal replacement therapies has gone up, together with the fact that there are now more active transplantation programmes, there has been a marked increase in interest in osteoporosis in CKD.

Dialysis and renal transplant patients present a higher prevalence of both low bone mass and fractures. Moreover, reduced bone mineral density is an independent predictor of all-cause mortality among hemodialysis patients, and fractures appear to be associated with the presence of vascular calcifications. This suggests that changes in bone turnover and elevated Ca x P may be involved in the pathogenesis of cardiovascular disease in these patients.

The risk factors for osteoporosis in CKD patients are many and similar to those for the general population, with age, previous fractures, hypogonadism and corticosteroids being those of greatest importance. Nevertheless, secondary hyperparathyroidism could both augment bone loss and the risk of fracture in dialysis and transplant patients.

Although vitamin D, its active metabolites and calcium are extensively used to suppress PTH in dialysis patients, there is little data about its effect on osteoporosis and fractures in CKD patients. The high prevalence of low calcidiol levels in the population, mainly in older people, needs particular attention due to its important contribution as one of the most relevant pathogenetic factors of osteoporosis in CKD.

L'OSTEOPOROSI NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Jorge B. Cannata Andía

*Bone and Mineral Research Unit, Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Central de Asturias, Universidad de Oviedo (Spain)*

L'attenzione riservata all'osteoporosi nell'insufficienza renale cronica (IRC) è stata sinora relativamente scarsa. Tuttavia, l'aumentare dell'età dei pazienti sottoposti a emodialisi o in terapia sostitutiva cronica della funzione renale, sommata ai nuovi e più attivi programmi per il trapianto di rene, ha portato ad un aumento dell'interesse per l'osteoporosi nei pazienti IRC.

I pazienti in emodialisi o sottoposti a trapianto di rene presentano una elevata prevalenza di bassa densità minerale ossea e di fratture. Inoltre, la riduzione della densità minerale ossea rappresenta un predittore indipendente di mortalità globale tra i pazienti emodializzati. È interessante inoltre osservare come le fratture appaiano associate alla presenza di calcificazioni vascolari. Questi risultati hanno suggerito come i cambiamenti nel turnover osseo ed elevate concentrazioni di calcio e fosforo possano essere coinvolti nella patogenesi delle malattie cardiovascolari in questi pazienti.

I fattori di rischio per l'osteoporosi nei pazienti con IRC sono numerosi e simili a quelli riscontrabili nella popolazione generale. Tra questi, la maggiore importanza è assunta dall'età, dalla presenza di fratture pregresse, dall'ipogonadismo e dall'uso di corticosteroidi. Va tuttavia sottolineato come anche l'iperparatiroidismo secondario possa aumentare la perdita ossea e il rischio di frattura nei pazienti sottoposti a dialisi o che hanno subito un trapianto di rene.

Sebbene la vitamina D, i suoi metaboliti attivi e il calcio siano stati ampiamente utilizzati per sopprimere il paratormone nei pazienti emodializzati, sono attualmente disponibili pochi dati sul loro effetto sull'osteoporosi e sulle fratture nei pazienti con IRC. L'alta prevalenza di bassi livelli di calcidiolo nella popolazione, specialmente nei soggetti anziani, richiede particolare attenzione essendo una dei fattori patogenetici più rilevanti per l'osteoporosi in questo gruppo di soggetti.

