

Incontri con gli Esperti

ITALIAN RULES LIMITING THE PRESCRIPTION OF DRUGS REGISTERED FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: S.I.O.M.M.M.S. OPINION

Maurizio Rossini

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

The new "note 79" of the Italian Pharmaceutical Agency introduced a series of new rules limiting the prescription of drugs registered for the treatment of osteoporosis that may be reimbursed by the national health care system. The reimbursement is extended to the primary prevention of osteoporotic fractures. Furthermore, the note introduces new criteria for the evaluation of fracture risk and severity of osteoporosis. Some rules are quite complex and might be interpreted by all in the same manner. The SIOMMMS decided to suggest a few indications for those rules that could be difficult to interpret.

1. Hip T-score must refer only to the following sub-regions: "neck" or "total proximal femur" measured with the specific DXA technique (not from total body) (International Society for Clinical Densitometry, Official Positions; J Clin Densitom 2006). For the quantitative ultrasound of the heel, the T-score of the parameters that include SOS (Stiffness for Achilles-GE and QUI for Sahara-Hologic) should be considered. AD-SoS is the only ultrasound parameter of the phalanges that has up to now demonstrated the capacity to predict risk of fracture at 10 years.
2. For the identification of vertebral fractures the "background" of the note refers to the semiquantitative method described by Genant et al. (JBMR 1993;8:1137). With the Genant method the height reduction of the vertebrae are not estimated taking into account the adjacent vertebrae. This however is clearly requested by note 79, even though it is not apparent whether to use as a reference the vertebrae above or below the one analyzed. Since this indication is missing, the posterior height of the same vertebrae or of the first undamaged vertebrae under the one analyzed may be used. In the latter case, the threshold values of height reduction can be established at 25-35%, > 35-50% and > 50% for mild, moderate and severe fractures respectively.
3. Similarly to the preceding version of the note 79bis, the new note refers to therapy with PTH or teriparatide in patients that have a new vertebral fracture or a hip fracture after a year of therapy with drugs reimbursed by note 79. In the new version however, the patients must have a moderate-severe vertebral fracture. Moreover a literary interpretation of the note would exclude those patients that are facilitated by the note due to a preceding hip fracture. A less conservative interpretation can be permitted keeping in line with the rationale of the note. Also the worsening of a previous mild vertebral fracture should be considered.

NOTA 79: L'OPINIONE DELLA S.I.O.M.M.M.S.

Maurizio Rossini

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

La nuova Nota 79 dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha introdotto una serie di nuove norme per la prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci registrati per il trattamento dell'osteoporosi. Esse estendono i criteri di rimborsabilità alla prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche ed introducono i nuovi criteri della valutazione integrata del rischio di frattura e della severità dell'osteoporosi. Alcune norme risultano piuttosto complesse e di non univoca interpretazione. La SIOMMMS ha ritenuto opportuno diffondere alcune indicazioni per i punti della Nota 79 con possibili controversie interpretative.

1. Il T-score femorale deve riferirsi esclusivamente alle seguenti sottoregioni: "collo femorale" o "femore prossimale totale" misurate con tecnica DXA specifica (non da total body). (International Society for Clinical Densitometry, Official Positions; J Clin Densitom 2006). Per quanto riguarda l'ultrasonografia calcaneare si dovrebbe considerare il T-score dei parametri di combinazione che includono il SOS (Stiffness per Achilles-GE e QUI per Sahara-Hologic). L'AD-SoS è sino ad ora l'unico parametro ultrasonografico della falange con dimostrata predittività del rischio di frattura a 10 anni.
2. Il "Background" della Nota fa esplicito riferimento al metodo di Genant (JBMR 1993;8:1137) per la identificazione delle fratture vertebrali. Con il metodo di Genant le diminuzioni dell'altezza non sono stimate rispetto a vertebre adiacenti. Ciò invece viene chiaramente richiesto nella Nota 79, senza peraltro indicare se la vertebra di riferimento sia quella sopra o sottostante. In mancanza di indicazioni è autorizzato l'utilizzo o del muro posteriore della stessa vertebra o della prima vertebra integra sottostante. In quest'ultimo caso i valori soglia della riduzione di altezza possono essere ragionevolmente stabiliti a 25-35%, > 35-50% e > 50% per fratture lieve, moderate e severe, rispettivamente.
3. Analogamente alla precedente versione della Nota 79bis, la nuova Nota fa riferimento, per la terapia con PTH o teriparatide, a pazienti che incorrono in una nuova frattura vertebrale o a frattura di femore dopo un anno di terapia con farmaci della Nota 79. Nella nuova versione, tuttavia, i pazienti devono avere una frattura vertebrale moderata-severa. Una interpretazione letteraria della Nota farebbe inoltre escludere pazienti messi in Nota 79 per una pregressa frattura di femore. Appare tuttavia legittima anche una lettura meno conservativa ed in linea con il rationale della Nota. Si ritiene che possa essere preso in considerazione anche un peggioramento di una pregressa frattura vertebrale lieve.

OBESITY AND OSTEOPOROSIS

Silvia Migliaccio¹, Stefano Gonnelli²

¹ *Chair of Internal Medicine, Department of Physiopathology, University "La Sapienza" of Rome (Italy)*

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

Two public health problems have exploded in prevalence over the past decade: osteoporosis and obesity.

Obese patients are often affected by hypertension, dyslipidaemia, impaired glucose metabolism, increase in cardiovascular diseases alterations, while they appear to be protected against osteoporosis. At present, few data are available in the literature on the possible skeletal modifications in patients with severe obesity.

Even though for many years osteoporosis and obesity have been considered to be mutually exclusive, some recent studies have reported that excessive fat mass may not protect against osteoporosis and osteoporotic fractures and have suggested that a subpopulation of obese patients may present alterations of bone metabolism with a lack of protection.

Furthermore, new findings have outlined how the adipose tissue can be considered an endocrine organ able to secrete different factors and cytokines likely acting in a paracrine and endocrine manner. Interleukin-6 (IL-6) and TNF alpha, known to act as osteoclastogenesis stimulators, are among these factors.

Moreover adipocyte derived hormones, such as leptine and adiponectine, significantly influence BMD and bone turnover. This finding may be explained by the observation that there is a common precursor stem cell that leads to differentiation of both adipocytes and osteoblasts.

Despite the lack of clear consensus regarding the effects of fat mass on bone, the evaluation of the interface between bone and fat at a molecular and cellular level is likely to lead to a better understanding of several metabolic diseases and to the development of new drugs for both osteoporosis and obesity.

OBESITÀ E OSTEOPOROSI

Silvia Migliaccio¹, Stefano Gonnelli²

¹ *Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

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

L'osteoporosi e l'obesità sono considerati due principali problemi di salute pubblica nel mondo.

L'obesità è una condizione spesso associata a altre patologie quali le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, il diabete, mentre sembra svolgere un ruolo protettivo nei confronti dell'osteoporosi. Attualmente non esistono molti dati in letteratura riguardo alle modificazioni scheletriche a cui vanno incontro i pazienti obesi. Per molto tempo abbiamo considerato l'obesità e l'osteoporosi come due patologie alternative, recentemente però alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di massa grassa non sembra avere un effetto protettivo nei confronti dell'osteoporosi e dell'incremento del rischio di fratture. Pertanto un sottogruppo di pazienti obesi potrebbe presentare alterazioni del metabolismo osseo con conseguente aumento del rischio di frattura.