EPIDEMIOLOGY OF PAGET'S DISEASE OF BONE

Daniela Merlotti

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

Epidemiological studies of Paget's disease of bone (PDB) suggest a pronounced geographical variation in the prevalence of the disease as well as a decrease in prevalence and clinical severity over time. In order to analyze epidemiological and clinical features of PDB in Italy, we recently established a registry of Italian PDB cases and performed radiological, biochemical and bone scan surveys in the towns of Siena and Turin. The overall prevalence of PDB in Italy varied between 0.7% and 2.4%. Prevalence rates increased with age and were higher in males than in females. We observed clinically confirmed familial aggregation in 15% to 26% of cases. Pedigree analysis indicated an autosomal dominant pattern of inheritance with variable penetrance. SQSTM1 gene analysis in 2 Italian studies revealed the presence of at least 3 different mutations accounting for both familial and sporadic cases. Interestingly, no decrease in the prevalence of PDB over time was observed, the opposite of what is described in populations of British descent. However, clinical severity of PDB cases included in the Registry in 2002-2004 appeared reduced with respect to that of PDB patients from the previous epidemiological studies, including a 1950-1956 Italian study. Of interest, a consistent association between PDB and animal-related factors and a significantly higher prevalence of the disease in rural than in urban districts were observed. These findings are in keeping with an important role of the environment in the pathogenesis of PDB, perhaps facilitating the expression of the disease in genetically susceptible subjects. Finally there was also preliminary evidence indicating regional clustering of PDB in Italy, with a concentration of cases in rural districts of Campania and Tuscany. These districts may represent high prevalence areas of PDB in Italy, similar to what has been observed in other countries. Extrapolation estimates suggest that approximately 150-300 thousand subjects may be affected with PDB in our country. These results confirm PDB to be the most common bone remodeling disorder in elderly people in Italy, excluding osteoporosis.

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

Daniela Merlotti

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

Numerosi studi epidemiologici sulla malattia ossea di Paget (PDB) hanno indicato una distribuzione geografica della malattia variabile da regione a regione così come una riduzione della prevalenza e della severità clinica nel corso degli anni. Al fine di analizzare gli aspetti clinici ed epidemiologici della osteodistrofia pagetica in Italia, abbiamo recentemente istituito un registro Italiano dei pazienti PDB ed abbiamo eseguito una indagine radiologica, biochimica e scintigrafia nelle città di Siena e Torino. La prevalenza totale della malattia in Italia sembra variare dallo 0,7 al 2,4% con una maggiore prevalenza all'aumentare dell'età e nei maschi rispetto alle femmine. Abbiamo, inoltre, osservato una aggregazione familiare clinicamente confermata nel 15-26% dei casi, mentre l'analisi di pedigree ha indicato una trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. L'analisi dei polimorfismi del gene SQSTM1 in due studi italiani ha rivelato la presenza di almeno 3 differenti mutazioni sia nei casi familiari che in quelli sporadici. Da sottolineare il fatto che non è stata osservata una riduzione della prevalenza della PDB con il passare degli anni, contrariamente a quanto osservato nella popolazione britannica. Tuttavia la severità clinica della malattia nei pazienti inclusi nel Registro Italiano negli anni 2000-2004 è risultata inferiore rispetto a quanto osservato in precedenti studi epidemiologici, incluso uno studio italiano condotto negli anni 1950-1956. Di notevole importanza, inoltre, l'associazione tra PDB ed il contatto con gli animali ed una significativa maggior prevalenza della osteodistrofia pagetica nelle zone rurali rispetto alle zone urbane, confermando, quindi, il ruolo fondamentale di alcuni fattori ambientali nella eziopatogenesi della PDB quali fattori favorevoli all'estrinsecarsi della patologia in soggetti geneticamente predisposti. Infine, alcuni dati hanno indicato un cluster regionale di casi affetti da PDB in particolari zone d'Italia, quali i distretti rurali della Campania e della Toscana che potrebbero rappresentare zone ad elevata prevalenza di malattia, come osservato in altri paesi. È stato, inoltre, stimato che approssimativamente circa 150-300.000 soggetti potrebbero essere affetti da PDB in Italia, confermando, quindi, che l'osteodistrofia di Paget, fatta eccezione per l'osteoporosi, è la patologia del metabolismo osseo più frequente nel nostro paese nella popolazione anziana.

Letture del "Giovane Ricercatore".

ZOLEDRONIC ACID: NEW STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Gerolamo Bianchi

Operative Unit of Rheumatology, Dipartimento Apparato Locomotore, Azienda Sanitaria Genovese, Genoa (Italy)

HORIZON-PFT is a multinational, 3-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the effect of once-yearly zoledronic acid (ZOL) 5 mg, infused over 15 minutes, on risk of fracture in 7736 postmenopausal osteoporotic women aged 65-89 years.

Treatment resulted in significant relative risk reductions in morphometric vertebral fracture of 70% vs PBO (3.3% vs 10.9%; 95% CI [62-76%]) and hip fracture of 41% vs PBO (1.4% vs 2.5%; 95% CI [17-58%]).

Secondary endpoints, non-vertebral (excluding finger, toe, facial), clinical vertebral, and any clinical fracture (non-vertebral, hip, clinical vertebral), were reduced by 25%, 77%, and 33% (all $P < 0.0001$), respectively. BMD increased in ZOL vs PBO at total hip (6.0%), lumbar spine (6.7%), and femoral neck (5.0%) ($P < 0.0001$).

While transient increases in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL over preinfusion levels were seen in 1.3% of patients with ZOL, no cumulative impact on renal function was demonstrable. Hypocalcemia was observed in 2.3% of ZOL patients. Virtually all events occurred after the first infusion; all were asymptomatic and transient. AEs occurring ≤ 3 days after infusion were more frequent after first infusion (44.7% ZOL, 14.7% PBO) declining markedly on subsequent infusions. There were more atrial fibrillation serious AEs in ZOL vs PBO (1.3% vs 0.5%). Two cases of osteonecrosis of the jaw (1 PBO, 1 ZOL) were identified on adjudication; both resolved with antibiotics and limited debridement.

In conclusion, once-yearly infusion of ZOL 5 mg over 3 years achieves a highly significant decrease in vertebral, hip, and other fracture risk and is generally safe and well tolerated.

ACIDO ZOLEDRONICO: NUOVE STRATEGIE NEL TRATTAMENTO E NELLA GESTIONE DELL'OSTEOPOROSI

Gerolamo Bianchi

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

Lo studio HORIZON-PFT è uno studio internazionale della durata di 3 anni, controllato verso placebo (PLA), disegnato per valutare l'efficacia di acido zoledronico (ZOL) somministrato una volta all'anno nel ridurre il rischio di frattura delle pazienti con osteoporosi postmenopausale (OP).

Gli end-point primari di efficacia erano rappresentati dalla riduzione delle nuove fratture vertebrali e delle fratture di femore. In totale sono state arruolate 7.736 donne di età compresa tra 55 e 89 anni. I criteri di inclusione prevedevano una bassa BMD definita da un T score al collo del femore < -2.5 o < -1.5 , con fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto una supplementazione giornaliera a base di calcio (da 1.000 a 1.500 mg/die) e vitamina D (da 400 a 1.200 IU/die).

Il trattamento ha indotto una riduzione significativa del rischio relativo di fratture morfometriche del 70% rispetto al PLA (3.3% vs 10.9%; 95% CI [62-76%]) e delle fratture di femore del 41% (1.4% vs 2.5%; 95% CI [17-58%]).

Gli endpoint secondari, fratture non vertebrali (escludendo dita e cranio), fratture vertebrali cliniche, e altre fratture cliniche (non vertebrali, femore, vertebrali cliniche), si sono ridotte rispettivamente del 25%, 77%, and 33% ($P < 0.0001$ in tutti casi).

La BMD è aumentata con ZOL vs PBO al femore totale (6.0%), colonna lombare (6.7%), e collo femorale (5.0%) ($P < 0.0001$).

Un aumento transitorio della creatinina serica ≥ 0.5 mg/dL rispetto al basale è stato visto nel 1.3% dei pazienti in ZOL, tuttavia non si è verificato nessun impatto cumulativo sulla funzione renale. Ipocalcemia è stata osservata nel 2.3% dei pazienti in ZOL. Quasi tutti gli eventi si sono verificati dopo la prima infusione, sono stati asintomatici e transitori.

Gli eventi avversi occorsi entro 3 giorni dall'infusione sono stati più frequenti dopo la prima infusione (44.7% ZOL, 14.7% PBO) e si sono molto ridotti alle infusioni successive. Si sono verificati più EA da fibrillazione atriale nello ZOL rispetto al PLA (1.3% vs 0.5%).