Il tessuto adiposo, considerato oggi come un organo endocrino, riveste un ruolo fondamentale nella secrezione di fattori ormonali e citochine che agiscono sia con un meccanismo endocrino che paracrina. In particolare il tessuto adiposo nell'uomo secreta elevate quantità di TNF-alfa e di IL-6 che sono considerati anche potenti stimolatori del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Inoltre, alcune citochine, la leptina e l'adiponectina, prodotte prevalentemente dal tessuto adiposo, sembrano influenzare sia il BMD che i markers di turnover osseo. Una possibile spiegazione potrebbe essere dovuta al fatto che sia gli adipociti che gli osteoblasti originano dalla stessa cellula staminale.

Anche se in questo momento non esiste un accordo sugli effetti della massa grassa sull'osso lo studio delle relazioni tra tessuto adiposo e tessuto osseo dovrebbe permettere di chiarire alcuni meccanismi fisiopatologici che sono alla base dell'obesità e dell'osteoporosi.

THE COMPUTED CLINICAL RECORD FOR OSTEOPOROSIS

Gerolamo Bianchi¹, Giovanni Luisetto²

¹ Hospital "La Colletta", Division of Rheumatology, Arenzano, Genoa (Italy)

² Department of Medical and Surgical Sciences, Division of Endocrinology, University of Padua (Italy)

The computed clinical record for osteoporosis is a tool conceived for the harvest of all useful informations concerning diagnosis, therapy, and follow up of the osteoporotic patients. A password-protected access to the clinical record allows only personal entry; however a central administrator can also entry for statistical and epidemiological investigations. In such case the sensitive data that allow patient's identification are hidden. The clinical record is composed of various sheets, that may be directly selected from the initial menu. Standard answers to common clinical questions are broadly used to avoid an excessive "personalization" of the information and to facilitate the collection of statistical data. Data collection concerning fractures, calcium intake, physical activity, and risk factors for osteoporosis, are particularly emphasized. Particular attention is set to the previous and actual osteopenic therapies. A summary chart is automatically updated after the insertion of a new therapy, allowing the immediate vision of the therapies taken by the patient. There is a special page for the adverse drug reactions. In separate pages densitometric and laboratory data are inserted. Automatic calculation of the T-score for the most common types of devices is carried out when BMD is entered. Before entering lab data, each centre must specify the normal range for each parameter. Based on the inserted parameters, it is possible to calculate the absolute risk of fracture. Finally, the clinical record allows to write and print clinical report and comment of densitometric analysis, and to fill medical prescription according to the form provided by SSN. The following visits are automatically numbered in increasing order and listed in order of date. For every visit it is possible to change anthropometric data, clinical signs and symptoms, therapies and reports on lifestyle. A summary chart allows the immediate vision of all parts of clinical record.

LA CARTELLA INFORMATIZZATA PER L'OSTEOPOROSI

Gerolamo Bianchi¹, Giovanni Luisetto²

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

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O. di Endocrinologia, Padova

La cartella clinica informatizzata per l'osteoporosi è uno strumento ideato per la raccolta di tutte le informazioni utili per la diagnosi, la terapia ed il follow up del paziente osteoporotico. Alla cartella ha completo accesso, tramite password, solo il personale sanitario deputato alla raccolta dei dati, tuttavia è possibile consentire l'accesso anche ad un amministratore centrale allo scopo di utilizzare dati utili per indagini statistiche ed epidemiologiche. In tal caso i dati sensibili che consentono di identificare il paziente vengono nascosti. Un diverso colore segnala i campi il cui accesso è consentito al solo operatore. La cartella si compone di vari fogli, ai quali è possibile accedere direttamente dalla pagina iniziale di menù. Vengono ampiamente utilizzati, per l'inserimento dei dati, menù e sottomenù a tendina, per evitare una eccessiva "personalizzazione" delle informazioni e facilitare la raccolta di dati statistici. Una prima pagina prevede la raccolta completa dei dati anagrafici del paziente. Nella seconda pagina vengono raccolte le informazioni relative ai dati anamnestici familiari e fisiologici. La raccolta dell'anamnesi fisiologica è ovviamente diversa per i due sessi. L'apporto alimentare di calcio e l'attività fisica sono essenziali per definire il rischio di osteoporosi. A questi due parametri sono dedicati due specifici questionari. Nella pagine successive vengono raccolti i dati relativi all'anamnesi patologica remota. Viene elencata una serie di malattie relative ai vari organi ed apparati, essendo evidenziate in grassetto le patologie che rappresentano fattori di rischio per osteoporosi secondo i LEA. Se la risposta è SI (presenza di malattia) si apre un menù a tendina per la raccolta di ulteriori informazioni. Al termine della pagina è previsto uno spazio per l'inserimento di eventuali patologie non previste dal menù principale. Particolare attenzione viene posta alle terapie osteopenizzanti pregresse ed in corso. Una tabella riassuntiva, che automaticamente si aggiorna dopo l'inserimento di una nuova terapia, consente la visione immediata delle terapie seguite dal paziente. L'elenco delle terapie pregresse si incrementa man mano che viene completata la data di fine della terapia. Se la data di fine non viene completata, essa è classificata come "in corso". Una pagina apposita è prevista per l'inserimento delle eventuali reazioni avverse. In pagine separate vengono inseriti i dati densitometrici e di laboratorio. I dati densitometrici prevedono il calcolo automatico del T- e Z-score per i più comuni tipi di densitometro. L'inserimento dei dati di laboratorio deve essere preceduto dall'inserimento, da parte di ogni singolo centro, dei valori di normalità per i singoli parametri, in modo tale che possano essere evidenziati i parametri fuori range. In base ai parametri inseriti, è possibile calcolare il rischio assoluto di frattura, basandosi su algoritmi già validati. La cartella prevede infine la stampa del referto di visita specialistica, della risposta densitometrica e la compilazione delle ricette sul ricettario del SSN. Le visite successive alla prima vengono automaticamente numerate in ordine crescente ed evidenziate in ordine di data. Per ogni visita vengono riportate le eventuali variazioni dei dati antropometrici, delle abitudini di vita, delle terapie, della sintomatologia clinica, dei parametri densitometrici e di laboratorio. Una tabella riassuntiva consente la visione immediata delle modificazioni nel tempo dei vari parametri registrati.

NEUROENDOCRINE CONTROL OF BONE FUNCTION

Andrea Giustina¹, Giuseppe Martini²

¹ Department of Medical and Surgical Sciences, University of Brescia (Italy)

² Department of Internal Medicine, University of Siena (Italy)

Over the recent years, several studies have highlighted the important role of pituitary hormones in modulating bone function and structure throughout the life-span. Growth hormone (GH) is an important anabolic hormone for bone. During the prepubertal period, GH, either directly or by insulin-like growth factor-I (IGF-I), is the main determinant of longitudinal bone growth, skeletal maturation and acquisition of bone mass. In adult life, GH and IGF-1 partly determines the rate of bone remodeling influencing the maintenance of bone mass. GH deficiency is traditionally associated with low bone turnover, low bone mineral density and high prevalence of clinical and subclinical bone fractures. The effects of GH excess on bone are more controversial being dependent on the gonadal status of the patients. GH seems to play a pathophysiological role also in post-menopausal and senile osteoporosis which are traditionally related to a deficiency in gonadal hormones. There is convincing evidence that follicle-stimulating hormone (FSH) may exert effects on bone regardless of the influence of sex steroids. This hypothesis was firstly demonstrated in FSH receptor null mice in which skeletal action of FSH was estrogen independent and FSH seems to be required for hypogonadal bone loss. Moreover, in peri-menopausal women FSH levels were also significantly correlated with markers of bone resorption. Recently, thyrotropin (TSH) was found to be an anabolic hormone for bone. In mice, the isolated deficiency of TSH was associated with a low bone mass independently of the effects of thyroid hormones. Moreover, in postmenopausal women administration of a single dose of recombinant TSH inhibits markers of bone resorption, and low TSH levels seem to correlate with increased fracture risk. The data on the effects of prolactin (PRL) on bone are rather controversial. It has been demonstrated that during breastfeeding there is an increased bone turnover and a transitory decrease in bone density, with a return to initial condition after weaning. Several papers have discussed the role of estrogen deficiency and consequently amenorrhea in young hyperprolactinemic women in inducing significant decrease in bone density. This correlation is still unclear, but the presence of decreased BMD in hyperprolactinemic pre-menopausal patients suggest that PRL may have a direct effect on bone. In conclusion, the role of pituitary hormones on bone homeostasis should be considered in the diagnostic and therapeutic work-up of patients with osteoporosis.

CONTROLLO NEUROENDOCRINO DELLA FUNZIONE OSSEA

Andrea Giustina¹, Giuseppe Martini²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Brescia

² Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Siena

Nel corso degli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'azione degli ormoni ipofisari nel controllo dell'omeostasi ossea. Tra gli ormoni ipofisari, l'ormone della crescita (GH) svolge sicuramente un ruolo dominante intervenendo, sia direttamente che indirettamente attraverso gli effetti dell'IGF-I, sulla crescita ossea durante il periodo pre-puberale e sul rimodellamento osseo in età adulta. Il deficit di GH, infatti, è responsabile di un rallentamento del turnover osseo con perdita di massa ossea ed aumento del rischio di fratture. Anche l'eccesso di GH può portare ad una compromissione della struttura ossea con un aumento del rischio di fratture, sebbene gli effetti in questo senso siano alquanto variabili e dipendenti da altri fattori come la comparsa di ipogonadismo. Un aspetto interessante emerso da recenti studi è il possibile coinvolgimento dell'asse GH/IGF-I nella patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale e in quella idiopatica. Negli ultimissimi anni, studi sperimentali hanno dimostrato che l'ormone follicolo-stimolante (FSH) può avere effetti diretti sull'osso. In modelli sperimentali, l'aumento dell'FSH quale si osserva nell'ipogonadismo primitivo, sembra contribuire all'osteoporosi che tradizionalmente è correlata al deficit gonadico. I dati clinici derivati da donne con osteoporosi post-menopausale sembrano confermare questa ipotesi. Anche l'ormone tireostimolante (TSH) è in grado di esercitare effetti diretti sull'osso. In animali da esperimento il deficit selettivo di TSH si accompagna ad una perdita di massa ossea che risulta indipendente dall'effetto degli ormoni tiroidei. Nelle donne in post-menopausa con tireotossicosi subclinica factitia, la somministrazione di TSH ricombinante porta ad una soppressione del riassorbimento osseo con un parallelo aumento della neoformazione, confermando l'ipotesi che il TSH possa essere per certi aspetti un ormone anabolico per l'osso. I dati riguardanti la prolattina (PRL) sono alquanto controversi. È stato dimostrato un incremento del turnover osseo con una transitoria riduzione della massa ossea durante l'allattamento. Le stesse alterazioni sono state descritte nei pazienti con adenomi ipofisari PRL-secrenti. Tuttavia è ancora controverso se l'eccesso di PRL sia direttamente responsabile della perdita ossea o se invece tale effetto è mediato dall'ipogonadismo che caratteristicamente si associa all'eccesso di PRL. In conclusione, il ruolo degli ormoni ipofisari nell'omeostasi ossea deve essere tenuto in considerazione nel management del paziente con osteoporosi.

NON-INVASIVE IMAGING FOR EVALUATING BONE MICROARCHITECTURE

Daniele Diacinti¹, Giuseppe Guglielmi²

¹ Department of Radiological Sciences, University "La Sapienza" of Rome (Italy)

² Department of Radiology, University of Foggia (Italy)

Bone strength is dependent not only on bone mass, but also on other factors, that influence bone quality, such as the microarchitecture. In fact, although low bone mineral density (BMD) increases fracture risk, not all the osteoporotic patients will sustain a fracture. BMD is a rather poor predictor of fracture risk, explaining about 60% of bone strength. Therefore non-invasive assessment of bone quality has recently received considerable attention with the development of new techniques which are based on acquisition of high-resolution images. Multidetector spiral computed tomography (MDCT) has a spatial resolution < 300 μ sufficient for assessing trabecular spacing and different texture properties of the trabecular network. Several studies have shown that measurement, at peripheral skeletal sites and at lumbar vertebrae, of structural parameters by MDCT is able to distinguish fracture from non-fracture subjects. However, the radiation dose at which the studies were performed was as high as 77 mGy, which is more than twice that the reference level for body CT. The high innate contrast between bone and bone marrow, along with its non-invasiveness, render high-resolution MRI uniquely suited for imaging TB microarchitecture in vivo. HR-MRI is generally performed at peripheral skeletal locations only such as the distal tibia, calcaneus and wrist and, recently, also at the proximal femur. Several studies demonstrated the association between structure and fracture incidence/risk. Others studies indicated that in spite of the limited resolution achievable currently, in vivo structure assessment by μ -MRI is feasible and capable of detecting relatively subtle but highly significant changes in the absence of, or in response to, treatment. In conclusion, the non-invasive imaging of bone microarchitecture in conjunction to bone densitometry, improve the fracture risk prediction and the pharmacological treatment evaluation.

VALUTAZIONE NON INVASIVA DELLA MICROARCHITETTURA OSSEA

Daniele Diacinti¹, Giuseppe Guglielmi²

¹ Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma

² Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Foggia

La resistenza dell'osso dipende non solo dalla massa ossea, ma anche dalla sua qualità, intendendosi con questo termine la connettività, lo spessore, la distanza, la disposizione e la struttura delle trabecole. Pertanto per una corretta valutazione del rischio di frattura nel paziente osteoporotico non è sufficiente la densitometria, ma occorre utilizzare anche metodiche in grado di analizzare la microarchitettura dell'osso, quali la TC e la RM ad alta risoluzione (HR). Con queste tecniche sono stati effettuati diversi studi di quantificazione dei parametri della struttura trabecolare al fine di stabilirne il loro ruolo sia nella previsione del rischio di frattura sia nel monitoraggio degli effetti della terapia. La valutazione della struttura trabecolare *in vivo* è estremamente difficile per le sottili dimensioni delle singole trabecole, il cui spessore ha un *range* da 50 a 200 μ m, mentre lo spazio intertrabecolare va da 1.000 a 2.000 μ m. Recentemente con lo sviluppo delle apparecchiature TC multistrato (MDCT) è stata raggiunta una risoluzione spaziale molto alta 300 μ m, che pur non essendo ancora sufficiente per misurare le dimensioni delle singole trabecole è comunque potenzialmente sufficiente per valutare lo spazio trabecolare e le connettività delle trabecole. Sono già disponibili vari studi sulla valutazione della struttura trabecolare del rachide e del femore prossimale con la MDCT. Da questi studi è risultata la capacità dell'analisi strutturale dell'osso con la MDCT di discriminare soggetti con e senza fratture vertebrali, addirittura con maggior significatività rispetto alla BMD valutata con la DEXA. È stato dimostrato che alcune caratteristiche della microarchitettura ossea trabecolare valutate con la HR-MRI correlano in maniera significativa con l'età e con i valori della densitometria ossea. In particolare lo spessore trabecolare, la frazione trabecolare ed il numero delle trabecole diminuiscono, mentre lo spazio intertrabecolare aumenta con la riduzione della densità minerale ossea. Altri studi hanno dimostrato gli effetti dei farmaci antiriassorbitivi sulla architettura dell'osso trabecolare con aumento della resistenza ossea e conseguente riduzione dell'incidenza di fratture. In conclusione, l'imaging non invasivo della microarchitettura ossea migliora la valutazione del rischio di frattura ottenibile con la sola densitometria.