Si sono verificati due casi di osteonecrosi della mandibola (1 PLA, 1 ZOL): entrambi si sono risolti dopo terapia antibiotica e pulizia chirurgica locale.

In conclusione, l'infusione annuale di ZOL 5 mg ha ottenuto un decremento altamente significativo del rischio di fratture vertebrali, femorali e di altre fratture, ed è in generale sicura e ben tollerata.

Sponsor: Novartis Farma.

TARGETING RANK LIGAND FOR TREATMENT OF BONE LOSS DISORDERS

Socrates E. Papapoulos

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden (The Netherlands)

Many diseases with increased bone resorption are associated with an imbalance between the bone-resorbing activities of osteoclasts and the bone-forming activities of osteoblasts. Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) plays a key role in many bone loss disorders including osteoporosis, treatment-induced bone loss, rheumatoid arthritis, and cancer-related bone destruction. Bone resorption is dependent on RANKL, an essential mediator of osteoclast differentiation, function, and survival. RANKL binds to its cognate receptor RANK on the surface of precursor and mature osteoclasts, resulting in osteoclast maturation and bone resorption, and, if unopposed, bone loss. The bone resorbing effects of RANKL are modulated by a soluble receptor, osteoprotegerin (OPG). OPG binds and neutralizes the effects of RANKL. Preclinical studies in various animal models have shown that RANKL inhibition leads to marked suppression of bone resorption and increases in cortical and cancellous bone volume, density, and strength. Studies in mice that lack OPG (OPG-knockout) or overexpress OPG (OPG-Tg) showed that OPG levels positively correlate with bone density. Similarly, OPG-Tg rats have increased bone mineral density (BMD) and bone strength in lumbar vertebrae compared with lumbar vertebrae of wild-type rats. In models of therapy-induced osteoporosis, inhibition of RANKL with OPG increased cancellous and cortical bone of orchietomized rats, and increased BMD in rats treated with the glucocorticoid prednisolone. Furthermore, in a rat model of adjuvant-induced inflammatory arthritis, OPG-treated arthritic rats showed significant increases in ankle and lumbar spine BMD compared with untreated arthritic rats; cartilage damage was also reduced by OPG treatment. Finally, RANKL inhibition has also been shown to prevent bone loss in animal models of cancer-related bone loss. In mice with established bone metastases, OPG-Fc alone prevented pathogenic osteolysis induced by human prostate carcinoma PC-3 cells, and when combined with docetaxel significantly reduced skeletal tumor burden in vivo. Taken together these preclinical studies indicate that therapeutic inhibition of RANKL may be a useful approach to treat a broad spectrum of bone-loss disorders in humans. Clinical trials in patients with pathological bone loss are in progress.

RANKL: NUOVO TARGET PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE DA PERDITA DI MASSA OSSEA

Socrates E. Papapoulos

Dipartimento di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Leiden (Olanda)

Numerose malattie caratterizzate da un aumentato riassorbimento osseo sono legate ad uno squilibrio tra il processo di riassorbimento del tessuto osseo da parte degli osteoclasti e la formazione di nuovo tessuto osseo da parte degli osteoblasti. Il ligando attivatore del recettore per il fattore NF KB (RANKL) gioca un ruolo fondamentale in molte patologie da riduzione della massa ossea, quali l'osteoporosi primaria, l'artrite reumatoide, l'osteoporosi iatrogena e la distruzione ossea indotta da tumore. Il riassorbimento osseo dipende dal RANKL, un mediatore essenziale della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti. Il RANKL si lega al suo recettore, il RANK, espresso sia sulla superficie dei precursori che sulla superficie delle cellule mature degli osteoclasti, inducendone la maturazione e stimolando il riassorbimento osseo, e, quando non contrastato, la riduzione di massa ossea. Gli effetti di riassorbimento determinati dal RANKL sono modulati da un recettore solubile, l'osteoprotegerina (OPG). OPG si lega al RANKL e ne neutralizza gli effetti. Studi preclinici in vari modelli animali hanno dimostrato che l'inibizione del RANKL determina una marcata soppressione del riassorbimento osseo ed un aumento del volume, della densità e della resistenza dell'osso corticale e trabecolare. Studi in topi knockout per l'OPG o che sovraesprimono OPG (OPG-Tg) mostrano una diretta correlazione tra i livelli di OPG e la densità ossea. Analogamente, ratti che sovraesprimono OPG, confrontati con ratti controllo, mostrano un incremento della densità minerale ossea (BMD) e della resistenza ossea delle vertebre lombari. In modelli animali di osteoporosi indotta da farmaci, l'inibizione del RANKL con OPG induce un incremento dell'osso corticale e trabecolare in ratti orchietomizzati, ed un incremento della BMD in ratti trattati con glucocorticoidi. In un modello animale di artrite da adiuvante, in ratti con artrite trattati con OPG si è evidenziato un significativo incremento della BMD a livello delle caviglie e delle vertebre lombari, rispetto agli animali controllo; anche il danno cartilagineo è risultato ridotto grazie al trattamento con OPG. Infine, è stato dimostrato che l'inibizione del RANKL previene la perdita di massa ossea in modelli animali con riduzione di massa ossea indotta da tumore. In topi con metastasi ossee, OPG-Fc da solo ha bloccato efficacemente l'osteolisi tumorale indotta da cellule PC-3 di carcinoma umano della prostata e, quando somministrato con docetaxel, ha determinato una riduzione significativa del burden tumorale a livello dello scheletro. Considerati insieme, questi dati preclinici indicano che l'inibizione terapeutica del RANKL può costituire un utile approccio al trattamento nell'uomo di una vasta gamma di patologie ossee. Studi clinici in pazienti con riduzioni patologiche della massa ossea sono attualmente in corso.

Sponsor: Amgen.

OSTEOPENIA: TREATMENT OR CAREFUL WAITING?

Bruno Frediani

Institute of Rheumatology, University of Siena (Italy)

The goal of treating low bone mass is to prevent fracture-related morbidity and mortality, an important task, given that the lifetime risk of osteoporotic fracture is 40% for women and 13% for men, even among 50-year-old women and men at average risk. Because osteopenia is so much more common than osteoporosis, the majority of fractures occur in the population of patients with osteopenia, yet measurement of bone mineral density alone cannot effectively discriminate between those patients with osteopenia who will have fractures and those who will not. Clinical risk factors should be considered in combination with measurements of bone mineral density to estimate fracture risk and guide intervention. The National Osteoporosis Foundation and the American Association of Clinical Endocrinologists suggest at least the consideration of pharmacologic therapy for women with T scores for bone mineral density that are less than -1.5 and additional risk factors. An area of uncertainty is the relevance of bone mineral density at sites other than the hip in assessing fracture risk. Bone mineral density at the spine is often measured, since this assessment may result in better detection of early postmenopausal bone loss. The development of guidelines by the WHO that combine clinical risk factors with bone mineral density to estimate "absolute" fracture risk (i.e., the likelihood of fracture, expressed as a percentage, over a period of 10 years) may help reduce this controversy and facilitate informed decision-making. Many agents attenuate ongoing bone loss, but there are limited data regarding their efficacy in reducing the risk of fracture in women with osteopenia. Trials of raloxifene and alendronate have shown a reduction in the risk of vertebral fractures in women with osteopenia. However, the data are conflicting; another trial failed to find a significant effect of alendronate on clinical fractures (vertebral and nonvertebral) in women with T scores above -2.5 . A 3-year prospective, randomized, placebo-controlled trial of oral clodronate 800 mg showed that the incidence of clinical fractures was decreased by 20% in 5596 elderly women unselected for osteoporosis. The effect occurred in the absence of systematic calcium and vitamin D supplementation. The ability of clodronate to reduce the risk of osteoporotic fracture was independent of baseline BMD. This study suggests that antiresorptive therapies can reduce fracture incidence in high-risk individuals even in the presence of a normal or osteopenic BMD.