**STUDI OSSERVAZIONALI E STUDI CLINICI CONTROLLATI:
VANTAGGI E LIMITI**

Sergio Ortolani

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

ANABOLIC DRUGS IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: CATEGORIES AND MECHANISM OF ACTION

Maria Luisa Bianchi

Centro Malattie Metaboliche Ossee, Istituto Auxologico Italiano - IRCCS, Milan (Italy)

The aim of this meeting is to present the state-of-the-art knowledge on the recent and available anabolic treatments of osteoporosis. The synthetic analogs of parathyroid hormone (PTH 1-34 and PTH 1-84) and strontium ranelate will be discussed.

As requested by the conference organization, the workshop will be interactive, with the use of synoptic cards and strategic questions aimed to clarify the clinical use of these drugs, and with the presentation of clinical cases.

In particular, the workshop will give an overview of the biological basis of these treatments and will clarify the reasons for their rational use, their efficacy, their side effects, and their possible interactions with the other treatments of osteoporosis.

FARMACI ANABOLIZZANTI PER LA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI: CATEGORIE E MECCANISMI DI AZIONE

Maria Luisa Bianchi

Centro Malattie Metaboliche Ossee, Istituto Auxologico Italiano - IRCCS, Milano

Lo scopo di questo incontro è quello di fare il punto sui trattamenti anabolizzanti recenti e attualmente disponibili per l'osteoporosi. Saranno pertanto discussi gli analoghi sintetici del paratormone (PTH 1-34 e PTH 1-84) e il ranelato di stronzio.

Come richiesto dagli organizzatori, il seminario sarà interattivo, con l'uso di schede sinottiche e di domande strategiche rivolte a chiarire l'impiego di questi farmaci e con la presentazione di casi clinici.

In particolare, il seminario sarà rivolto a fornire un breve inquadramento sulle basi biologiche di queste terapie, a chiarire la scelta razionale di questi farmaci, la loro efficacia, i loro effetti collaterali e le possibilità di interazione con altre terapie dell'osteoporosi.

INHALED STEROIDS: EFFECTS ON BONE

Luigi Sinigaglia¹, Maurizio Muratore²

¹ *Chair and Department of Rheumatology, "Gaetano Pini" Orthopaedic Institute, Milan (Italy)*

² *Division of Rheumatology, Hospital of San Cesario, Lecce (Italy)*

Glucocorticoid are frequently used to treat patients with pulmonary diseases and long-term use of these hormones may lead to significant bone loss and an increased risk of fragility fractures. Patients with particular lung diseases, regardless of pharmacotherapy – particularly COPD and cystic fibrosis – are also at increased risk of osteoporosis. In a recent study a dose related increase in fracture risk with exposure to inhaled corticosteroid has been confirmed and this result was still significant even after adjustment for possible confounding variables such as oral corticosteroid exposure, airflow obstruction diagnosis, number of prevalent fractures and bronchodilator use. To this respect, prevention of glucocorticoid induced osteoporosis in patients receiving long-term inhaled steroids for bronchopulmonary diseases is recommended.

GLI STEROIDI PER VIA INALATORIA: EFFETTI SULL'OSSO

Luigi Sinigaglia¹, Maurizio Muratore²

¹ *Cattedra e Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico "Gaetano Pini", Milano*

² *Divisione di Reumatologia, Ospedale di San Cesario, Lecce*

I corticosteroidi, frequentemente impiegati nel trattamento dei pazienti con affezioni respiratorie, possono comportare effetti scheletrici negativi, al pari di quanto osservato in altre patologie comunemente trattate con questi agenti. Tra le malattie respiratorie esistono patologie come la BPCO o la fibrosi cistica, che rappresentano di per sé un fattore di rischio per una bassa massa ossea e diverse segnalazioni indicano che in questi pazienti esiste un aumentato rischio di frattura. D'altra parte le fratture vertebrali da fragilità, che sono le più comuni tra questi pazienti, possono comportare un aumento della cifosi toracica, compromettendo in questo modo in misura ulteriore la funzione respiratoria. Indipendentemente dal trattamento per via sistemica, i cui effetti sono consegnati da molti anni alla Letteratura, anche i pazienti trattati con terapia per via inalatoria, specie a dose medio-alta, presentano non solo una riduzione della massa ossea ma anche un aumento del rischio relativo di fratture da fragilità. Tale incremento del rischio, che si colloca tra le due e tre volte rispetto ai controlli, risulta significativo anche dopo aggiustamento dei dati per alcune variabili confondenti quali l'età, l'assunzione di steroidi per via sistemica, la tipologia della malattia di base, le fratture pregresse e l'uso di broncodilatatori. Questi dati sottolineano l'urgenza di un programma di sorveglianza e di trattamento preventivo anche in questi pazienti.

AROMATASE INHIBITORS: EFFECTS ON BONE METABOLISM

Luigi Gennari¹, Maurizio Mazzantini²

¹ *Department of Internal Medicine, Endocrine-Metabolic Sciences and Biochemistry, University of Siena (Italy)*

² *Department of Internal Medicine, University of Pisa (Italy)*

Estrogen plays an important role in the skeletal health of women and men. They are essential for growth plate maturation and closure during longitudinal bone growth, regulation of bone metabolism, acquisition of peak bone mass and inhibition of bone loss. Aromatase is the enzyme responsible for the final step in estrogen biosynthesis in different tissues and plays an important role in estrogen production from circulating androgen precursors in males and females after menopause. Moreover, aromatase is also localized in breast tumor where produces sufficient estrogen for its proliferation. Hence it has become an important target for adjuvant endocrine therapy in women with hormone dependent (ER+) breast cancer. Results from recent trials have shown an incremental gain for either steroidal (e.g., exemestane) and nonsteroidal (e.g., anastrozole, letrozole) third generation aromatase inhibitors (AI) over tamoxifen in women with ER+ breast cancer. These compounds increase the disease-free survival of patients with a more favorable overall safety profile than that of tamoxifen. The therapeutic potential of these compounds goes beyond the postmenopausal breast cancer treatment as they also play a role in increasing height in children with familial male-limited precocious puberty and congenital adrenal hyperplasia, or the treatment of estrogen dependent benign and malignant conditions such as gynaecomastia, prostate cancer, fibroadenoma and the induction of ovulation. However, AI lower circulating estrogen to almost undetectable levels in postmenopausal women, which increases the rate of bone remodeling and the risk of bone loss and fractures. Most of the trials so far are insufficient in size and in design to examine the effects of AI on fracture risk. This risk seems particularly high in the older woman or in the woman with a low bone mineral density before the beginning of AI treatment. Clinical practice guidelines recommend baseline and annual follow-up bone density monitoring for all patients initiating AI therapy. There are ongoing trials evaluating the effects of bisphosphonates or other antiresorptive agents (i.e. denosumab) in breast cancer women under AI treatment. Preliminary published results available from one of these trials evidenced the possibility of preventing bone loss in these patients with the concomitant treatment with bisphosphonate zoledronic acid.