OSTEOPENIA: TRATTAMENTO O VIGILE ATTESA?

Bruno Frediani

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

L'obiettivo della terapia della ridotta massa ossea è quello di prevenire la morbilità e la mortalità da frattura, cosa importante se si tiene conto che il rischio di frattura nella vita è del 40% per una donna e del 13% per un uomo dopo i 50 anni. Dal momento che l'Osteopenia (OPN) è molto più comune dell'Osteoporosi (OP), i fratturati in quell'ambito sono molto più frequenti e la densitometria non è in grado di distinguere gli osteopenici che si frattureranno rispetto a quelli che non avranno fratture. I fattori di rischio clinico dovrebbero pertanto affiancare la misurazione della densità minerale ossea (BMD), per la stima del rischio di frattura e la decisione dell'intervento. La "National Osteoporosis Foundation" (NOF) e l'"American Association of Clinical Endocrinologists" (AACE) suggeriscono di considerare la terapia farmacologica almeno per le donne con T score di -1.5 più un fattore di rischio maggiore. Un aspetto problematico riguarda l'affidabilità delle determinazioni densitometriche in siti scheletrici diversi dal femore nella valutazione del rischio di frattura. La BMD a livello lombare è spesso utilizzata ed è più sensibile nell'individuare la perdita di massa ossea della prima menopausa, ma meno numerosi sono i dati su una eventuale maggiore predizione delle fratture. Lo sviluppo da parte della WHO di linee guida ed algoritmi che combinino i fattori di rischio clinico con la BMD per la stima del rischio assoluto percentuale di frattura a 10 anni potrà migliorare la predizione delle fratture anche nei soggetti osteopenici. Dei farmaci efficaci nell'osteoporosi ben poco si sa sulla loro efficacia nell'osteopenia. Il raloxifene e l'alendronato sono risultati efficaci nell'osteopenia nel ridurre le fratture vertebrali ma non concordemente in tutti i lavori. In uno studio in doppio cieco della durata di 3 anni il clodronato 800 mg per os, che ricordiamo equivale a 100 mg i.m. a settimana, ha ridotto l'incidenza globale di fratture cliniche del 20% in 5.596 donne anziane non selezionate sulla base della BMD. L'effetto si riscontrava in assenza di supplementazione di calcio e vitamina D. Importante è il fatto che la riduzione delle fratture avveniva sia nei soggetti osteoporotici che in quelli osteopenici. L'efficacia del farmaco era anche superiore se venivano considerati i pazienti sulla base del rischio assoluto di frattura, in particolare se questo superava la soglia del 20%.

Sponsor: SPA Società Prodotti Antibiotici.

BISPHOSPHONATES: FROM CLINICAL TRIALS TO THE MECHANISM OF ACTION

Luigi Sinigaglia, Massimo Varenna

Department and Chair of Rheumatology, "Gaetano Pini" Orthopaedic Institute, Milan (Italy)