GLI INIBITORI DELL'AROMATASI: EFFETTI SUL METABOLISMO OSSEO

Luigi Gennari¹, Maurizio Mazzantini²

¹ *Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena*

² *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa*

Gli estrogeni svolgono un ruolo fondamentale per la salute ossea in entrambi i sessi. Sono infatti essenziali per la maturazione e la chiusura delle cartilagini di coniugazione durante l'accrescimento, per la regolazione del metabolismo osseo, per l'acquisizione del picco di massa ossea e per limitare la perdita di densità minerale età-correlata. L'aromatasi è l'enzima responsabile della conversione dei precursori androgenici in estrogeni in differenti tessuti e svolge un ruolo chiave nella regolazione dei livelli estrogenici circolanti nell'uomo e nella donna in menopausa. Tale enzima è inoltre espresso nelle cellule tumorali della mammella favorendone la proliferazione, ed è pertanto divenuto un bersaglio terapeutico per la cura di questa neoplasia. I risultati provenienti da recenti studi clinici su donne con tumore della mammella che esprimono il recettore estrogenico hanno dimostrato una maggiore efficacia e tollerabilità della terapia con inibitori dell'aromatasi di terza generazione (sia steroidei, come l'exemestane, che non steroidei, quali l'anastrozolo ed il letrozolo) rispetto alla terapia convenzionale con tamoxifene. Il potenziale terapeutico di tali farmaci è inoltre ampio e potrebbe coinvolgere altre patologie (pubertà precoce familiare maschile, iperplasia surrenale congenita, ginecomastia, tumore della prostata, fibroadenomi, induzione dell'ovulazione). Purtroppo, la terapia prolungata con inibitori dell'aromatasi, proprio a causa della notevole riduzione dei livelli estrogenici, determina una attivazione del rimodellamento scheletrico con ripercussioni negative sul tessuto osseo e sul rischio di frattura, soprattutto nei soggetti più anziani e che hanno già una bassa densità minerale ossea. Ad oggi, gli studi clinici a disposizione non consentono una precisa valutazione di tale rischio, sia per il numero limitato di pazienti che per mancanza di adeguate indagini strumentali. Le attuali linee guida raccomandano comunque una valutazione basale ed un monitoraggio annuale della densità minerale ossea in tutti i soggetti che intraprendono tale trattamento. Sono inoltre in corso studi clinici per valutare l'efficacia dei bisfosfonati od altri inibitori del riassorbimento osseo in donne con tumore della mammella trattate con inibitori dell'aromatasi. Risultati preliminari provenienti da uno di questi studi hanno dimostrato un possibile effetto positivo dell'acido zoledronico.

REHABILITATION APPROACH IN OSTEOPOROTIC FRACTURE PREVENTION AND TREATMENT

Giovanni Arioli¹, Monica Manfredini¹, Giovanni Passeri², Irene Zaghini¹

¹ Unit of Specialistic Rehabilitation and Rheumatology, Hospital "C. Poma", Pieve di Coriano, Mantova (Italy)

² Department of Internal Medicine and Biomedical Sciences, Centre of Metabolic Osteopathies, University of Parma (Italy)

Osteoporosis is a metabolic disease of bone tissue with a multifactorial pathogenesis, characterized by reduction of skeleton strength, predisposing subjects to an higher risk of fractures. Vertebral, humeral, wrist, rib and femoral fractures are the main clinical manifestations of the disease with consequent development of disabilities, which require a global "took in charge" of the patient and a specific rehabilitation project and program. Up to some years ago bone mass reduction was considered the most important pathogenetic factor in osteoporosis, but now we know that several are the factors which contribute to the physiological loss of skeleton resistance. Quantitative features like bone mass, bone mineral density and bone volume, together with qualitative ones, such as bone macro- and micro-architecture and bone turn-over, have great influence on the reaction of bone tissue to static and dynamic loading, to which skeleton is subjected during compressive and tensile stresses. In this setting rehabilitation approach has a dominant role in osteoporosis treatment, especially in terms of reduction of fracture risk. Bone adaptation to mechanical stresses produced by therapeutic exercise is local and site-specific (i.e. new bone tissue is added mainly in the periosteal surface). Moreover the osteogenic effects of mechanical loading are greatest in weight-bearing limbs and dynamic strains appeared to be the primary stimulus of bone adaptation. Finally compressive and tensile stresses are the most important stimuli for bone formation. The approach we suggest to osteoporosis is a combined approach consisting of both pharmacological treatment and physical exercises. Rehabilitation program must include segmental therapeutic exercises (for both column and limbs) with specific features, like magnitude (peak strain per loading duration), frequency (loading cycles per unit of time), and recovery (rest between each load cycle). After some sessions with supervision, patients will perform their exercise at home. Also a postural activity and exercises for improving coordination and balance will be an integrating part of our rehabilitation program, in order to reduce the risk of falling, so contributing to further reduce fractures.

LA RIABILITAZIONE NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLE FRATTURE OSTEOPOROTICHE

Giovanni Arioli¹, Monica Manfredini¹, Giovanni Passeri², Irene Zaghini¹

¹ U.O. di Riabilitazione Specialistica e Reumatologia, Azienda Ospedaliera "C. Poma", Pieve di Coriano, Mantova

² Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Centro Osteopatie Metaboliche, Università degli Studi di Parma

L'osteoporosi è una malattia metabolica del tessuto osseo, a patogenesi multifattoriale, caratterizzata dalla compromissione della resistenza dello scheletro che predispone il soggetto ad un aumentato rischio di frattura. Le fratture delle vertebre, dell'omero, del polso, delle costole e del femore rappresentano la principale manifestazione clinica della malattia, con sviluppo di disabilità complesse che necessitano di una presa in carico globale del paziente e di un progetto e programmi riabilitativi specifici. Se fino ad alcuni anni fa veniva considerato principale momento patogenetico della malattia la riduzione della massa ossea, attualmente si ritiene che numerosi siano i fattori che contribuiscono alla perdita della fisiologica resistenza dello scheletro. Caratteristiche quantitative dell'osso legate a massa, densità minerale e volume, associate a fattori qualitativi come macro e microarchitettura e turnover osseo, condizionano la risposta del tessuto osseo al carico sia statico che dinamico quale si verifica nelle situazioni di compressione e d'impatto sulla struttura scheletrica. L'approccio riabilitativo, in quest'ottica, riveste un ruolo essenziale nel trattamento dell'osteoporosi, soprattutto in termini di riduzione del rischio di frattura. L'adattamento osseo alle sollecitazioni meccaniche prodotte con l'esercizio terapeutico è principalmente locale, sito-specifico, soprattutto periostale ed interessa le ossa sottoposte al carico con una maggiore risposta alle sollecitazioni dinamiche rispetto alle statiche; inoltre le stimolazioni in compressione e quelle in trazione rappresentano i più importanti stimoli trofici che sommano la loro azione osteogenetica. La nostra proposta di approccio all'osteoporosi è di un'attività sinergica tra esercizio fisico e trattamento farmacologico. L'intervento riabilitativo dovrà prevedere esercizi terapeutici segmentari di stress meccanico sull'osso, sia assiali che appendicolari, collegati a parametri d'intensità (picco di quantità di forza per durata di forza applicata), frequenza (cicli di carico) e recupero (riposo tra sessioni di carico) da effettuarsi una volta appresi, al domicilio. Nel programma riabilitativo andrà inoltre inserita un'attività motoria posturale e di miglioramento dell'equilibrio che, agendo sulla prevenzione delle cadute, garantirà un ulteriore contributo alla riduzione delle fratture.

PHOSPHATONINS: NEW MOLECULES IN THE REGULATION OF PHOSPHATE HOMEOSTASIS

Laura Masi¹, Paolo Filipponi²

¹ Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)

² Chief of the Operative Unit of Medicine and Director of Centre for Osteoporosis and Skeletal Metabolic Diseases, Ospedale Civile di Umbertide, Perugia (Italy)

Phosphorus plays an important role in a number of biological processes and is a major component of the mineral phase and it is required for the formation of hydroxyapatite. A deficiency of Pi results in a defect in the deposition of mineral. Recent studies have identified several new factors that play a role in the regulation of inorganic phosphorus (Pi) transport and homeostasis that include the phosphatonins. The term *phosphatonin* was introduced to describe the factor(s) responsible for the inhibition of renal Pi reabsorption and for the modulation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase levels. Cai et al. described a tumour-induced osteomalacia (TIO) with hypophosphatemia, renal Pi wasting and reduced 1,25(OH)₂D₃. Autosomal hypophosphatemic rickets (ADHR), X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLH), TIO, have a similar phenotype. Mutations of *FGF23* and *PHEX* gene have been related to hypophosphatemic conditions, respectively ADHR and XLH. Conversely, the *Fgf23* knockout mouse model exhibits a severe hyperphosphatemia, elevated 1,25(OH)₂D₃ levels, soft tissue mineralization. The tumoral calcinosis (TC) is a rare disorder characterized by extraskeletal and vascular calcifications that resembles the *Fgf23* knockout mouse model. Pathogenesis of TC remained elusive until recently when were identified mutations in *GALNT3* and *FGF23* genes. In subjects affected by TC serum intact FGF23 levels are low and C-terminal fragment levels are very high. ectopic calcifications. Finally, it is known that FGF23 circulating concentration increases with high Pi diet in rodents and in contrast dietary Pi deprivation reduces circulating FGF23 in men and women with no significant association between circulating PTH and FGF23 levels. In conclusion, the role of phosphatonins under normal and pathological conditions is not completely clear. Future experiments should clarify their physiological and pathological roles in phosphate metabolism and the to develop targeted therapies for patients affected phosphate-disorders.

LE FOSFATONINE: NUOVE MOLECOLE NELLA REGOLAZIONE DELL'OMEOSTASI DEL FOSFATO

Laura Masi¹, Paolo Filipponi²

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

² Responsabile U.O. Medicina e Direttore del Centro per l'Osteoporosi e per le Malattie dello Scheletro, Ospedale Civile di Umbertide, Perugia

Il fosforo (Pi) è uno ione molto importante nella regolazione di numerosi processi biologici ed è essenziale nella creazione dei cristalli d'idrossiapatite a livello scheletrico. Una carenza di Pi nell'organismo determina problemi biologici importanti. Negli ultimi anni sono state identificate nuove molecole regolatrici dell'omeostasi del Pi, classificate come fosfatonine, fattori responsabili dell'inibizione del riassorbimento renale di Pi e della alterazione della attività 1- α idrossilasi. Cai e coll. descrissero un caso di osteomalacia oncogenica (TIO) caratterizzato da iperfosfaturia, ipofosforemia e riduzione di 1-25(OH)₂D₃. Anche i rachitismi XLH e ADHR hanno le stesse caratteristiche. Nel rachitismo XLH mutazioni del gene codificante PHEX determinano una mancata attività dell'enzima, non più in grado di inattivare molecole regolatrici del Pi. D'altra parte nell'ADHR mutazioni attivanti del gene codificante FGF23 portano alla presenza in circolo di abbondante fattore intatto responsabile del quadro clinico. I topi *knockout* per FGF23 sono caratterizzati da iperfosforemia e aumentato trasporto tubulare del Pi a livello renale. In tali animali sono presenti calcificazioni ectopiche e vascolari. Un modello umano sovrapponibile è quello della calcinosi tumorale (TC), condizione clinica caratterizzata da calcificazioni extrascheletriche e vascolari con iperfosforemia e ipofosfaturia. Mutazioni del gene codificante FGF23 sono state trovate responsabili di tale patologia. Infine, il ridotto introito di Pi con la dieta determina una riduzione dei livelli circolanti di FGF23 sia nell'uomo che nella donna senza alcuna correlazione con i livelli di PTH. Tali dati supportano l'ipotesi di un fisiologico controllo di FGF23 sull'omeostasi del Pi. Nonostante i numerosi dati ad oggi disponibili, l'esatta funzione delle fosfatonine non è ancora ben definita e l'uso di modelli cellulari per valutare la funzionalità di tali molecole potrà essere di rilevante importanza sia per la diagnosi genetica di malattie fosfatonino-correlate sia per costruire le basi di future terapie mirate.

INTRAVENOUS THERAPY WITH BISPHOSPHONATES IN OSTEOPOROSIS

Davide Gatti¹, Giuseppe Girasole²

¹ *Unit of Rheumatology, University of Verona (Italy)*

² *Unit of Rheumatology, Arenzano, Genoa (Italy)*

Oral aminobisphosphonates (BPs) are the first choice therapy for postmenopausal osteoporosis today. They have unequivocally shown their ability to reduce fracture rate at the spine (alendronic acid, risedronic acid, ibandronic acid) and at the hip (alendronic acid and risedronic acid). However, their dosage and administration procedures and the adverse reactions (i.e. gastrointestinal intolerance) induced by their oral intake are responsible for low adherence (persistence and compliance to treatment). The more recent availability of intravenous (I.V.) preparations could therefore be clinically advantageous for patients who cannot tolerate oral BPs or have difficulty complying with oral treatment. Intermittent IV regimens of potent BPs have been developed. Ibandronic acid given intravenously every 2 or 3 months provides increases in BMD similar to those obtained by the daily compound. Yearly intravenous infusions of zoledronic acid significantly decrease vertebral, hip and other fracture rate after 3 years. More important, the beneficial effects of the I.V. BP administration, either in terms of GI tolerability or adherence to treatment, are evident. Nevertheless some aspects of I.V. dosing have raised specific interest. In particular, during I.V. therapy with BPs, it should be taken into account a short-term safety (i.e. acute-phase response and flu-like illness after the first BP administration) as well as a medium-long term safety (renal, cardiac and bone events). All these issues will be discussed at the "Meet the Expert Session".

TERAPIE ENDOVENOSE CON BISFOSFONATI NELL'OSTEOPOROSI

Davide Gatti¹, Giuseppe Girasole²

¹ *Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona*

² *U.O. di Reumatologia, Arenzano, Genova*

I bisfosfonati per via orale sono i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. L'aderenza alla terapia, cioè la persistenza e la compliance al trattamento è però in genere scarsa e questo finisce per limitare i benefici della terapia stessa.

La causa più importante di sospensione della terapia con i bisfosfonati orali è rappresentata dagli effetti collaterali, in particolare quelli a carico del tratto gastroenterico superiore.

Da qui l'esigenza di avere a disposizione nuovi farmaci o nuovi schemi terapeutici che, oltre a possedere dimostrazioni convincenti della capacità di ridurre l'incidenza di fratture osteoporotiche, rendano anche il trattamento dell'osteoporosi più credibile e più fattibile. Questa opportunità viene fornita dalle terapie infusive già attualmente disponibili (ibandronato) o ormai alle porte (zoledronato). I benefici in termine di tollerabilità gastro-esofagea e di aderenza al trattamento appaiono evidenti. Resta tuttavia da considerare sia la safety a breve termine (in particolare riguardo la reazione di fase acuta frequenti dopo la prima somministrazione) che quella a medio-lungo termine (renale, cardiaca, ossea).