Bisphosphonates (BP) are the most effective inhibitors of bone resorption and represent the treatment of choice for post-menopausal osteoporosis having consistently demonstrated good efficacy and tolerability in reducing fracture risk, increasing BMD and reducing biochemical markers of bone turnover. Despite their widespread clinical use, knowledge on PK and PD profile of BPs is still incomplete. BPs share some pharmacological features: poorly absorbed; mainly captured by the skeleton where they bind strongly to hydroxyapatite crystals; suppress osteoclast-mediated bone resorption; retained for a long time within the skeleton. All BP are excreted unmetabolized in urine. The modification of the two side chains gives different physicochemical, biologic, therapeutic and toxicologic features of the different agents. R1 chain represents "bone hook", the presence of an OH group at the R1 position gives the molecule the greatest affinity for bone while the molecular structure at the R2 position is responsible for their antiresorptive potency. BP can be subdivided into "non nitrogen" with limited antiresorptive potency and "nitrogen" BPs with increased antiresorptive potency. Amino-BPs exert a more potent cellular effect on osteoclast via inhibition of mevalonate pathway while non-nitrogen compounds have a weaker effect deriving from induction of intracellular metabolites in osteoclasts. For amino-BPs there is a correlation between in vitro potency of inhibition of FPP synthase and antiresorptive potency in vivo. In addition, BPs may in part mediate their antiresorptive activity through several effects on osteoblasts and osteocytes. Since amino-BPs have an OH group at the R1 chain, it should be argued that all compounds in this class have the same binding affinity to bone mineral. This view has been recently criticized, raising the question whether the R2 structure may contribute not only to cellular but also to physicochemical action of amino-BPs. It is now accepted that different binding affinities of BPs to hydroxyapatite depend on both side chains structures and may explain how these drugs reach bone cells exerting their prolonged action in adsorption/desorption processes. Clinical and animal-models derived data indicate that agents with high anti-resorptive potency, favourable bone binding features and good tolerability can be used with long between-dose intervals to optimize therapeutic outcomes.

I BISFOSFONATI: DAI RISULTATI CLINICI AI MECCANISMI D'AZIONE

Luigi Sinigaglia, Massimo Varenna

Dipartimento e Cattedra di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

I Bisfosfonati (BP) sono i più efficaci inibitori del riassorbimento osseo. Questi agenti rappresentano i farmaci di scelta nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale dove riducono efficacemente il turnover scheletrico e significativamente l'incidenza di nuove fratture vertebrali e extra-vertebrali. Nonostante l'ampio impiego, la conoscenza del profilo PK e PD di questi farmaci è ancora incompleta. I BP presentano alcune caratteristiche farmacologiche simili: sono scarsamente assorbiti dall'intestino e in larga parte ritenuti dallo scheletro dove legano avidamente i cristalli di idrossiapatite a livello delle superfici esposte durante il riassorbimento. Infine sono escreti non metabolizzati nelle urine. Le differenze a livello delle due catene laterali determinano un diverso profilo fisico-chimico e biologico dei singoli agenti. La catena R1 rappresenta il "gancio osseo", la presenza di un gruppo OH a livello della catena R1 conferisce alla molecola la maggiore affinità per la matrice ossea mentre la struttura della catena R2 è responsabile della potenza anti-riassorbitiva. I BP si possono suddividere in agenti non azotati con potenza anti-riassorbitiva inferiore e in BP aminati a maggiore potenza anti-riassorbitiva. Questi agiscono sull'osteoclasta mediante interferenza nella via metabolica del mevalonato, mentre i BP non aminati determinano l'incorporazione in analoghi dell'ATP intracellulare. Per i BP aminati esiste una correlazione tra potenza anti-riassorbitiva in vivo e capacità di inibizione della FPP sintasi. I BP esercitano anche effetti su altre popolazioni cellulari, in particolare su osteoblasti e osteociti. Poiché tutti i BP aminati presentano un gruppo OH nella catena R1, si dovrebbe concludere che all'interno di questo gruppo di farmaci non esistano differenze nell'affinità per la matrice ossea. Questa ipotesi è stata di recente criticata e oggi si ritiene che entrambe le catene possano influenzare la differente affinità dei diversi amino-BP. È possibile dunque ipotizzare che i farmaci con maggiore affinità e notevole potenza anti-riassorbitiva in associazione ad un ottimo profilo di tollerabilità possano essere utilizzati in clinica secondo schemi di somministrazione refrattaria, fino ad annuale per il composto più potente e più affine per l'osso quale lo Zoledronato. Trial clinici recentemente pubblicati indicano che anche lo schema di somministrazione annuale è in grado di determinare una significativa riduzione dell'incidenza di nuove fratture.

Sponsor: Novartis Farma.

SILICON AND BONE HEALTH: FROM THE ZEOLITES TO THE NANONIZATION

Maria Luisa Brandi

Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)

Among the elements required in trace amounts, silicon occupies a unique position because, next to oxygen, it is the most prevalent element on earth. Silicon is one of the most recent trace elements to be established as "essential", participating in the normal metabolism of higher animals.