BONE DENSITOMETRY: DXA VS QUS

Chiara Cepollaro¹, Carlina V. Albanese²

¹ *Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)*

² *Department of Radiological Sciences, University "La Sapienza" of Rome (Italy)*

In the last 25 years, several non-invasive techniques based on the attenuation of ionising radiation have been developed to quantify bone mineral density (BMD) in the axial and peripheral skeleton. They represent valid methods for determination of BMD and explain about 60-80% of the variation in bone strength. However, they provide only limited information on bone structure and on bone material properties. Quantitative ultrasound (QUS) methods have been introduced for the assessment of skeletal status in osteoporosis; the physical interaction of ultrasounds and bone is complex, and not completely elucidated; however, it is considered that QUS provides information both on bone mass and structure. Quantitative ultrasound (QUS), because of the lack of ionising radiation, relative portability of the equipment, ease of use, and low cost, has seen marked success around the world, and it has been approved in 1999 by FDA for clinical use in USA. Recently AIFA has defined that QUS can be used, alongside dual x-ray absorptiometry (DXA), in the management of osteoporosis. The relative contribution to bone assessment of both ultrasound and the current gold standard method for bone assessment, DXA, is still to be determined; nevertheless, QUS has demonstrated that it is able to detect bone fragility as well as DXA. Further studies on the diagnosis of osteoporosis using ultrasound, because current diagnostic threshold designed by the WHO, cannot be always applied to QUS parameters. A better option for QUS would be to report results in terms of fracture risk, keeping in mind that a risk estimation depends not only on QUS or DXA measurement, but also on clinical risk factors.

LA DENSITOMETRIA OSSEA: DXA VS QUS

Chiara Cepollaro¹, Carlina V. Albanese²

¹ *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze*

² *Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma*

Negli ultimi 25 anni sono state sviluppate numerose metodiche non invasive per quantificare la densità minerale ossea in siti scheletrici assiali o periferici, basate sull'attenuazione delle radiazioni ionizzanti. Queste tecniche rappresentano un metodo valido per la misura della massa ossea (BMD), che spiega circa il 60-80% della resistenza dell'osso, senza però fornire informazioni sulle caratteristiche qualitativo-strutturali dell'osso stesso. L'ultrasonografia ossea (QUS) è stata introdotta per la valutazione complessiva del trofismo osseo; l'interazione tra ultrasuoni e osso è complessa e ancora non completamente spiegata, ma ci permette di ottenere informazioni sia sulla massa che sulla struttura dell'osso.

L'ultrasonografia ossea, per la mancanza di radiazioni ionizzanti, la relativa portabilità, la facilità di utilizzo ed il basso costo, ha riscosso un notevole successo in tutto il mondo, 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.

Comunque, il ruolo della QUS rispetto alla DXA, ad oggi considerata "gold standard" per la diagnosi di OP, deve essere ancora del tutto chiarito. Un dato ormai certo è che la QUS è in grado di predire il rischio di frattura in maniera simile alla DXA. Al contrario sono necessari ulteriori studi per stabilire il ruolo della QUS nella diagnosi di OP ed in particolare la determinazione di soglie diagnostiche specifiche per i diversi strumenti ad ultrasuoni. È comunque importante considerare tutti i risultati, sia DXA che QUS, in termini di rischio globale di frattura, di cui i dati densitometrici e ultrasonografici rappresentano solo un singolo, anche se importante, aspetto fra i numerosi fattori di rischio clinico o di frattura.

HOW TO USE GENETIC DIAGNOSIS IN BONE METABOLIC DISEASES

Alberto Falchetti¹, Filomena Cetani²

¹ Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)

² Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa (Italy)

Genetic diagnosis is a necessary tool to confirm clinical diagnosis in individuals affected by hereditary disorders, to early identifying asymptomatic mutant carriers and to clinically evaluate patients. Genetic tests have a highly predictive power. In a recent past, genetic tests were focused on rare monogenic diseases; currently, they provide the investigation of common and complex disorders in which the genetic component represents one of the susceptibility factors. Twins and familial studies evidenced the existence of a significant genetic influence in the development of bone metabolic disorders, such as osteoporosis. Genetic predisposition is partly due to the presence of DNA polymorphisms in several genes, with the presence/absence of a variant within a single gene neither sufficient nor necessary to explain the observed clinical phenotype. An equilibrium between protective/negative genetic variants and their interaction with environmental factors exists. In complex disorders, variations of different genes result in a genetic predisposition to develop a clinical phenotype; the presence of genetic susceptibility markers may predict the probability to develop a specific disorder. Parts of human genome, previously classified as not important, have been recently seen to be involved in gene expression regulation (e.g. microRNAs) and associated with monogenic or multifactorial human diseases. Multifactorial bone metabolic disorders are as complex puzzle of clinical phenotypes formed by several *tessera*, some of them representing a specific phenotype linked to mutation within a single gene. Practical examples of this concept are monogenic forms, associated to mutations of specific genes, of osteoporotic syndrome, Paget's disease of bone and related syndromes, familial forms of Primary Hyperparathyroidism, osteopetrosic syndromes and other diseases. The mutational analysis may provide to: identify a pathogenic mutation; confirm the clinical diagnosis; precociously identify mutant asymptomatic carriers; establish a stringent clinical surveillance to early recognize the clinical manifestations of the disease; and establish a specific therapy. The knowledge of pathogenetic mechanisms linked to specific mutant genes will strongly contribute to the pathophysiology of bone metabolism with important future applications in diagnosis, prevention and development of new therapeutical strategies.

COME USARE LA DIAGNOSI GENETICA NELLE MALATTIE DEL METABOLISMO OSSEO

Alberto Falchetti¹, Filomena Cetani²

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze;

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

La diagnostica genetica è un ausilio necessario nella conferma della diagnosi clinica in soggetti affetti da malattie ereditarie, nell'identificazione precoce dei portatori asintomatici di mutazione e nella loro valutazione clinica. I test genetici hanno elevata predittività. Nel recente passato i test genetici erano focalizzati su patologie monogeniche rare, mentre attualmente si rivolgono anche a patologie comuni e complesse nelle quali la componente genetica è uno dei fattori di suscettibilità. Studi su gemelli e famiglie hanno evidenziato l'esistenza di una significativa influenza genetica nello sviluppo di disordini complessi del metabolismo scheletrico, come l'osteoporosi. La predisposizione genetica è in parte dovuta alla presenza di polimorfismi del DNA in molti geni, con la presenza/assenza di una variante di un singolo gene né sufficiente né necessaria a spiegare il fenotipo clinico osservato. Esiste quindi un equilibrio tra varianti geniche protettive/dannose e la loro interazione con specifici fattori ambientali. Nei disordini complessi le variazioni in diversi geni risultano in una predisposizione genetica a sviluppare un fenotipo clinico; l'avere, quindi, marcatori specifici di suscettibilità potrebbe essere predittivo dello sviluppo di una determinata malattia. Alcune parti del genoma che apparivano non importanti sono stati recentemente implicate nella regolazione genica (es. microRNA) ed associate a patologie umane sia monogeniche che complesse. Le malattie multifattoriali del metabolismo osseo sono un puzzle complesso formato da tante tessere, alcune delle quali rappresentanti un fenotipo peculiare legato a mutazioni in un singolo gene. Esempi pratici di questo concetto possono essere considerate forme monogeniche, associate a mutazioni di geni specifici, della sindrome osteoporotica, della malattia ossea di Paget e sindromi correlate, delle forme familiari di Iperparatiroidismo Primitivo, delle sindromi osteopetrosiche ed altri quadri complessi. L'analisi mutazionale del gene responsabile permette di: identificare una mutazione patogenica; confermare la diagnosi clinica; identificare i portatori asintomatici di mutazione ad un'età precoce; instaurare una stretta sorveglianza clinica per cogliere le manifestazioni precoci di malattia instaurando le terapie del caso. Anche nel settore delle malattie metaboliche ossee, la conoscenza dei meccanismi patogenetici ha fortemente contribuito ad ampliare le conoscenze generali della fisiopatologia di tale metabolismo con importanti future conseguenze nella diagnosi, nella prevenzione e nella potenzialità di sviluppare nuove strategie terapeutiche.

GUIDELINES FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (PHPT)

Claudio Marcocci¹, Alfredo Scillitani²

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa (Italy)

² "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Foggia (Italy)

PHPT is a common endocrine disease where multichannel screening is used and hypercalcemia is readily detected. For this reason the clinical profile is shifted from a symptomatic disorder, with hypercalcemic symptoms, kidney stones, overt bone disease toward a more asymptomatic state and it was no longer clear whether parathyroidectomy (PTX) was a necessary for all patients with this disease. Long-term natural history indicates that most patients with asymptomatic PHPT do not develop progression or disease-specific complications. These studies, however, have also shown a 25% incidence of progressive disease over a 10-year period. In 1990 and again in 2002, a panel of experts set forth guidelines for the diagnosis and the management of these patients. PHPT is diagnosed by persistent hypercalcemia (albumin-corrected serum calcium or ionized calcium) in the presence of inappropriately normal or elevated PTH levels. A full evaluation of the target organs most likely affected by PHPT (skeleton and kidney) should be included. Preoperative localization studies should not be used to make, confirm, or exclude the diagnosis. Such tests are mandatory when minimally-invasive PTX is used. All patients with symptomatic PHPT should be submitted to PTX.

Table - Guidelines for PTX in patients with asymptomatic PHPT*.

Measurement	Guidelines 1990	Guidelines 2002
Serum calcium (above upper limit of normal, mg/dl)	1.0-1.6	1.0
24-h urinary calcium (mg)	> 400	> 400
Creatinine clearance	Reduced by 30%	Reduced by 30%
Bone mineral density	Z-score <-2.0 (forearm)	T-score <-2.5 at any site
Age (years)	< 50	< 50

* PTX is also recommended in patients in whom medical surveillance is neither desired nor possible.

LINEE GUIDA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (IP)

Claudio Marcocci¹, Alfredo Scillitani²

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

² "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Foggia

L'IP è una malattia endocrine frequente nelle nazioni dove la misura della calcemia è inclusa nelle metodiche automatiche di dosaggio. Ciò ha determinato un cambio nel quadro clinico di presentazione, da forme sintomatiche con sintomi da ipercalcemia, calcolosi renale e tumori bruni, verso una forma asintomatica. Non è chiaro se la paratiroidectomia (PTX) sia necessaria in questi pazienti asintomatici, nei quali la storia naturale della malattia non evidenzia progressione del quadro biochimico e densitometrico. Tuttavia circa il 25% dei casi manifesta una progressione della malattia in un follow-up di 10 anni. Nel 1990 e nel 2002 un gruppo di esperti ha stabilito linee guida per la diagnosi e per il trattamento (chirurgico o osservazionale) dell'IP asintomatico. La diagnosi di IP si basa sul rilievo di ipercalcemia persistente (calcio corretto per l'albumina o calcio ionizzato) in presenza di valori inappropriatamente normali o elevati di PTH. La valutazione del paziente dovrebbe includere lo studio dei principali organi bersaglio del PTH (scheletro e rene). Indagini di localizzazione preoperatoria non dovrebbero essere usate per confermare o escludere la diagnosi di IP ma sono necessarie quando si usi la PTX mini-invasiva. Tutti i pazienti con malattia sintomatica dovrebbero essere sottoposti a PTX.

Tabella - Linee guida per la paratiroidectomia nei pazienti con IP asintomatico*.

Parametro	Linee guida 1990	Linee guida 2002
Calcemia (al di sopra del limite superiore della norma, mg/dl)	1.0-1.6	1.0
Calciuria 24 ore (mg)	> 400	> 400
Clearance creatinina	Ridotta del 30%	Ridotta del 30%
Densità minerale ossea	Z-score <-2.0 (avambraccio)	T-score <-2.5 in qualsiasi sede
Età (anni)	< 50	< 50

* La PTX è anche raccomandata nei pazienti nei quali il follow-up non è accettato o possibile.

PHYSICAL ACTIVITY AND OSTEOPOROSIS

Antonio Del Puente¹, Mario Pedrazzoni²

¹ *Rheumatology, University "Federico II", Naples (Italy)*

² *Department of Internal Medicine and Biomedical Sciences, University of Parma (Italy)*

Exercise throughout life, particularly weight-bearing, is assumed to be beneficial for bone health. Physical activity as a way to prevent osteoporosis is based on evidence that it can regulate bone maintenance and stimulate bone formation including the accumulation of mineral, in addition to strengthening muscles, improving balance, and thus reducing the overall risk of falls and fractures.

However, our understanding of how to use exercise effectively in the prevention of osteoporosis is incomplete and several issues remain to be discussed.

Meta-analyses of randomised controlled trials assessing bone mineral density at various sites indicate a beneficial health effect of physical activity on prevention of bone loss. However, the effects appear to be relatively small, even if these changes must be regarded as beneficial compared to the age-related bone loss, which inevitably will occur if no interventions are implemented.

Retrospective and prospective observational and case-control studies suggest that physical activity in women is associated with reduced fracture risk, but they are prone to several biases.

Moreover, the Achilles heel of exercise is that the reduction or the cessation of physical activity, usually seen during aging, is associated with the loss of bone protection.

The optimal type and level of physical activity needed for the musculoskeletal benefits remain to be determined.

LE ATTIVITÀ SPORTIVE E L'OSTEOPOROSI

Antonio Del Puente¹, Mario Pedrazzoni²

¹ *Reumatologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

² *Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi di Parma*

Si ritiene che l'esercizio praticato nel corso della vita, soprattutto se sotto carico, sia benefico per la salute ossea. La possibilità di prevenire l'osteoporosi mediante l'attività fisica si basa sull'evidenza che essa possa stimolare il mantenimento e la neoformazione ossea e l'accumulo di minerale, oltre a rinforzare la muscolatura, migliorare l'equilibrio e ridurre quindi il rischio complessivo di cadute e fratture.

Tuttavia, non è completamente noto come utilizzare efficacemente l'esercizio nella prevenzione dell'osteoporosi e molti problemi restano in discussione.

Meta-analisi di studi controllati e randomizzati con valutazione della densità ossea in vari siti indicano un effetto positivo dell'attività fisica nella prevenzione della perdita ossea. Gli effetti sono tuttavia di piccola entità, anche se vanno considerati come positivi considerando la perdita che inevitabilmente si verificherebbe in assenza di interventi.

Studi osservazionali di coorte retrospettivi e prospettici e studi caso-controllo suggeriscono una riduzione del rischio di frattura nelle donne, ma tali studi sono soggetti a vari tipi di bias.

Il tallone d'Achille dell'esercizio fisico è rappresentato inoltre dal fatto che la riduzione o la cessazione dell'attività fisica, comune nel corso dell'invecchiamento, si associa a una perdita dell'effetto protettivo sull'osso.

Il tipo ottimale e l'intensità degli esercizi necessari per un beneficio muscolo-scheletrico non sono ancora stati definiti.