Until recently, emphasis had been placed on the more deleterious aspects of silicon, especially silicosis caused by dust inhalation. There had been little work concerned with the effect of silicon in normal metabolism of bone tissue, that contains discrete amounts of this element. It was demonstrated that silicon is required for normal growth and skeletal development, establishing silicon as an "essential element". In a cross-sectional, population-based study of the Framingham Offspring cohort, it was suggested that high silicon intake in young men and women may have salutary effects on cortical bone health. However, in the form that is found in nature silicon is poorly absorbed, with difficulty to assume the recommended daily dosage of 20-50 mg. This presentation will visit the story of silicon from the zeolites - hydrated microporous crystalline aluminosilicate biomaterials- to the choline-stabilized orthosilicic acid, up to the nanosilicon, with an analysis of the silicon content in foods.

IL SILICIO E LA SALUTE DELL'OSSO: DALLE ZEOLITI ALLA NANONIZZAZIONE

Maria Luisa Brandi

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

Tra gli elementi traccia, il silicio occupa una posizione unica, perché è dopo l'ossigeno l'elemento più rappresentato nella superficie terrestre. Il silicio è uno degli elementi traccia che più recentemente è stato riconosciuto come "essenziale" per il mondo animale. Fino a tempi recenti l'enfasi è stata posta per il silicio su aspetti deleteri, quali la induzione di silicosi attraverso le inalazioni di polveri contenenti l'elemento. Poco è stato fatto per verificare il ruolo del silicio nel metabolismo del tessuto osseo, che ne contiene discrete quantità. Esistono dati inequivocabili sull'importanza del silicio nella nascita e nello sviluppo dello scheletro di vari modelli animali. Recentemente, uno studio cross-sectionale nella popolazione dei figli dei partecipanti allo studio Framingham ha mostrato un ruolo positivo del silicio nella formazione di osso corticale in giovani uomini ed in giovani donne. Purtroppo le forme cliniche del silicio in natura non lo rendono facilmente biodisponibile, provocando una difficile assunzione delle quantità giornaliere raccomandate di 20-50 mg. Nella lettura viene presentata la storia del silicio dai biomateriali cristallini microporosi a base di aluminosilicati, le zeoliti, sino al nanosilicio dei nostri giorni, con un'analisi del contenuto in silicio nella dieta.

Sponsor: X-Pharma.

RECOGNITION OF AN ANTIOSTEOPOROTIC DRUG BY REGULATORY AGENCIES

Eric Abadie

AFSSaPS, CHMP (France)

The guidelines on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis has been issued by the Efficacy Working Party, satellite of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

The latest version of the document addresses a new definition of increased fracture risk, and sets up the requirements to be granted a marketing authorisation in terms of patient population, criteria of efficacy and their assessment, study design in post menopausal women. Moreover it also sets up the minimal requirement to be granted an indication in the treatment of osteoporosis in men.

VALUTAZIONE DI UN FARMACO ANTIOSTEOPOROTICO DA PARTE DEGLI ORGANISMI REGOLATORI

Eric Abadie

AFSSaPS, CHMP (Francia)

Le linee guida per la valutazione dei nuovi farmaci nel trattamento dell'osteoporosi sono state rilasciate dal Gruppo di Lavoro per la Valutazione dell'Efficacia dei Farmaci (Efficacy Working Party), parte della Commissione per la Valutazione dei Prodotti Medicinali Umani (Committee for Medicinal Products for Human Use). L'ultima versione di questo documento utilizza una nuova definizione per l'aumentato rischio di frattura, stabilisce i criteri necessari per l'autorizzazione alla commercializzazione, i criteri di efficacia e la loro valutazione, e il tipo di studio clinico ottimale per valutarne l'efficacia nelle donne in post-menopausa. Le nuove linee guida stabiliscono inoltre i requisiti minimi necessari per porre l'indicazione al trattamento dell'osteoporosi nei pazienti di sesso maschile.